



*All'amico carissimo D. Nazzari
per ricordo affettuoso il suo appn
Gi. Zanussi*

ISTITUTO FIOLOGICO DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA

L. A.

SECREZIONE INTERNA

DELLE OVAIE

STUDIO CLINICO E SPERIMENTALE

PER IL

Prof. G. E. CURÁTULO

PROF. PAR. DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA NELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
MEMERO DELLA SOCIETÀ OSTETICA DI EDIMBURGO, ECC.

ED IL

Dott. L. TARULLI

AIUTO ALLA CATTEDRA DI FIOLOGIA NELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

*mix.
B
64
19*

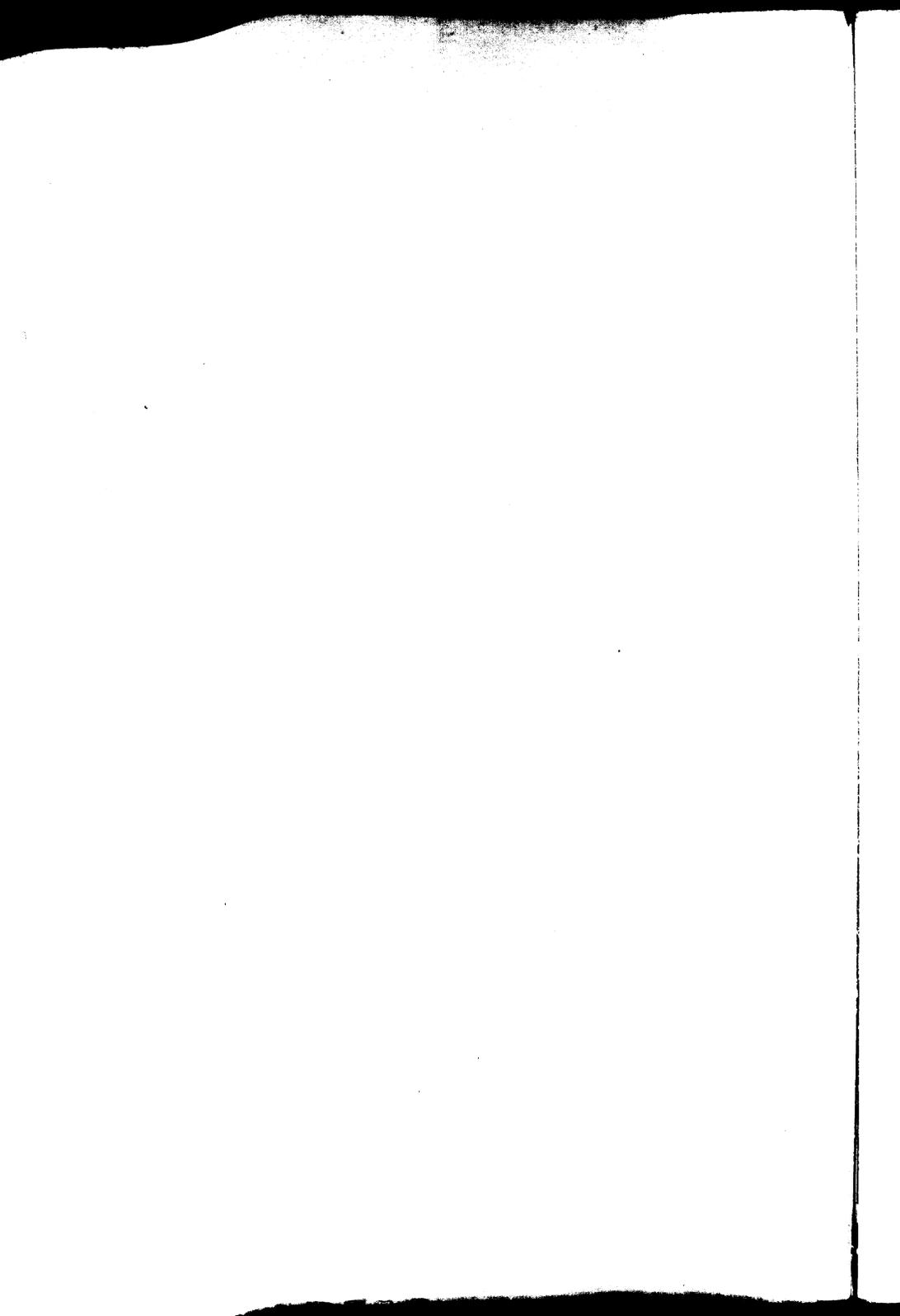


ROMA

TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Via degli Avignonesi, 32

1896



ISTITUTO FIOLOGICO DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA

LA
SECREZIONE INTERNA
DELLE OVAIE

STUDIO CLINICO E SPERIMENTALE

PER IL

Prof. G. E. CURÀTULO

PROF. PAR. DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA NELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
MEMERO DELLA SOCIETÀ OSTETRICA DI EDIMBURGO. ECC.

ED IL

Dott. L. TARULLI

AIUTO ALLA CATTEDRA DI FIOLOGIA NELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

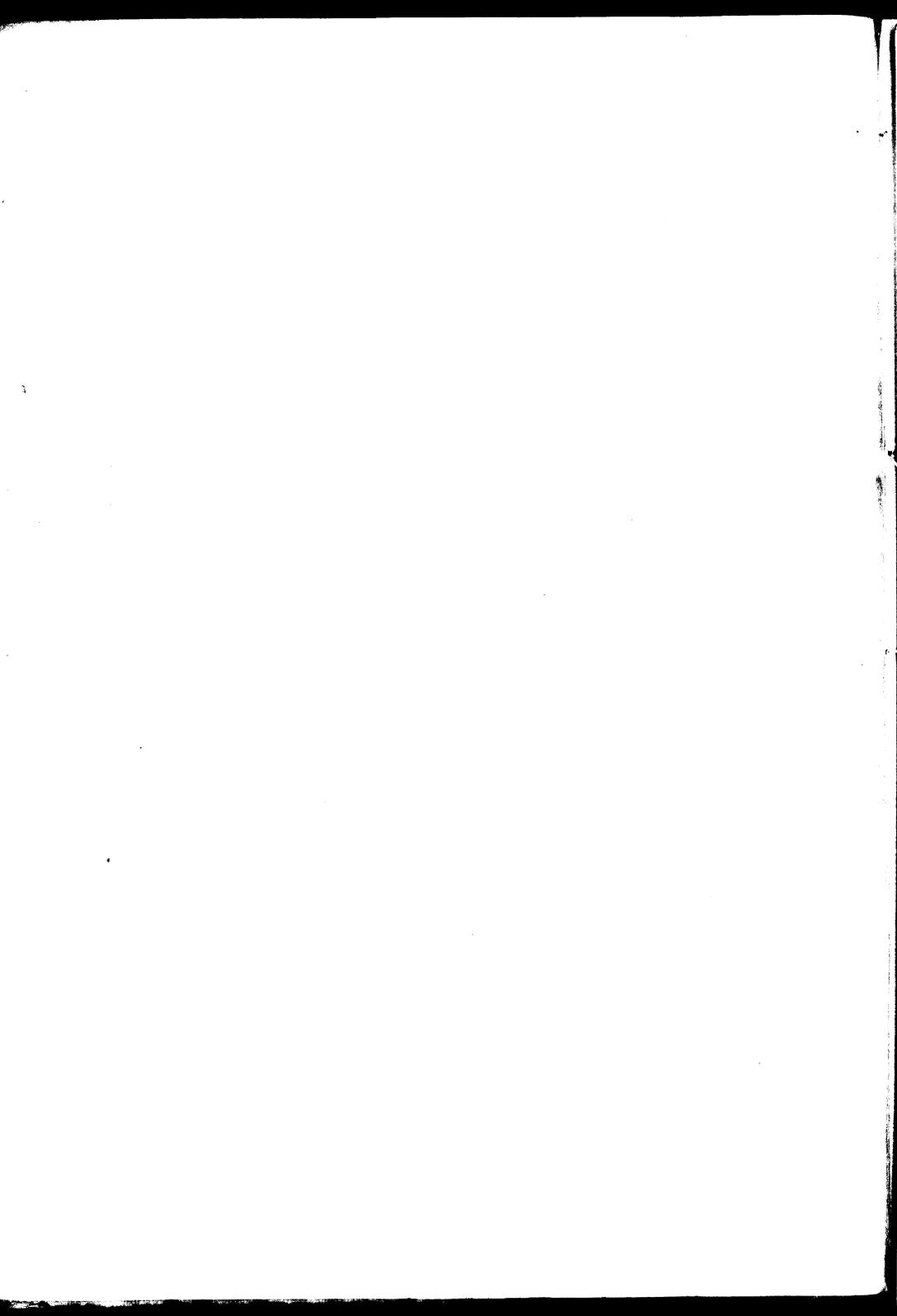


ROMA

TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Via degli Avignonesi, 32

1896



INDICE

Prefazione Pag. 5 a pag. 9

Introduzione storica.

Gli eunuchi nella Storia. - Semiramide e Nabucodonosor. - L'asportazione delle glandule sessuali presso i Greci ed i Romani. - La castrazione degli animali di sesso femminile nei tempi più antichi. - La castrazione delle donne presso i popoli orientali, tra i Greci ed i Romani. - L'asportazione delle glandule sessuali come presidio terapeutico, consigliata da Ippocrate, Galeno e Fracastoro. - La castrazione praticata per la cura della pazzia e di altre forme morbose. - La castrazione delle donne ai tempi nostri. - L'ovariectomia nella cura dei tumori fibrosi dell'utero, nell'istero-epilessia ed in alcune forme di psicosi. - Esagerazioni e benefici di questo atto operativo. - Lawson Tait e Spencer Wells. - La castrazione nell'osteomalacia.

Pag. 10 a Pag. 16

PARTE PRIMA.

Influenza dell'ablazione delle ovaie sul metabolismo organico.

Hegar e la sua memoria: Sulla castrazione delle donne. - I nostri animali di esperimento. - Esperienze riguardanti l'influenza dell'ablazione delle ovaie sulla composizione delle urine. - Esperienza I, II, III e Tabelle relative.

Pag. 16 a pag. 18

Esperienze riguardanti l'influenza dell'ablazione delle ovaie sul chimismo respiratorio. - Descrizione dell'apparecchio per la respirazione ideato dal Prof. Luciani. - L'ablazione delle ovaie nel *Mus Musculus*. - Tabelle relative allo scambio respiratorio studiato su due topine prima e dopo la castrazione. - Tabelle contenenti i risultati ridotti per un Kg. in peso dell'animale e per un'ora di ricerca. - Lo scambio respiratorio studiato nelle cagne. - Descrizione dell'apparecchio per la respirazione, del Prof. Colasanti. - Tabella relativa ad un'esperienza prima e dopo la castrazione. - Risultati ottenuti da tutte queste ricerche sperimentali.

Pag. 18 a pag. 47

PARTE SECONDA.

Fatti clinici e sperimentali che dimostrano la secrezione interna delle ovaie.

Considerazioni sui risultati ottenuti dalle esperienze eseguite sulle femine del *Mus Musculus* e sulle cagne. - La media dell'anidride carbonica eliminata dopo la castrazione ed il quoziente respiratorio. - L'eliminazione dell'anidride fosforica dopo la castrazione. - Ragione scientifica dei fenomeni più comunemente osservati dopo la castrazione, messi in rapporto con i fenomeni propri della menopausa e con quelli, che precedono l'epoca della pubertà. - Modificazioni del metabolismo organico nel periodo dell'attività sessuale della donna, nell'epoca della pubertà e nella menopausa. - L'origine del grasso dopo la castrazione. - Influenza delle glandole sessuali sullo sviluppo scheletrico. - Prove cliniche e sperimentali che la dimostrano. - La castrazione come rimedio curativo dell'osteomalacia. - Meccanismo di guarigione del processo osteomalacico dopo l'ablazione delle ovaie. - Teoria del Fehling e sua critica. - La teoria della secrezione interna delle ovaie provata da fatti clinici e sperimentali. - Osteomalacia ed acromegalia. - Discussione della nostra Nota preventiva sulla teoria della secrezione interna delle ovaie, avvenuta in seno all'*Edinburgh Obstetrical Society* e nell'*Obstetrical Society* di Londra. - Frequenza del cancro dell'utero dopo l'asportazione delle ovaie, rilevata dalle statistiche dal Simpson e dallo Spencer Wells. - Frequenza del cancro dell'utero nella menopausa. - Necessità di ulteriori conferme per stabilire un'eventuale influenza della secrezione ovarica sullo sviluppo della neoplasia epiteliale. - Brown Séquard e D'Arsonval. - La nessuna influenza della secrezione ovarica sulla ossidazione delle sostanze azotate. - Fatti sperimentali ed osservazioni che lo dimostrano. - Proprietà sin'ora apprezzabili del prodotto della secrezione ovarica. - Secrezione ovarica e secrezione testicolare. - Enunciazione della teoria sulla secrezione interna delle ovaie.

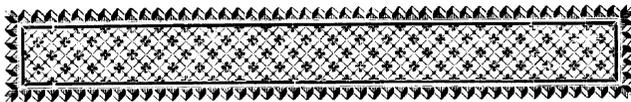
Pag. 47 a pag. 87

PARTE TERZA.

Ricerche tendenti a produrre l'osteomalacia sperimentale.

Iniezioni di succo ovarico e di culture di *fermentum nitricum*. - Risultati negativi. - La teoria del Petrone e sua critica. - Il eroralio e la cloronarcosi nella cura dell'osteomalacia. - Considerazioni cliniche. Pag. 88 a pag. 95
Bibliografia Pag. 97 a pag. 100
Spiegazione delle tavole, Pag. 100





Chaque tissu et plus généralement chaque cellule de l'organisme sécrète pour son propre compte des produits ou des **ferments spéciaux** qui, versés dans le sang, viennent influencer par l'intervention de ce liquide, toutes les autres cellules rendues ainsi solidaires les unes des autres par un mécanisme autre que celui du système nerveux.

BROWN-SÉQUARD ET D'ARSONVAL.

P R E F A Z I O N E .

Le presenti ricerche sono destinate a colmare una lacuna esistente nella fisio-patologia delle glandole sessuali muliebri.

L'antico aforisma : *propter solum ovarium mulier est quod est*, sebbene trovasse dei caldi sostenitori, nullameno non mancarono coloro, i quali intesero menomarne l'importanza. Tra questi è da annoverarsi l'Hegar con la sua classica memoria : *Sulla castrazione delle donne* (1).

Ma, se da un canto le castrazioni fatte sugli animali, quantunque praticate più a scopo di economia rurale od utilitario che scientifico, ci palesavano modificazioni non lievi a carico dell'intero organismo, d'altro canto l'osservazione clinica dei fenomeni presentati da inferme alle quali erano state asportate le ovaie, ovvero nelle quali questi organi erano sede di alterazioni morbose, abbastanza chiaramente dimostravano la notevole influenza, che queste glandole esercitano sull'economia animale, a parte della loro più appariscente e ben nota funzione, della riproduzione degli ovuli.

Egli è però, che non essendo mai stata studiata una tale influenza con rigore ed indirizzo scientifico, conseguir ne dove-

vano inesatte od ipotetiche le spiegazioni dei fenomeni che si notano in seguito all'ovariectomia.

Chi, ad esempio, non conobbe come l'ablazione delle glandole sessuali determina notevoli mutamenti nelle condizioni nutritizie dell'economia animale e particolarmente un notevole accumulo di grasso? Ma chi mai seppe dare la ragione scientifica di questo fenomeno, o chi mai indagò le eventuali modificazioni del chimismo respiratorio e della composizione delle urine dopo l'ovariectomia?

Era naturale poi, che gli effetti della conoscenza incompleta della fisiologia di quest'organi dovessero ripercuotersi nel campo della Patologia e della Clinica, ed oggidì più che mai si sentì il bisogno che questo vuoto fosse colmato, che queste conoscenze si approfondissero, oggidì che la Clinica sanzionava come l'asportazione delle ovaie determina, in modo sì rapido da sembrare sorprendente, la guarigione di un processo morboso che ha la sua sede in una parte dell'organismo, sulla quale pareva che le glandole sessuali non avessero alcuna influenza, sul sistema scheletrico.

La guarigione, infatti, dell'osteomalacia, mercè la rimozione delle ovaie, messa in evidenza per la prima volta dal Fehling al secondo Congresso della Società Ginecologica tedesca, tenutosi in Halle nel 1888, è oramai prezioso acquisto dell'ostetricia di quest'ultimi tempi.

Ma dall'epoca della menzionata comunicazione del Fehling sino ad oggi, il conoscere la ragione scientifica per cui la castrazione determina la guarigione della *mollities ossium*, fu argomento di discussioni numerose e di studi indefessi. Ed alla difficoltà di poter dare ad un fatto solo accertato dall'osservazione empirica, una spiegazione scientifica, deve attribuirsi il ribellarsi di pochi contro un presidio terapeutico, che nelle mani di clinici coscienziosi, dopo avere espletato rimedi di minore gravità, dà risultati veramente efficaci.

In Germania specialmente, clinici rinomati tra i quali, oltre del Fehling si annoverano lo Zweifel, l'Hofmeier, il Winckel, lo Schauta, il Sippel, il Baumann ed altri, in Italia il Truzzi, che con amore e competenza se ne occupò, si diedero tutti allo studio dell'importante questione.

Ma essa rimase avvolta dalle più fitte tenebre, e le ipotesi succedettero alle ipotesi. La strada che si batteva non era, in verità, quella che avrebbe potuto condurci alla soluzione dell'interessante problema.

L'attenzione degli investigatori era stata tutta attratta dai brillanti risultati della Clinica e nel fatto clinico soltanto si volle ricercare la ragione della guarigione del processo osteomalacico; e poichè il fatto clinico dimostrava che, asportando le ovaie si aveva la guarigione, così si volle nelle glandole sessuali riporre la causa dell'osteopatia, applicando il ben noto aforisma: *Post hoc, ergo propter hoc!*

Bisognava cominciare col domandarsi, non quali fossero le influenze delle glandole sessuali sul labile bilancio organico delle osteomalaciche, ma piuttosto partire da un fatto fisiologico bene stabilito: l'influenza cioè, di quegli organi sul metabolismo organico ed allo stato normale.

Già l'anno decorso avemmo a pubblicare una breve Nota preliminare (2) intorno ad una serie di ricerche, le quali ci avevano condotto ad ammettere una secrezione interna delle ovaie. E sin d'allora rilevammo che, se il punto di partenza delle nostre investigazioni era stato il fatto clinico della guarigione dell'osteomalacia in seguito all'ablazione delle ovaie, ci era sembrato però, che uno studio proficuo sul modo di agire dell'ovariectomia in questa grave osteopatia, allora solo potesse farsi, quando prima si fossero studiate le modificazioni che, dopo la castrazione ed in condizioni fisiologiche, hanno luogo nel ricambio materiale.

L'interesse col quale quella nota preliminare fu accolta in Italia ed all'estero c'incoraggiò a proseguire nella iniziata serie di ricerche, che ora presentiamo completa nella presente monografia.

Essa consta di tre parti: nella prima, dopo una breve introduzione storica sulla castrazione, ci siamo proposti di studiare, con una serie di ricerche sperimentali sugli animali, quale fosse l'influenza dell'ablazione delle ovaie su tutto il ricambio organico. Noi tenemmo di mira specialmente la curva dell'Azoto e dell'anidride fosforica eliminati per le urine e per le fecce, lo scambio respiratorio completo, nonché la curva del

peso complessivo dell'animale.

È superfluo il notare come in ogni atto operativo ci accertassimo con minuzioso esame, che l'estirpazione delle glandole sessuali fosse fatta completa, ed indagammo sempre alla possibilità di ovaie soprannumerarie.

Questa prima parte del nostro lavoro costituisce come il *substratum* sul quale si fonda la seconda.

In questa, sulla base dei risultati ottenuti dalle precedenti ricerche, noi diamo la ragione scientifica dei fenomeni più comunemente osservati dopo la castrazione, mettendoli in rapporto con quelli propri della menopausa e con i fenomeni che precedono l'epoca della pubertà; periodi della vita della donna in cui le ovaie restano come silenziose. Le modificazioni, inoltre, dello scambio organico inerenti al periodo dell'attività sessuale della donna, quelli dell'epoca della pubertà e della menopausa saranno da noi attentamente prese in esame.

È col fondamento di tutti questi fatti che noi veniamo alla esplicazione della nostra teoria sulla secrezione interna delle ovaie.

* * *

L'ultima parte della memoria comprende una serie di ricerche, tendenti a produrre l'osteomalacia sperimentale, mercè iniezioni di succo ovarico e di *fermentum nitricum*. Ciò per controllare da un lato l'opinione di coloro, i quali ammetterebbero un'esagerata funzionalità ovarica come causa dell'osteomalacia e dall'altro la teoria del Petrone, il quale, com'è noto, ritiene la nitricazione dell'organismo, essere la causa del processo morboso.

Questo è lo schema del presente studio clinico sperimentale che oggi presentiamo completo agli studiosi. Che se per le non poche difficoltà onde esso era cosparso, ci costò molta fatica, ci è sufficiente compenso il non essere riuscito infruttuoso e l'aver contribuito alla soluzione di una questione tanto controversa ed interessante.

All'illustre Prof. Luigi Luciani, che con affettuoso interesse ci seguì in tutte queste ricerche, ci è grato esprimergli vivissimi sensi di grazie.

Io poi gli sono personalmente riconoscente per la cortese ospitalità accordatami nel suo Laboratorio, onde compiere queste ed altre ricerche.

Roma, Luglio 1896.

Prof. G. EMILIO CURÀTULO

Prof. par. di Ostetricia e Ginecologia nella R. Università di Roma.

INTRODUZIONE STORICA.

Il turpe costume di asportare le glandule sessuali nell'uomo e nella donna rimonta ad epoca antichissima. Secondo il D'Ollinean (3) è più di 4000 anni, che si parla di eunuchi nel mondo, e la storia sacra e la profana fanno menzione di un'infinità di persone, che non potendo essere classificate come uomini o come donne, venivano ritenuti siccome una terza specie: *tertium hominum genus* (Alessandro Severo).

Giovenale chiama questi esseri disgraziati: *semivivres* e se Luciano nel suo dialogo li definisce qual prodigio della natura, Esaia d'altro canto, li paragona a tronchi disseccati :

« Truncus iners jacui. Species et inutile signum,
« Nec satis exactum est corpus ac umbra forem. »
OVID. - *Amor.*

La maggior parte degli storici ammettono essere stata Semiramide, Regina degli Assiri, la prima a fare asportare le glandule sessuali; sebbene Diodoro Siculo, che di questa celebre Regina fece la storia più completa, sembra non accenni a nulla di preciso su tale argomento. Vossius (4) crede che i Persiani sieno stati gl'inventori di questo detestabile costume e che la parola latina *Spado*, che comprende diverse forme di eunuchi, trae origine dal nome di un villaggio persiano denominato Spada, ove pare che la prima castrazione sia stata praticata.

Non è qui il luogo di entrare in simili controversie, se cioè non sia più nel vero il D'Ollinean, quando afferma che il primo eunuco di cui faccia menzione la sacra scrittura sia Putifarre, generale egiziano che comprò Giuseppe dagli Ismaeliti, ovvero se in un'epoca in cui ancora i Persiani non esistevano, il nome di eunuco non fosse già divenuto tanto comune, come titolo di dignità o di carica, siccome sostengono altri. A titolo di curiosità storica ci basterà invero, il ricordare come i Persiani, i Medi, e gli Assiri siano stati tra tutti i popoli, quelli che più si scriverono degli eunuchi e che Nabucodonosor fece castrare tutti gli ebrei e gli altri prigionieri di guerra, onde avere al suo servizio non altro che eunuchi. *Excusez de peu!*

La storia romana è ricca di fatti che dimostrano quanto fosse comune in quell'epoca questa turpe speculazione, segno della corruzione grandissima di quei tempi, e mentre Giovenale si scaglia contro quest'abuso con i versi :

« Nullas Ephemum
« Deformem saeva castravit in arce tyrannus. »

SATIRA X, v. 306-307.

in un'altra sua satira rimprovera alle donne romane i loro eccessi con gli eunuchi :

« Sunt quos eunuchi imberbes ac mollia semper,
« Oscula delectent et desperatio barbae,
« Et quod abortivo non est opus. »

SATIRA VI, v. 366.

È noto come, per la barbara speculazione di conservare la voce di soprano si castrassero dei giovinetti, che poi divenivano cantori della Cappella Sistina, e questo costume doveva essere tanto diffuso che in Napoli, su talune insegne dei barbieri, si leggeva l'iscrizione: *Qui si castrano ragazzi a buon mercato* (5).

Nè mancò il furore religioso ! Alcuni di questi disgraziati venivano offerti in olocausto alle divinità pagane e bisognava che i sacerdoti fossero eunuchi per potersi castamente dedicare alle cose sacre.

Era questo specialmente il costume degli Ateniesi, onde i sacerdoti di Diana d'Efeso erano obbligati ad essere castrati. La religione cristiana, malgrado li avesse proibiti, ebbe pure i suoi eunuchi ed un certo Valesius fondò una setta, che sosteneva essere questa una condizione indispensabile per divenire sacerdote e non solamente su loro stessi essi praticavano questa mutilazione, ma riducevano in questo stato tutti coloro che cadevano nelle loro mani (6). È noto infine, come gli Ottenotti avessero per costume di estirparsi un testicolo per essere più agili alla corsa.

*
* *

Se la castrazione fu praticata in modo così diffuso negli uomini, essa non risparmiò le donne. Presso i popoli orientali si

praticavano spesso ed anche oggidi si praticano delle operazioni, che erroneamente furono considerate come vere castrazioni. Così presso i Kreofagi, popolo Arabo, più che una vera castrazione praticasi la circoncisione, secondo l'uso giudaico, escidendo le piccole labbra e la clitoride. Altri praticano l'infundibulazione, la chiusura cioè, della vulva mercè l'introduzione di anelli.

Presso i Greci ed i Romani con la parola *εισπομισσι*, *castrare*, intendevasi tanto l'estirpazione dell'utero, che delle ovaie; ma è indubitato, che la vera castrazione, nel senso della sola ablazione delle ovaie, sia stata praticata dagli antichi. Il re di Lidia, Andromite, faceva praticare la castrazione delle donne per servirsene nel suo Harem come eunuchi femmine, ed il re Gige vuolsi facesse castrare le sue concubine per conservarvele leggiadre: *ut tuis semper aetate et forma florentibus uteretur* (7).

Il celebre castratore di porci di cui parla Wierus, in tempi a noi più vicini, si vuole castrasse la propria sorella, che si era data ad una vita sfrenata (8), e si narra altresì che per moderare le voglie troppo libertine di una sua figlia, una celebre venditrice di porci ungherese, la castrasse alla stessa guisa onde ella soleva fare con le sue porcelle (9). Bischoff infine, fa menzione di un certo viaggiatore inglese a nome Roberts, il quale in un suo viaggio nelle Indie, da Delhi a Bombay, vide numerose donne, alle quali durante la giovinezza erano state tolte le ovaie (10).

* * *

La castrazione degli animali di sesso femminile rimonta anch'essa ad epoca abbastanza antica. Aristotile (11), e Plinio (12), parlano di castrazioni eseguite nelle troje e nelle femmine dei camelli. Sorano (13), fa menzione della castrazione delle troje, le quali, egli dice, diventano più forti e più grosse. Galeno (14), ne parla come un procedimento molto diffuso non solo nella Asia Minore, ma anche nelle estreme regioni nordiche presso i Cappadoci; esse, dice questo autore, diventano molto grasse e la loro carne sorpassa in tenerezza quella degli altri animali, come il maiale maschio castrato sorpassa l'altro che non lo fa.

Diembrok (15) parla della castrazione delle cagne e Plate-rus (16) di quella delle vitelle nella Contea di Zollern, la cui carne veniva annoverata fra le più squisite ghiottonerie.

Nel secolo XVII sembra che la castrazione delle giumente sia stata molto diffusa, specialmente in Danimarca, e nei Manuali di Medicina operatoria veterinaria del principio di questo secolo, si trovano precetti per l'estirpazione delle ovaie nelle giumente, nelle vacche, nelle pecore, nelle troje, nei polli (17). Nel 1830, l'americano Wyne introdusse su vasta scala la castrazione della vacca, che fu molto diffusa in Francia per opera di Charlier (18). In Italia, specialmente nella Lombardia, usasi praticare la castrazione delle vacche.

* *

Ma se l'asportazione delle glandole sessuali fu praticata negli animali a scopo di economia rurale e nella specie umana per la corruzione dei tempi o per fanatismo, non è senza interesse rilevare come questa mutilazione venisse, sin dai tempi più antichi, altresì praticata a scopo terapeutico, onde se gl'infelici così mutilati venivano considerati come: *Terrae pondus inutile. Fruges consumere nati*; erano in compenso ritenuti refrattari a talune malattie.

Ippocrate, ad esempio, li riteneva refrattari alla gotta: *Eunuchi non laborant podagra* (19) e Fracastoro ammetteva che assai raramente essi andassero incontro alle malattie erpetiche, alle infiammatorie, alle asmatiche (20).

Antipathia vero Elephantiasis veneno resistit; hinc eunuchi et quicumque sunt mollis, frigidae et effeminatae naturae, numquam, aut raro, laepra corripuntur, et quidem quibus immi-net laeprae periculum de consilio medicorum sibi virilia am-pulare permittitur (21).

I sacerdoti di Cibele guarivano la pazzia con la castrazione. *Qui ante castrationem maniaci erant, sanam aliquanto mentem ab illo recuperant* (22).

P. Frank la credeva assai efficace per la guarigione della pazzia prodotta da esagerati istinti sessuali (23); Galeno la consigliava specialmente per la lebbra (24) e nel secolo XVII



non mancò chi praticasse la castrazione per la cura di numerose malattie. Dionigi parla di uno di questi specialisti ambulanti, che nutriva il suo cane con i testicoli che toglieva al prossimo (25).

In alcuni villaggi della Svezia si guariva la satiriasi mediante la castrazione (26) ed Aetius parla di alcuni infermi tormentati dal priapismo, che si erano castrati da loro stessi: *Novimus quosdam audaciores, qui sibi ipsis testes ferro rese-* *carunt* (27).

La castrazione, inoltre, fu consigliata per la guarigione radicale delle ernie inguinali (28), contro lo stato di eccessiva rigidità del tessuto cellulare (29) ed alcuni antichi scrittori pretesero che quest'operazione potesse perfezionare l'organismo animale. Lucrezio nel suo poema dice, come gli antichi vi ricorressero nei casi più disperati:

« Et graviter partem metuentes limina lethi

« Videbant ferro privati parte virili. »

De natura rerum.

* * *

Dalle riferite citazioni si vede, quanto diffusa fosse presso gli antichi la castrazione a scopo terapeutico.

Ai nostri giorni l'ablazione delle ovaie è stata anch'essa proposta e su larga scala praticata contro alcuni processi morbosi; nè mancarono pur oggi le esagerazioni sui benefici ottenuti da quest'atto operativo, nè il delirio di alcuni operatori. Vi ha chi la propone in casi di metrite o di dismenorrea e tra questi il Kelly, per combattere le forti coliche uterine sopravvenienti ad ogni periodo menstruale (30). Altri, fra i quali specialmente il Lawson-Tait, la consigliarono e la eseguirono nell'epilessia menstruale (*menstrual epilepsy*), in casi di istero-epilessia e d'isterismo.

Non poche castrazioni, inoltre, furono praticate contro talune forme di mania o di psicosi, le quali, sembrava, traessero origine da stimoli abnormi irradianti dalle ovaie sul sistema cerebro-spinale, rievocando in tal guisa pur oggi la pratica e

le esagerazioni degli antichi sacerdoti di Cibele, che guarivano la mania con la castrazione.

È noto il grave dibattito sorto, or sono pochi anni, tra il Lawson-Tait, che di questa operazione si era fatto strenuo difensore, e lo Spencer Wells, che richiamò severamente l'attenzione dei ginecologi, tornando a pubblicare, insieme ad una interessante monografia dal titolo *Modern Abdominal Surgery*, un articolo già da lui pubblicato nel 1886 nell'*American Journ. of Med. Scien.*, nel quale vivamente stigmatizzava l'abuso della castrazione.

Già uno di noi (*) in una Comunicazione fatta alla Società Italiana di Chirurgia nel 1891, riportando due casi di psicosi di origine genitale nei quali la castrazione era riuscita a produrre la guarigione, faceva notare le difficoltà non lievi di stabilire in simili casi in modo certo, che sia l'ovaio il punto di partenza della psicopatia e levò la voce contro l'abuso di tale atto operativo.

Non mancarono, infine, chirurghi che praticarono l'ablazione delle ovaie per procurare la sterilità od impedire la riproduzione di manie ereditarie (31), ed è non meno strana la conclusione di una Comunicazione fatta dal Keppler (di Venezia) al Congresso Internazionale di Berlino del 1891 che suona così: *Il matrimonio con una donna castrata è il tipo ideale del matrimonio malthusiano; è la sola maniera di praticare il malthusianismo senza compromettere la salute e la felicità degli interessati.*

L'ablazione delle ovaie diede risultati veramente degni di nota, ai nostri giorni, nei casi di tumori fibrosi dell'utero, specie allorquando la tecnica dell'estirpazione di sì voluminose neoplasie, ora tanto notevolmente migliorata per opera particolarmente del Martin e di altri, era tanto difficile e pericolosa. Consigliata per la prima volta dal Battey in America (32), dall'Hegar in Germania (33) e divulgata dal Lawson-Tait in Inghilterra (34), aggiungendovi l'estirpazione delle trombe, quest'operazione diede buoni risultati nel combattere il sintoma più imponente della

(*) G. E. CURATULO. - *Sull'ablazione degli annessi dell'utero*. Contributo clinico ed anatomico-patologico. - Roma, Tipografia Artero, 1892.

malattia, le gravi metrorragie.

Si è però, nei casi di osteomalacia che l'ovariectomia richiamo in questi ultimi tempi l'attenzione dei clinici, costituendo essa il rimedio più efficace per la cura di questa grave osteopatia, quando già altri mezzi terapeutici riescono infruttuosi.

Ma dell'influenza e del modo di agire dell'ovariectomia nell'osteomalacia, noi diffusamente ci occuperemo nella seconda parte del lavoro.

PARTE PRIMA.

Influenza dell'ablazione delle ovaie sul metabolismo organico.

In una interessante memoria pubblicata nel 1878 (35), l'Hegar, per il primo, si occupò con competenza non comune dell'importante argomento dell'ablazione delle ovaie, e sebbene il titolo di quella dotta monografia riferivasi alla castrazione nelle donne, egli però, insieme a numerosi fatti clinici raccolti, ritenne necessario richiamare per lo studio dell'interessante argomento, gli effetti dell'ovariectomia negli animali.

Ma nella monografia del distinto Ginecologo di Friburgo nulla vi ha, che accenni lontanamente lo scopo o la necessità d'indagare quali fossero le modificazioni del ricambio materiale dopo questo atto operativo. L'Hegar, infatti, non ebbe a fare che una sola esperienza grossolana e pur questa riuscì infruttuosa.

Per farmi un'opinione propria, scriveva egli, *sulle conseguenze della castrazione nelle giovani traie, presi due animali quasi della stessa età, ad uno dei quali estirpai ambo le ovaie ed all'altro solo una* (36). Ma questa unica esperienza non rilevò altro di notevole, che la differenza nello sviluppo dell'utero nei due animali, che non erano del resto nè della stessa leva, nè della stessa razza.

L'esperienza però, dell'Hegar aveva ben diverso indirizzo, come tutto l'insieme del suo lavoro, non essendo esso che uno studio comparativo tra quanto volgarmente erasi osservato negli animali castrati e quanto notavasi nelle donne, alle quali erano state tolte le ovaie. Così egli s'intrattiene a lungo sul fatto, se fregola e mestruazione siano originariamente

identiche, se l'ovariectomia determina o meno, la scomparsa completa dell'epoca degli amori e se infine, debba ritenersi costante l'ingrassamento consecutivo a tale operazione. È noto, come egli venisse alla conclusione, che è insostenibile l'antico motto: *propter solum ovarium mulier est quod est*, se con esso s'intende, che dall'ovaio parta la spinta per la determinazione del tipo speciale del corpo muliebre e dello speciale carattere sessuale.

*
**

Gli animali sui quali le nostre ricerche vennero fatte furono le cagne e le femmine del *Mus Musculus*; le prime, come è noto, si prestano assai facilmente al cateterismo vescicale, onde raccogliere la quantità di urina emessa nelle 24 ore. Il *Mus Musculus* per la sua piccolezza si presta alla ricerca dei prodotti eliminati con la respirazione, usando l'apparecchio del Luciani.

In una breve nota pubblicata nel *Wiener Therapeutische Wochenschrift* (37), ebbimo a rilevare, come è veramente sorprendente la resistenza con la quale questi piccoli animali sopravvivono a lunghi atti laparatomici. La ricerca delle ovaie, sebbene riuscisse piuttosto indaginosa tanto per la piccolezza di questi organi, quanto per la loro ubicazione, studiata però attentamente l'anatomia della regione, bene si riusciva nelle varie esperienze a praticare la castrazione.

Come si disse nella prefazione, in ogni atto operativo ci accertammo, con minuzioso esame, che l'estirpazione delle glandole sessuali fosse fatta completa ed indagammo sempre alla possibilità di ovaie sopranumerarie.

Gli animali in esperimento venivano tenuti a dieta costante prima della castrazione, fino ad avere una media quasi invariata nella eliminazione dell'Azoto, dei fosfati e dei prodotti della respirazione. La dieta, che variava a seconda del peso dell'animale, restava uguale dopo la castrazione. Per la ricerca dell'Azoto ci siamo serviti sia del metodo del Kjeldahl, sia del metodo Yvon; per la ricerca dell'anidride fosforica del reattivo all'acetato di uranio. Per il chimismo respiratorio più diffusa-

mente diremo, allorquando descriveremo gli apparecchi dei quali ci siamo serviti.

La castrazione veniva praticata con una incisione lungo la linea alba e la sutura a strati con catgut.

**Esperienze riguardanti l'influenza dell'ablazione delle ovaie
sulla composizione delle urine.**

ESPERIENZA I. - Cagna A.

Cagna di pelo bianco, bastarda, giovane, del peso di Kilogrammi 9,160.

Si sottopone ad una dieta costante, consistente in gr. 300 di carne, gr. 200 di pane, c. c. 800 di acqua.

L'animale viene racchiuso, per poter raccogliere le urine eliminate nelle 24 ore, entro una grande gabbia di zinco, dove può rimanere comodamente sdraiato. Ogni giorno ed alla stessa ora prima della somministrazione del cibo, esso viene siringato e indi pesato con una bilancia molto esatta.

Nell'urina emessa determiniamo l'Azoto totale con il metodo del Kjeldahl, e dosiamo i fosfati con una soluzione titolata di acetato di uranio di cui un c. c. corrisponde a 0,005 di $P^2 O^5$. Dopo aver osservato per parecchi giorni di seguito l'andamento della curva del peso, e come l'Azoto ed i fosfati eliminati avessero una media quasi invariata, l'animale viene operato d'estirpazione delle due ovaie; durante l'atto operativo esso subisce lievi perdite di sangue. La cicatrizzazione del peritoneo e dei muscoli avviene dopo tre o quattro giorni, ma quella della ferita cutanea, per essersi l'animale tolta la fasciatura, si ebbe dopo una ventina di giorni.

Ristabilitosi viene nuovamente racchiuso nella gabbia e sottoposto alla dieta di anzi stabilita. Nella Tabella seguente riportiamo le pesate giornaliere dell'animale ed i valori ottenuti nella determinazione dell'Azoto e dei fosfati emessi nelle 24 ore, annotando a parte tutto quello che fu da noi osservato durante questo lungo periodo di ricerche.

Vedi nella Tavola I, in fondo alla memoria, le curve relative a questa esperienza.

ESPERIENZA I. — Cagna A.

Data della esperienza	Peso dell'animale	Urina delle 24 ore	Azoto eliminato	P ²⁵ O ²⁵ emesso	Osservazioni
	gr.	c. c.	gr.	gr.	
8 Novemb.	9160	820	10,204	1,304	
9 »	9370	810	10,428	1,679	
10 »	9340	830	10,403	1,762	
11 »	9480	880	9,881	1,232	
12 »	9300	840	9,738	1,260	
13 »	9490	770	9,686	1,601	
14 »	9500	795	9,230	1,710	
15 »	Il 15 Novembre la cagna viene operata di estirpazione delle due ovaie. L'operazione riesce bene senza grave perdita di sangue.
14 Dicemb.	7520	740	9,870	0,740	
15 »	7560	820	10,288	0,984	
16 »	7600	850	10,110	0,935	
17 »	7660	700	9,230	1,100	
18 »	7730	835	9,711	1,000	
19 »	7760	950	9,926	1,250	
20 »	7860	915	9,760	0,915	
21 »	7840	990	10,345	0,750	
22 »	7900	940	9,326	0,700	
23 »	8030	900	9,491	0,928	
24 »	Sono andate perdute le urine.
25 »	8000	1025	10,440	1,000	
26 »	8100	970	11,378	1,029	
27 »	8000	
28 »	8050	950	11,955	1,045	
29 »	8110	950	10,775	1,000	

Segue Esperienza I.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell' animale gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore c. c.</i>	<i>Azoto eliminato gr.</i>	<i>P^o C^o emesso gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
30 Dicemb.	8160	950	10,309	0,730	
31 »	8250	900	10,131	0,777	
1 Gennaio	8210	980	10,265	0,882	
2 »	8280	985	9,800	1,080	
3 »	8260	930	10,874	0,904	
4 »	8220	980	11,359	0,672	
5 »	8260	925	10,625	1,202	
6 »	8500	Sono andate perdute le urine.
7 »	8450	1040	10,920	0,590	
8 »	8470	960	10,815	0,768	
9 »	8550	920	10,200	0,800	
10 »	8470	955	10,445	0,900	
11 »	8560	900	10,200	0,800	
12 »	8630	900	10,217	0,680	
13 »	8650	960	10,875	0,900	
14 »	8720	910	10,310	0,700	
15 »	8780	990	10,581	0,792	
16 »	8800	950	10,200	0,800	
17 »	9000	885	10,548	0,973	
18 »	9000	930	9,100	0,930	
19 »	9020	980	9,350	0,820	
20 »	9080	905	9,010	0,814	
21 »	9030	950	9,879	0,704	
22 »	9130	800	9,020	0,821	
23 »	9150	980	10,894	0,980	
24 »	9080	900	10,105	0,900	
25 »	9200	850	9,608	0,644	

Segue Esperienza I.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell' animale</i>	<i>Urina delle 24 ore</i>	<i>Azoto eliminato</i>	<i>P^o O^o emesso</i>	<i>Osservazioni</i>
	<i>gr.</i>	<i>c. c.</i>	<i>gr.</i>	<i>gr.</i>	
26 Gennaio	9280	955	11,085	0,859	
27 »	9250	915	11,594	0,822	
28 »	9400	865	11,117	0,752	
29 »	9320	970	11,779	0,582	
30 »	9320	970	11,779	0,592	
31 »	
1 Febbraio	9400	905	10,990	0,543	
2 »	9360	975	11,840	0,756	
3 »	9400	895	11,340	0,706	
4 »	9400	865	10,940	0,655	
5 »	9500	940	11,890	0,752	
6 »	9500	955	11,080	0,955	
7 »	9530	995	10,490	0,597	
8 »	9160	940	11,350	0,470	
9 »	9610	930	10,270	0,558	
10 »	9680	980	11,810	0,490	
11 »	9600	980	11,320	0,490	
12 »	9700	910	10,050	0,455	
13 »	9800	890	11,620	0,534	
14 »	9750	960	10,870	0,665	
15 »	9900	960	11,090	0,672	
16 »	9820	950	10,970	0,855	
17 »	9820	800	9,810	0,560	
18 »	9970	840	11,030	0,672	
19 »	9900	910	10,900	0,910	
20 »	9970	910	11,020	0,609	
21 »	10000	930	10,860	0,837	

Segue Esperienza I.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale</i> gr.	<i>Urina delle 24 ore</i> c. c.	<i>Azoto eliminato</i> gr.	<i>P^a O^a emesso</i> gr.	<i>Osservazioni</i>
22 Febbraio	10006	940	10,950	0,584	
23 »	9990	930	11,350	0,560	
24 »	10050	870	10,640	0,783	
25 »	9950	1010	11,360	0,606	
26 »	10050	925	10,450	0,561	
27 »	10070	840	10,670	0,692	
28 »	10080	885	11,020	0,619	
1 Marzo	10020	915	11,000	0,915	
2 »	10120	Sono andate perdute le urine.
3 »	10000	1000	10,600	0,700	
4 »	10080	835	10,020	0,675	
5 »	10170	905	10,040	0,776	
6 »	10180	795	10,060	0,795	
7 »	10100	1000	10,600	0,500	
8 »	10150	800	10,700	0,560	
9 »	10260	860	10,790	0,650	Si sospende l'esperienza e si pone l'animale a dieta comune.
24 Aprile	9220	960	9,060	0,578	Il 23 Aprile si pone nuovamente la cagna alla dieta avanti stabilita e si esaminano le urine.
25 »	9170	900	9,050	0,540	
26 »	9300	870	11,790	0,600	
27 »	9600	800	9,240	0,560	
28 »	9520	900	11,740	0,630	
29 »	9620	990	9,300	0,490	
30 »	Sono andate perdute le urine.
1 Maggio	9700	860	10,360	0,516	
2 »	9750	910	10,970	0,860	

Segue Esperienza I.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore c. c.</i>	<i>Azoto eliminato gr.</i>	<i>P^o C^o emesso gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
3 Maggio	9900	970	11,570	0,582	
4 »	9930	900	10,750	0,540	
5 »	10200	1065	10,600	0,860	Si sospende l'esperienza e si pone la cagna alla dieta comune.
23 Giugno.	10170	680	9,100	0,460	Il 21 Giugno si pone nuovamente la cagna in esperienza.
24 »	10150	860	11,230	0,516	
25 »	10150	770	9,360	0,460	
26 »	10300	670	9,320	0,402	
27 »	
28 »	10550	760	9,300	0,532	
29 »	10560	750	10,620	0,600	
30 »	
1 Luglio .	10500	450	9,200	0,890	
2 »	10670	700	11,390	0,890	
3 »	10700	500	10,400	0,600	
4 »	10850	430	10,300	0,731	
5 »	10700	630	10,200	0,630	
6 »	10870	450	11 —	0,675	
7 »	11060	600	10,450	0,840	
8 »	11200	550	10,350	0,660	
9 »	11600	540	11 —	0,620	
10 »	
11 »	
12 »	11900	700	10,690	0,560	

ESPERIENZA II. - Cagna B.

Cagna da pagliaro, giovane, del peso di Kg. 10,620.

Viene sottoposta alla dieta giornaliera composta di gr. 200 di pane, 400 di carne, c. c. 790 di acqua. Si racchiude in una gabbia e si raccolgono le urine ogni 24 ore. Ogni giorno ed alla stessa ora, la cagna viene siringata e pesata, e dopo di avere per 13 giorni di seguito dosato l'Azoto eliminato e valutati i fosfati emessi, si opera di estirpazione delle due ovaie.

L'animale si rimette entro uno spazio brevissimo di tempo, la ferita essendo cicatrizzata completamente in quinta giornata. Rimettiamo quindi, in esperimento la cagna operata, e riportiamo nella seguente Tabella i dati ottenuti in questa seconda esperienza. (Vedi pag. 25 a 29.)

Vedi nella Tavola II, in fine della memoria, le curve relative a questa esperienza.

ESPERIENZA III. — Cagna C.

Piccola cagna di razza inglese, giovane, del peso di Kg. 4,800.

La dieta somministrata giornalmente, essendo l'animale di piccola taglia, componesi di gr. 200 di pane, gr. 200 di carne e c. c. 500 di acqua. Ogni giorno, alla stessa ora, la cagna viene siringata e pesata; nelle urine delle 24 ore si ricercano l'Azoto ed i fosfati coi metodi indicati. Dopo 16 giorni, avendo trovato l'Azoto ed i fosfati eliminati normali, l'animale viene operato, *estirpando insieme all'ovaie tutto l'utero*. L'operazione riesce senza alcun incidente e la cagna torna presto a rimettersi, tanto da poter essere riposta in esperienza dopo pochi giorni dall'atto operativo.

Riportiamo, come al solito, nella seguente Tabella i valori ottenuti prima e dopo la castrazione. (Vedi pag. 30 e 31.)

Vedi nella Tavola III, in fondo alla memoria, le curve relative a questa esperienza.

ESPERIENZA II. — Cagna **II.**

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale</i> <i>gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore</i> <i>c.c.</i>	<i>Azoto eliminato</i> <i>gr.</i>	<i>P² O² escreto</i> <i>gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
25 Febbraio	10620	925	10,52	1,66	
26 »	10650	995	13,93	1,49	
27 »	10680	930	13,22	1,43	
28 »	10720	845	14,06	1,69	
1 Marzo	10670	1010	12,72	1,60	
2 »	10820	915	13,06	1,62	
3 »	10900	870	14,18	1,47	
4 »	10850	1044	12,86	1,67	
5 »	10880	945	13,75	1,70	
6 »	11000	915	12,80	1,66	
7 »	11000	1110	12,74	1,50	
8 »	11050	990	14,80	1,50	
9 »	11160	840	13,64	1,51	
					Il 10 Marzo la cagna viene operata di estirpazione delle ovaie. L'animale dopo poco tempo guarisce dell'atto operatorio subito.
15 Marzo	10620	830	13,71	1,07	
16 »	10770	850	12,37	1,02	
17 »	10850	910	13,40	1,00	
18 »	11050	900	12,87	1,08	
19 »	11100	975	12,83	0,97	
20 »	11120	900	13,05	0,90	
21 »	11150	900	14,16	0,90	
22 »	11350	810	13,15	0,97	
23 »	11450	900	14,61	0,99	
24 »	11630	850	12,37	0,93	

Segue esperienza II.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale</i> <i>gr.</i>	<i>Urina del'le 24 ore</i> <i>c. c.</i>	<i>Acido eliminato</i> <i>gr.</i>	<i>P^o O^o emesso</i> <i>gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
25 Marzo .	11610	1040	13,97	1,04	
26 »	11610	950	14,42	1,04	
27 »	11700	850	12,85	1,02	
28 »	11700	930	13,04	0,93	
29 »	12000	820	13,08	0,90	
30 »	12120	850	14,51	1,10	
31 »	12170	850	13,80	1,30	
1 Aprile .	12250	880	14,60	1,32	
2 »	12330	880	14,10	1,05	
3 »	12370	970	12,78	0,97	
4 »	12450	810	13,83	0,97	
5 »	12460	750	14,02	1,02	
6 »	12550	910	14,22	1,09	
7 »	12630	890	14,45	1,00	
8 »	12630	855	14,32	0,76	
9 »	12800	870	13,40	1,04	
10 »	12850	920	13,45	1,10	
11 »	12800	1000	14,00	0,90	
12 »	12800	940	13,79	1,20	
13 »	12820	840	13,88	0,92	
14 »	12800	900	13,40	0,90	
15 »	12800	1000	13,88	0,90	
16 »	12970	710	14,00	1,06	
17 »	13100	780	13,61	0,87	
18 »	13140	910	14,20	0,91	
19 »	13140	770	13,91	0,90	
20 »	13290	810	14,51	0,89	

Segue esperienza II.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore c. c.</i>	<i>Azoto eliminato gr.</i>	<i>P^o O^o enneso gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
21 Aprile .	13150	970	14,00	0,87	
22 »	13300	900	14,06	0,81	
23 »	13350	650	14,03	1,20	
24 »	13350	810	12,92	0,89	
25 »	13300	930	13,30	0,83	
26 »	13400	820	14,00	0,93	
27 »	13550	820	12,62	0,93	
28 »	13520	870	12,30	0,95	
29 »	13570	850	14,51	1,20	
30 »	13670	935	13,50	0,74	
1 Maggio	13850	750	13,65	0,82	
2 »	13950	710	13,70	1,10	
3 »	14200	730	14,10	0,94	
4 »	14180	870	13,64	0,95	
5 »	14000	1040	13,58	0,72	
6 »	13950	890	13,20	1,06	
7 »	13700	950	14,00	0,76	
8 »	13900	900	14,20	0,86	Si sospende l'esperienza.
4 Giugno.	14910	850	13,06	0,93	Si pone nuovamente in esperimento la cagna operata.
5 »	14800	900	12,56	0,90	
6 »	15100	610	13,00	0,90	
7 »	15200	750	13,22	0,75	
8 »	15200	Sono andate perdute le urine.
9 »	15000	700	12,93	0,98	
10 »	15306	610	13,31	0,91	
11 »	12250	830	13,23	0,99	

Segue esperienza II.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale</i> <i>gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore</i> <i>c. c.</i>	<i>Azoto eliminato</i> <i>gr.</i>	<i>P^o O^o emesso</i> <i>gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
12 Giugno.	12230	810	12,92	0,81	S' iniettano sotto la cute del dorso 10 c. c. di succo ovarico (*).
13 »	15330	775	13,45	1,000	10 c. c. » »
14 »	15350	820	12,16	1,14	10 c. c. » »
15 »	15450	900	12,85	1,13	10 c. c. » »
16 »	15500	850	12,84	1,23	10 c. c. » »
17 »	15420	840	12,70	1,18	40 c. c. » »
18 »	15400	980	12,23	1,76	
19 »	15460	880	12,54	1,16	
20 »	15420	740	14,00	0,88	
21 »	15360	980	13,72	0,88	
22 »	15320	680	14,85	0,98	
23 »	15400	690	13,32	0,85	S' iniettano sotto la cute: 10 c. c. di soluzione glicerica.
24 »	15350	860	12,79	0,73	10 c. c. » »
25 »	15500	760	12,70	0,87	10 c. c. » »

(*) *Nota.* — Il succo ovarico veniva così preparato: Si prendevano dal mattatoio numerose ovaie di vacche giovani. Liberate dal loro involuero grasso, venivano pesate e dopo averle tagliate in piccole pezzi si ponevano a macerare in una quantità uguale di glicerina Prices per circa 24 ore. Dopo questo tempo, venivano triturate con dei pezzi di vetro in un mortaio e si passava il liquido in un filtro di carta. Il succo veniva quindi filtrato a traverso una candela di Chamberland sterilizzata, e raccolto in un matraccio parimenti sterilizzato. Al succo ovarico così preparato, che aveva un bel colorito sanguigno, si aggiungevano 4 o 5 gocce di acido fenico per impedire che, lasciato per qualche tempo, si potesse putrefare. Infatti, esso può restare inalterato per un tempo assai lungo (circa tre mesi). Di questo liquido se ne prendeva una parte, e ad essa si aggiungevano due parti di una soluzione di cloruro di sodio al 6 per cento, e con questa miscela si facevano le iniezioni.

Segue esperienza II.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore c. c.</i>	<i>Azoto eliminato gr.</i>	<i>I^{na} O^e emesso gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
26 Giugno.	15570	680	13,00	0,95	S' iniettano 20 c. c. di succo ovarico.
27 »	15680	810	12,79	1,09	Nel punto dell'iniezione si nota una grossa bozza, l'ovuta al liquido che non si è assorbito che in parte. In altro punto sotto la cute del dorso s' iniettano 40 c. c. di succo ovarico.
28 »	15800	770	14,44	1,28	Il liquido iniettato non si è assorbito che in parte.
29 »	15800	730	14,89	1,28	
30 »	15900	700	13,71	1,29	
1 Luglio.	16050	600	13,25	1,20	
2 »	16050	710	13,06	1,13	
3 »	16000	730	14,00	1,03	
4 »	16200	700	14,00	0,94	
5 »	16350	650	13,60	0,91	
6 »	16459	620	13,20	0,93	Si sospende l'esperienza.

ESPERIENZA III. — Cagna C.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale</i> <i>gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore</i> <i>c. c.</i>	<i>Acido eliminato</i> <i>gr.</i>	<i>P^o O^o emesso</i> <i>gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
7 Aprile .	4800	500	6,53	0,50	
8 »	4200	600	7,30	0,78	
9 »	4910	
10 »	5000	510	6,79	0,55	
11 »	5060	520	7,01	0,56	
12 »	5150	450	7,30	0,18	
13 »	5170	470	7,08	0,60	
14 »	5000	470	7,79	0,65	
15 »	5250	470	7,31	0,65	
16 »	5250	550	6,90	0,59	
17 »	5400	460	6,47	0,59	
18 »	5350	520	7,57	0,57	
19 »	5360	550	6,63	0,59	
20 »	5480	520	7,05	0,60	
21 »	5470	460	7,70	0,73	
22 »	5470	510	6,66	0,36	
23 »	
9 Maggio.	5210	485	6,09	0,24	
10 »	5300	440	6,10	0,26	
11 »	5490	370	6,67	0,48	
12 »	5550	520	6,80	0,31	
13 »	5680	460	6,93	0,32	
14 »	5650	430	6,74	0,38	
15 »	5650	530	7,18	0,32	
16 »	5690	350	6,85	0,35	

Il 24 Aprile si opera la cagna di estirpazione delle due ovaie e dell'utero. L'operazione riesce bene senza incidenti.

Segue Esperienza III.

<i>Data della esperienza</i>	<i>Peso dell'animale gr.</i>	<i>Urina delle 24 ore c. c.</i>	<i>Azoto eliminato gr.</i>	<i>P^o O^o emesso gr.</i>	<i>Osservazioni</i>
17 Maggio.	5700	400	6,63	0,40	
18 »	5590	440	7,53	0,40	
19 »	5590	
20 »	5590	350	6,90	0,35	
21 »	5680	510	7 —	0,29	
22 »	5630	
25 »	5700	500	6,53	0,35	
26 »	5710	400	6,78	0,32	
28 »	5730	380	7,01	0,35	
29 »	5850	
30 »	5870	440	7 —	0,44	
31 »	5900	400	6,98	0,24	
1 Giugno.	5870	380	6,84	0,27	
4 »	6080	440	6,85	0,39	
5 »	5850	350	
6 »	6000	310	6,90	0,34	
7 »	6080	320	6,74	0,41	
8 »	6070	260	
9 »	5900	290	
10 »	6100	240	6,64	0,28	
11 »	5970	400	7,43	0,28	
12 »	6030	450	6,78	0,30	
13 »	6050	440	6,80	0,35	
14 »	6106	500	6,90	0,35	
15 »	6300	500	6,86	0,27	
16 »	6460	310	6,90	...	

**Esperienze riguardanti l'influenza dell'ablazione delle ovaie
sul chimismo respiratorio.**

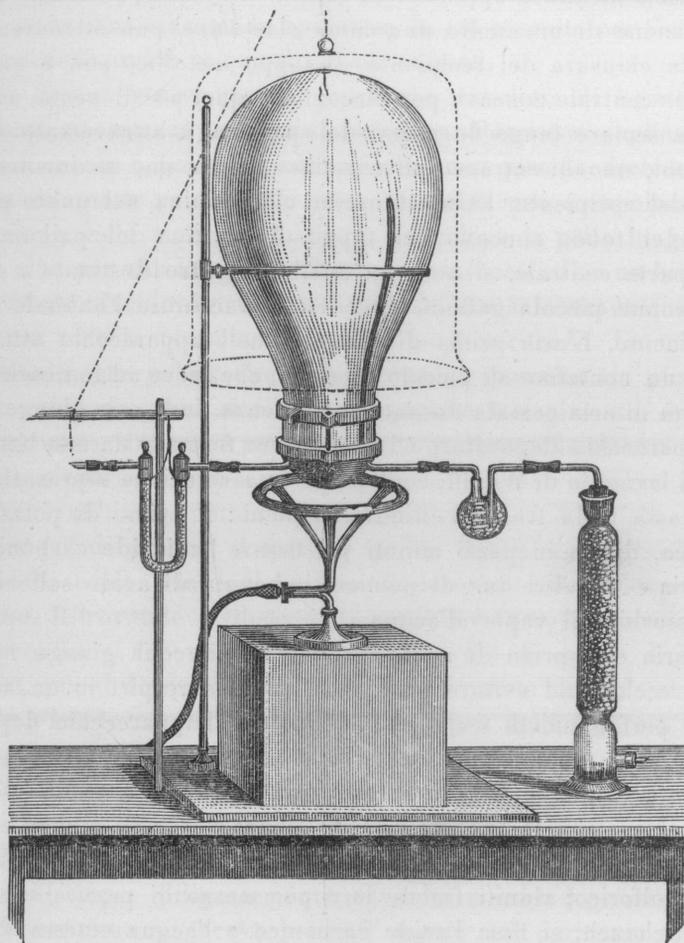
Per queste nuove ricerche ci siamo serviti dell'apparecchio per la respirazione ideato dal prof. Luciani. Esso, a preferenza degli altri, offre il vantaggio di dare risultati molto esatti, potendo analizzare non già una piccola parte dell'aria espirata, come con quello di Voit, ma tutta l'aria emessa dall'animale durante il tempo dell'esperienza.

Con tale apparecchio poi, noi potevamo stabilire con la massima precisione tutta la quantità dell'anidride carbonica e dell'acqua eliminate, poichè i tubi destinati a fissare questi due prodotti del ricambio respiratorio, oltre che essere a tenuta perfetta, venivano pesati con una bilancia chimica di precisione sensibile al 0,0001. Sapendo quindi, la quantità di anidride carbonica e di acqua eliminate, era anche facile lo stabilire indirettamente, ma con pari esattezza, la quantità di Ossigeno consumato, il che si ottiene sottraendo dal totale dell'anidride carbonica e dell'acqua emessa dall'animale, la perdita subita dal medesimo durante l'esperienza.

Se però, questo apparecchio offre dei vantaggi assai grandi sopra gli altri di simil genere, esso non può essere adoperato che sperimentando sopra animali di piccola mole.

Per altre ricerche il *Mus Musculus* era l'animale sul quale si era sperimentato con ottimi risultati e noi volemmo vedere se la femmina di questo piccolo roditore avesse potuto essere utilizzata anche per le presenti ricerche, sopportando o no gravi atti operativi, quali l'estirpazione delle ovaie. Contro ogni nostra previsione, noi ottenemmo dei buoni risultati.

Prima però, di venire all'esposizione dei medesimi, crediamo opportuno descrivere assai brevemente l'apparecchio da noi adoperato, dando del medesimo la Figura per maggior intelligenza del lettore. (Vedi pagina seguente.)



Apparecchio per la respirazione, del Prof. Luciani.

Esso è rappresentato da un grosso recipiente di vetro appositamente costruito, onde resistere a temperature elevate, avente la forma di un pallone della capacità di circa 23 litri. L'apertura del medesimo, del diametro di circa centimetri 16, viene chiusa da un tappo metallico, che si adatta al bordo smerigliato

del pallone, col quale per mezzo di tre viti articolate e fissate ad una fascia metallica applicata al collo dello stesso, mediante interposizione di un anello di gomma elastica, si può ottenere la perfetta chiusura del recipiente. Il tappo metallico poi, avente la parte centrale concava per raccogliere quel po' di acqua che potesse scolare lungo le pareti del pallone, è attraversato da due tubi, uno di entrata dell'aria, che giunge sino ai due terzi circa del recipiente, l'altro di uscita, che termina nel punto più basso del fondo concavo del tappo. Al vertice del pallone e nella parte centrale, si nota un anello di vetro destinato a sostenere una piccola gabbia, dove viene racchiuso l'animale in esperimento. L'aria prima di giungere nell'apparecchio attraversa un contatore di piccolo modello, che serve ad indicare la quantità di aria passata durante l'esperienza. Indi, essa giunge in un apparecchio depuratore ed essiccatore formato da una bottiglia di lavaggio di Woulff, contenente una soluzione soprassatura di potassa e da tre tubi cilindrici ripieni: il primo di potassa caustica, divisa in pezzi minuti per fissare l'anidride carbonica dell'aria e gli altri due di pomice, imbevuta di acido solforico per assorbire il vapor d'acqua.

L'aria così priva di acido carbonico e di acqua giunge nell'apparecchio: ad evitare però, che l'animale respiri in un ambiente perfettamente secco, si intercala fra l'apparecchio depuratore ed il pallone un piccolo tubo ad U, ripieno di pomice imbevuta di acqua. Con una serie di tubi ad U a tenuta perfetta, chiusi con tappi a smeriglio, alcuni dei quali ripieni con pomice imbevuta di potassa ed altri con pomice imbevuta di acido solforico, riuniti fra di loro per mezzo di pezzi di tubo di cautchouch, si fissa l'acido carbonico e l'acqua emessa dall'animale. L'aspirazione viene fatta da una pompa Bunsen, ed è regolata in modo, che il passaggio dell'aria nell'apparecchio sia uniforme e costante.

Con questo apparecchio del Luciani abbiamo fatto delle ricerche prima e dopo la castrazione a diversi periodi di tempo, determinando non solo l'anidride carbonica e l'acqua eliminate, ma stabilendo anche il quoziente respiratorio, che sta a rappresentare il rapporto fra l'Ossigeno contenuto nell'anidride carbonica espirata e l'Ossigeno assorbito.

Delle topine operate, due sole sopravvissero a lungo, una circa 12 mesi, l'altra 5, e su di esse facemmo una lunga serie di ricerche. Ecco il metodo operativo da noi eseguito per l'asportazione delle ovaie in questi piccoli animali.

La topina veniva fissata sopra una tavoletta di legno, legandone gli arti ai lati della medesima. Poscia, si tagliavano accuratamente i peli dell'addome con una piccola forbice ricurva sul piatto; e dopo di avere praticata una scrupolosa disinfezione delle pareti addominali, s'incideva la pelle lungo la linea alba per una lunghezza di circa 3 centimetri. Con un bisturi da oculista s'incidevano i muscoli sottostanti e si lacerava quindi, con una piccola pinza a dente di topo il peritoneo. La massa intestinale, che subito fuoriusciva, veniva ravvolta tra piccole pezze calde di garza sterilizzata e portata lateralmente, ora a destra, ora a sinistra, a secondo che si andava alla ricerca dell'ovaia sinistra o destra.

Come abbiamo detto nella prefazione, non è difficile dopo un po' di pratica, il trovare queste due piccole glandole, seguendo come punto di ricerca il decorso delle due corna uterine. Ritrovatele e liberate da quell'involucro grassoso che le circonda, si facevano con sottilissimo filo di catgut due legature, una al disopra, l'altra al disotto di queste due glandole; poscia s'incideva al di sotto ed al di sopra della legatura e si asportavano.

Terminato l'atto operativo, che quando non sopraggiungevano degli incidenti, era di breve durata, si rimetteva nella cavità addominale la massa intestinale, che avevamo avuto cura di tener sempre diligentemente ravvolta e calda; quindi, con sutura continua si faceva prima l'unione del peritoneo e dei muscoli, poi quella della cute. I bordi della ferita si spalmavano con un leggero strato di collodion e sciolto l'animale si riponeva nella sua piccola gabbia in un luogo riscaldato. Esso si riaveva assai presto della grave operazione subita, e dopo 6 o 7 giorni era guarito.

Nelle topine che noi castravamo, si era sempre prima studiato il chimismo respiratorio, determinando con numerose ricerche tanto la quantità di anidride carbonica e di acqua eliminate, come la quantità di Ossigeno assorbito, potendo così

nello stesso animale stabilire un confronto e vedere quali fossero le modificazioni dello scambio respiratorio dopo l'ablazione delle ovaie.

Gli animali, prima e dopo la castrazione, furono sottoposti allo stesso regime alimentare, composto di 10 c. c. di latte e 3 grammi di pane. Per ultimo, cercammo che la temperatura dell'ambiente dove era l'apparecchio, fosse sempre la stessa durante ciascun esperimento, la cui durata era di 6 ore, conoscendo bene, specialmente per i lavori dell'Oddi, quali modificazioni inducano le alte e le basse temperature sul chimismo respiratorio.

Riportiamo nelle seguenti Tabelle i risultati da noi ottenuti sulle due topine castrate. (Vedi pagina seguente.)

Riportiamo in altre due Tabelle gli stessi esperimenti dopo avere ridotto i risultati ottenuti per un Kg. in peso dell'animale e per un'ora di ricerca, allo scopo di metter meglio in evidenza le differenze ottenute dopo la castrazione.

TABELLA I. — Topina A.

Data	Animale	Temperatura	Arta passata nelle 6 ore	Acqua passata nelle 6 ore	Peso iniziale dell'animale	Deficit subit nelle 6 ore	CO ₂ emesso	H ₂ O emessa	O ₂ calcolato	CO ₂ O ₂	Osservazioni
30 Gennaio	Top. A	15-17	26,150	0,275	16,361	0,614	1,249	0,601	1,236	0,73	Topina irrequieta.
1 Febbraio	»	16-19	24,000	0,210	16,702	0,869	1,151	0,741	1,026	0,81	
3 »	»	15-17	27,000	0,284	16,184	0,817	1,072	0,810	1,065	0,74	
5 »	»	14-15	26,000	0,202	16,484	0,920	1,082	0,744	0,926	0,84	Il 5 Febb. si opera di e- stirpazione delle due ovate.
12 »	»	14-15	28,000	0,328	15,164	0,918	1,253	0,925	1,260	0,72	Topina guarita.
20 Marzo	»	15-16,8	20,000	0,244	18,788	0,636	0,954	0,668	0,986	0,70	Topina quietissima.
8 Aprile	»	16-17	24,000	0,220	18,987	0,601	0,891	0,690	0,980	0,63	
1 Maggio	»	17-18	24,600	0,215	18,883	0,750	0,908	0,745	0,903	0,73	La topina è sempre que- tissima.
20 »	»	18-20	22,200	0,210	18,926	0,630	0,806	0,725	0,925	0,63	
1 Giugno	»	20-25	25,200	0,290	18,969	0,702	0,899	0,640	0,827	0,78	

TABELLA II. — Topina A.

<i>Data</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Peso iniziale</i>	<i>Defeciti subito per chilo e p. ora</i>	<i>CO₂ emessa per chilo e p. ora</i>	<i>H₂O emessa per chilo e p. ora</i>	<i>O₂ calcolato per chilo e p. ora</i>	<i>CO₂/O₂</i>	<i>Osservazioni</i>
30 Gennaio	15-17	16,361	6,250	12,720	6,120	12,59	0,73	Topina irrequieta.
1 Febbraio	16-19	16,702	8,670	11,510	7,390	10,23	0,81	
3 »	15-17	16,184	8,400	11,030	8,340	10,96	0,74	
5 »	14-15	16,484	9,300	10,930	7,720	9,53	0,84	
12 »	14-15	16,164	10,089	13,771	10,166	13,848	0,72	
20 Marzo	15-16,8	18,778	5,650	8,462	5,926	8,746	0,70	
8 Aprile	16-17	18,987	5,275	7,987	6,146	8,602	0,63	
1 Maggio	17-18	18,883	6,531	7,926	6,575	7,970	0,73	
25 »	19-20	18,926	5,547	7,097	6,384	7,934	0,63	
1 Giugno	20-21	18,969	6,186	7,895	6,501	7,261	0,78	

Il 5 Febbraio si opera di estirpazione delle due ovaie.

TABELLA III. — Topina B.

<i>Data</i>	<i>Animale</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Aria passata nelle 6 ore</i>	<i>Acqua passata nelle 6 ore</i>	<i>Peso iniziale dell'animale</i>	<i>Deficit subito nelle 6 ore</i>	<i>CO₂ emessa</i>	<i>H₂O emessa</i>	<i>O₂ calcolato</i>	<i>CO₂/O₂</i>	<i>Osservazioni</i>
3 Aprile	Top. B.	18-19	24,000	0,206	19,420	0,740	0,820	0,740	0,820	0,72	
5 »	»	16-17	22,000	0,224	19,524	0,621	0,794	0,785	0,947	0,60	
9 »	»	18-19,5	23,000	0,253	19,385	0,765	0,896	0,751	0,8-2	0,73	
12 »	»	15,8-17	20,000	0,182	19,190	0,750	0,788	0,932	0,970	0,59	Il 16 Aprile si opera di estrazione delle due ovaie.
20 »	»	16,5-17,9	24,000	0,225	17,987	0,978	0,842	1,132	0,996	0,61	Si pone in esperimento dopo 4 giorni dall'operazione. L'animale non ha mangiato la sua solita razione di cibo.
5 Maggio	»	15-16	24,000	0,260	20,740	0,639	0,688	0,650	0,699	0,71	
1 Settem.	»	20-19	23,200	0,270	21,350	0,660	0,702	0,676	0,718	0,71	
20 »	»	17-16	22,300	0,255	21,460	0,589	0,621	0,520	0,552	0,81	

TABELLA IV. — Topina B.

<i>Data</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Peso iniziale</i>	<i>Deficit subito</i> <i>per chilo e p. ora</i>	<i>CO₂ emessa</i> <i>per chilo e p. ora</i>	<i>H₂O emessa</i> <i>per chilo e p. ora</i>	<i>O₂ calcolato</i> <i>per chilo e p. ora</i>	$\frac{CO_2}{O_2}$	<i>Osservazioni</i>
3 Aprile	18-19	19,420	6,350	7,037	6,350	7,895	0,72	
5 »	16-17	19,524	5,386	6,766	6,701	8,084	0,60	
9 »	18-19,5	19,385	6,525	7,701	6,370	7,583	0,73	
12 »	15,8-17	19,190	6,513	6,677	8,094	8,841	0,59	Il 16 Aprile si opera di estrazione delle due ovaie.
20 »	16,5-17,9	17,987	9,062	7,801	10,489	9,229	0,61	
5 Maggio	15-16	20,740	5,185	5,528	5,223	5,617	0,71	
7 Settembre	20-19	21,350	5,152	5,480	5,277	5,604	0,74	
30 »	17-16	21,460	4,574	4,715	4,038	4,281	0,81	

Ci parve interessante, inoltre, di ricercare nelle cagne, nelle quali avevamo già studiato il ricambio azotato, quali fossero le modificazioni del chimismo respiratorio dopo l'ablazione delle ovaie.

In questa serie di ricerche, ci limitammo a studiare le sole variazioni dell'anidride carbonica, non potendo per le speciali condizioni dell'apparecchio, con cui sperimentavamo, determinare nè in via diretta, nè per differenza la quantità di ossigeno assorbito dall'animale. Quindi non ci fu possibile lo stabilire, anche nelle cagne, il quoziente respiratorio, come avevamo fatto per le topine.

I risultati avuti non riuscirono per questo meno importanti. Prima però di esporli, crediamo opportuno di dare una succinta, ma esatta descrizione dell'apparecchio, di cui noi ci servimmo dando del medesimo la Figura per maggiore intelligenza del lettore. (Vedi Tav. IV.)

Esso è stato ideato dal Prof. Colasanti, il quale, con squisita cortesia, mise a nostra disposizione il suo Laboratorio. Della ospitalità concessaci gli rendiamo sentiti ringraziamenti (*).

L'apparecchio del Colasanti è basato sugli stessi principii di quello del Pettenkofer.

L'animale viene racchiuso in una grande camera a cristalli, così costruita per poterlo ben sorvegliare durante l'esperienza, della capacità di c.c. 163220. Essa viene chiusa per mezzo di uno sportellino con delle viti a pressione, tanto da avere la tenuta perfetta dell'aria. Nella parte superiore dell'apparecchio si trovano due aperture, una delle quali comunica con una serie di bottiglie di lavaggio, contenenti una soluzione saturata di potassa allo scopo di fissare l'acido carbonico dell'aria, che penetra nell'apparecchio, l'altra parimenti sta in rapporto per mezzo di tubi di vetro e di gomma con una seconda

(*) Il Dott. Bonanni fin dall'anno scorso nel Laboratorio di Farmacologia diretto dal Prof. Colasanti, esegui con quest'apparecchio una lunga serie di ricerche assai interessanti, studiando il ricambio azotato e respiratorio nei cani spancreati. Dei risultati ottenuti il Prof. Colasanti fece una Comunicazione al Congresso di Medicina interna nell'Ottobre del 1895. Il lavoro del Dott. Bonanni dove il lettore potrà trovare notizie ancora più dettagliate intorno al nuovo apparecchio è in via di pubblicazione.

serie di bottiglie di Woulff di varia grandezza, contenenti una soluzione di barite di titolo noto. Nella parte centrale della parete superiore della camera è fissato un termometro, che segna la temperatura dell'ambiente in cui si trova l'animale.

Lateralmente al tubo di vetro, che come astuccio tiene racchiuso il termometro, è innestato un manometro a mercurio, comunicante esso pure con l'interno della camera e per mezzo di fili elettrici con una pila Grenet e con una suoneria. Il manometro, oltre ad indicarci se l'apparecchio sia o no a tenuta perfetta, la qual prova viene ripetuta ogni volta che si sperimenta, ci avverte se nell'interno del medesimo sia aumentata la pressione, per disturbato equilibrio fra l'aria che penetra e quella che viene aspirata. Quando ciò accade, l'osservatore, che durante l'esperienza può benissimo lasciare a sé l'apparecchio, senza bisogno di una sorveglianza diretta, viene avvisato dal suono continuo del campanello, che non cessa fino a che non si livellino le due branche del manometro; ciò che si ottiene facilmente ristabilendo con opportune manovre nell'interno dell'apparecchio una pressione uguale a quella dell'ambiente esterno.

L'animale, che per la cubatura dell'apparecchio non può essere che di media taglia, del peso cioè di 3 a 4 Kg., riposa sopra una graticcia di ferro, attraverso la quale passa l'urina emessa durante l'esperienza e che, raccolta nella parte inferiore più declive, quando è terminata l'esperienza, a mezzo di un rubinetto, può essere raccolta e mescolata all'altra urina emessa nelle 24 ore, fuori dell'apparecchio.

In tal guisa riesce possibile di studiare nello stesso animale, non solo il ricambio respiratorio, ma anche il ricambio azotato.

L'aria che penetra nell'interno dell'apparecchio, vi viene spinta per mezzo di una pompa premente in modo regolare ed uniforme. Ciò è di grande vantaggio, perchè l'aria aspirata così trova modo di vincere facilmente tutte le resistenze che va incontrando. Essa prima di giungere nella camera a cristalli passa, come abbiamo già accennato, attraverso due grosse bocce di lavaggio di Woulff, contenenti ciascuna una soluzione satura di potassa, poscia attraversa un grosso cilindro di vetro, esso pure pieno di piccoli pezzetti di potassa, quindi gorgoglia

in un'altra boccia di Woulf, contenente una soluzione limpidissima di barite, che serve di controllo per conoscere quando la soluzione di potassa contenuta nelle due grosse bottiglie di lavaggio è già saturata, ed in ultimo passa per un contatore piccolo modello allo scopo di valutare con la massima precisione la quantità d'aria introdotta nell'apparecchio durante l'esperienza.

L'aria poi, viene aspirata dall'apparecchio per mezzo di una pompa Bunsen e passando in bottiglie di lavaggio di varia grandezza, contenenti una soluzione titolata di barite, essa cede a questa l'anidride carbonica emessa dall'animale.

Per le nostre ricerche, ognuna delle quali durava 4 ore, adoperavamo 8 litri di una soluzione di barite di titolo noto. Questo era determinato, prima e dopo l'esperienza, con il metodo del Pettenkofer, vale a dire con una soluzione titolata di acido ossalico, adoperando come liquido indicatore una soluzione di fenolptaleina.

Tanto prima, come dopo l'esperienza noi praticavamo due dosaggi della soluzione di barite per stabilirne il titolo con la massima esattezza, prendendo sempre dalla quantità totale della medesima una piccola porzione, 25 c. c. Di questa si stabiliva il titolo e con un calcolo molto semplice si determinava poi il titolo degli 8 litri di barite, di cui ci servivamo per fissare l'anidride carbonica emessa dall'animale. La soluzione di acido ossalico adoperata conteneva gr. 5,643 di questo sale, corrispondendo un c. c. di questa soluzione ad un c. c. di anidride carbonica.

Titolata la soluzione di barite, essa veniva con la massima accuratezza, onde non perderne la minima quantità, versata nelle diverse bocce di lavaggio, allo scopo di potersi l'anidride carbonica emessa dall'animale, meglio fissare e combinare con la barite. Terminato l'esperienza tutto il liquido si riuniva nel recipiente più grande di lavamento e dopo di avere agitata tutta la massa di esso, si abbandonava per un lungo spazio di tempo fino a che esso non rimaneva limpido e pronto per il dosaggio.

Così facendo però, non si riesce a determinare tutta la quantità di anidride carbonica emessa dall'animale, non potendo, per quanto forte sia l'aspirazione, venire asportata tutta la

quantità dell'anidride carbonica rimasta nell'apparecchio al termine dell'esperimento. Con un calcolo abbastanza semplice si riesce però, a determinare anche quella quantità di acido carbonico, rimasta nell'interno del medesimo.

Conosciuta la quantità d'aria passata e misurata con la massima esattezza dal contatore, nonchè la quantità di anidride carbonica emessa dall'animale durante l'esperimento, che è stata fissata nelle diverse bocce di lavaggio, si cerca prima di tutto di stabilire quanta se ne può trovare in uno spazio limitato della camera a cristalli, per esempio in 1000 c. c. Trovato questo dato, sapendo la capacità dell'apparecchio, si può con una semplice proporzione, assai facilmente valutare tutta la quantità di anidride carbonica contenuta nell'interno della piccola camera. Però, prima di fare questo calcolo, noi dovremo togliere alla cubatura dell'ambiente il volume dell'animale che si calcola dal peso del corpo: la differenza ottenuta ci indicherà tutto lo spazio rimasto libero della piccola stanza, a cristalli.

Calcolata in tal modo la quantità di anidride carbonica rimasta nell'interno dell'apparecchio, essa s'aggiunge alla quantità fissata dalla barite e valutata per mezzo della soluzione titolata di acido ossalico. Così facendo, noi riuscivamo a determinare con molta esattezza la quantità totale dell'acido carbonico emesso durante tutto l'esperimento. Quindi, con un calcolo ancora più semplice, si stabilisce la quantità di anidride carbonica emessa per chilo e per ora dall'animale, e ciò per avere dei dati paragonabili con quelli ottenuti dagli altri sperimentatori.

* * *

Descritto così l'apparecchio da noi usato per quest'altra serie di ricerche sulla respirazione, trascriviamo senz'altro dal nostro giornale di Laboratorio, l'esperienza da noi compiute su di una cagna giovane.

Cagna *D*, bastarda, di pelo nero, ben nutrita, del peso di Kg. 5,250.

Viene per parecchi giorni, prima di essere racchiusa entro l'apparecchio, sottoposta ad un'alimentazione costante, com-

posta di gr. 350 di pane, gr. 250 di carne ed 800 c. c. di acqua. Poscia, nei giorni successivi prima di essere castrata, si pone nell'apparecchio per uno spazio di tempo di 4 ore, onde valutare l'anidride carbonica emessa dall'animale in condizioni normali. Si stabilisce così una media dell'acido carbonico emesso per chilo e per ora dalla cagna, per avere un termine col quale paragonare i risultati ottenuti dopo l'ablazione delle ovaie.

In tutte le ricerche fatte, tanto prima come dopo la castrazione noi cercammo, come per le topine, che la temperatura dell'ambiente fosse, per quanto era possibile, ogni volta la medesima, avendo cura di porre l'animale nell'apparecchio sempre ad uguale distanza dal pasto per evitare ogni altra causa, che potesse da per sé sola apportare delle modificazioni sul chimismo respiratorio.

Trovato così il *quantum* di anidride carbonica emessa per chilo e per ora dalla cagna in condizioni normali, il 20 Marzo viene operata di estirpazione di ambedue le ovaie.

Rimessosi l'animale dall'operazione subita, fu nuovamente sottoposto alla dieta avanti stabilita e raggiunto che si ebbe il peso, che esso aveva prima dell'atto operativo, tornammo a studiare il ricambio respiratorio, racchiudendolo nell'apparecchio sempre per la stessa durata di tempo, e con intervalli più o meno lunghi da un'esperienza all'altra, per assicurarci se le modificazioni che si riscontravano dopo la castrazione erano di breve durata o permanenti.

Riportiamo nella Tabella a pagina seguente i risultati ottenuti nelle diverse ricerche fatte prima e dopo l'ablazione delle ovaie.

Dai risultati di tutte queste ricerche ci sembra potersi dedurre quanto segue :

I. L'ablazione delle ovaie determina una notevole influenza sul metabolismo organico.

II. La curva segnata dai fosfati eliminati per le urine si abbassa considerevolmente dopo la castrazione.

Tale abbassamento non è dovuto all'alimentazione, poichè questa rimane eguale prima e dopo l'operazione, nè d'altro canto a diminuito potere assorbente dell'intestino, perchè le condizioni del tubo gastro-enterico dopo l'ovariectomia rima-

TABELLA V. — Cagna D.

<i>Data dell'esperienza</i>	<i>Peso dell'animale gr.</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Aria passata litri</i>	<i>Quantità totale di CO₂ c. c.</i>	<i>CO₂ per chilo e per ora c. c.</i>	<i>Osservazioni</i>
18 Marzo	5250	16-15	76,550	3072	145	L'animale abituato a vivere nella gabbia resta quietissimo nell'apparecchio
19 »	5240	16-17	77,250	3459	165	
20 »	5260	16-18	77,400	2420	113	
26 »	5200	17-18	53,800	3040	146	Il 27 Aprile si opera di estirpazione delle due ovaie.
1 Maggio	5400	23-22	67,850	2110	97	
4 »	5620	20-21	69,000	2000	89	Si iniettano c. c. 50 di succo ovarico.
7 Agosto	6700	27-28	43,530	2646	98	
10 »	6800	26-27	56,400	2413	88	
26 »	6850	26-27	44,100	3362	122	

nevano integre, essendovi assenza di disturbi intestinali ed aumentando sempre più il peso dell'animale, e come del resto confermarono le ricerche fatte sulle fecce.

III. La curva dell'Azoto eliminato dopo l'ovariectomia, ricercato sia col metodo Kjeldahl, sia col metodo Yvon, presenta leggiera oscillazioni, solite ad osservarsi, senza essa tendere decisamente a salire o ad abbassarsi.

IV. Dopo la castrazione l'acido carbonico eliminato per la respirazione e l'Ossigeno assorbito diminuiscono notevolmente fino ad un certo limite; poi si mantengono in tal proporzione stazionari.

V. Negli animali castrati la curva del peso sale gradatamente sino a raggiungere proporzioni considerevoli per il tempo in cui l'animale viene tenuto in esperimento (5-6 mesi).

VI. Nelle cagne castrate, nelle quali si aveva già una rimarchevole diminuzione nella eliminazione dei fosfati, iniettando nel cellulare sottocutaneo una certa dose di succo ovarico, la quantità dei fosfati eliminati torna ad aumentare ed a divenire anche superiore a quella che si aveva prima della castrazione;

iniettandone dosi ancora maggiori i fosfati crescono in modo considerevole. Tale aumento non è proporzionato alla quantità dei medesimi contenuta nel succo ovarico iniettato.

VII. L'asportazione dell'utero insieme alle ovaie sembra non indurre alcuna modificazione a quanto ebbe già ad osservarsi dopo la sola asportazione delle ovaie.

PARTE SECONDA.

Fatti clinici e sperimentali che dimostrano la secrezione interna delle ovaie.

I fatti rilevati dalle precedenti ricerche non solo ci mettono in grado di spiegare i fenomeni più comunemente osservati dopo la castrazione, nonchè quelli relativi allo scambio organico durante il periodo della vita sessuale e della menopausa, ma ci danno il filo di Arianna onde risolvere la tanto contróversa quistione della guarigione dell'osteomalacia mercè l'ovariectomia.

Ma procediamo per ordine, dallo spiegare, cioè, il fenomeno ben noto dell'adiposi consecutivo alla castrazione.

*
*
*

Il primo fatto che colpisce chi prenda in esame i risultati ottenuti dalle esperienze eseguite sulla femmina del *Mus Musculus* relative alla respirazione, si è che dopo la castrazione tutto lo scambio respiratorio si fa più lento.

Non è difficile il rilevar ciò paragonando la quantità di anidride carbonica e di acqua eliminate, non che la quantità di Ossigeno assorbito dai due animali in esperimento, tanto prima che dopo l'asportazione delle ovaie.

Infatti, la quantità media di anidride carbonica e di acqua emessa durante le esperienze avanti la castrazione nella topina A è di gr. 11,547 per la prima e di gr. 7,392 per la seconda, mentre dopo la castrazione la quantità media dell'anidride carbonica è di gr. 7,873 e dell'acqua di gr. 6,326. Anche l'Ossigeno assorbito è minore, essendo prima gr.10, 827 e dopo la castrazione gr. 8,102.

Così il deficit subito per chilo e per ora che prima della

castrazione era di gr. 8,155, dopo è di gr. 5,837.

Gli stessi risultati abbiamo ottenuto nella topina *B*, la quale dopo la castrazione ha eliminato gr. 5,456 di anidride carbonica, mentre prima ne eliminava gr. 7,045 e gr. 5,103 di acqua, mentre prima ne emetteva gr. 6,878. L'Ossigeno assorbito che prima era gr. 8,000, dopo scende a gr. 5,430. Il deficit subito per chilo e per ora, prima dell'operazione era di gr. 6,193, dopo scende a gr. 5,141.

Era naturale poi che i valori ottenuti nelle singole pesate dell'animale, concordassero perfettamente con quelli ora menzionati, sapendo esistere sempre un rapporto fra i prodotti della respirazione e le oscillazioni del peso del corpo, potendo anzi queste da sole costituire un indice abbastanza preciso dell'attività del ricambio dei tessuti.

Un altro fatto di non minore importanza abbiamo constatato nelle topine castrate.

Quantunque l'eliminazione dell'acido carbonico e dell'acqua e l'assorbimento dell'ossigeno fossero minori dopo la castrazione, il quoziente respiratorio, che come anteriormente accennammo sta ad indicare il rapporto fra l'Ossigeno introdotto e l'Ossigeno contenuto nell'anidride carbonica eliminata, non solamente rimane immutato dopo l'ablazione delle ovaie, ma è uguale a quello che si ottiene quando l'animale venga sottoposto ad una alimentazione mista, composta cioè di tutti e tre i gruppi delle sostanze alimentari.

*
*
*

Questi due fatti da noi ben constatati ci sembra che siano di non poca importanza.

Riscontrandosi infatti dopo la castrazione una minore eliminazione nei prodotti dello scambio respiratorio ed una minore introduzione di Ossigeno, devesi ritenere che dopo tale atto operativo l'ossidazione delle sostanze alimentari ingerite è divenuta minore.

E poichè una maggiore o minore quantità di anidride carbonica e di acqua eliminate, con un assorbimento più o meno attivo dell'Ossigeno stanno ad indicare un più energico od un più lento metabolismo, è logico il dedurre che questa minore

ossidazione delle sostanze introdotte con l'alimentazione non sia altro che l'effetto di una diminuita attività nei processi biochimici che avvengono in seno ai tessuti dopo l'asportazione delle ovaie.

Ma un altro fatto, come abbiamo accennato, risulta dalle nostre esperienze.

Si è visto come il quoziente respiratorio dopo la castrazione rimanga invariato, e come esso oscilli tanto prima come dopo tale atto operativo tra 0,70 e 0,80, non allontanandosi mai da questi limiti. Il che dimostra, in modo evidente, che dopo la castrazione non si ha una minore ossidazione di una piuttosto che di un'altra delle sostanze alimentari, ma che invece si consumano meno tanto le sostanze grasse e le azotate, come gl'idrati di carbonio.

Se così non fosse, avendo ciascuno di questi tre gruppi alimentari un quoziente respiratorio proprio, quando o l'una o l'altra delle sostanze introdotte non venisse ossidata, noi dovremmo senz'altro riscontrare il quoziente respiratorio proprio di quel gruppo, che a preferenza viene bruciato. Ciò non verificandosi però, come abbiamo potuto constatare dalle indagini fatte anche ad intervalli di lungo tempo da una esperienza all'altra, ci pare giusto il dedurre che nelle topine dopo l'ablazione delle ovaie si ha *un abbassamento di tutto il complessivo scambio materiale dinamico senza esserci un risparmio dell'uno piuttostochè dell'altro dei tre gruppi delle sostanze alimentari ingerite.*

*
*
*

Passiamo ora ad esaminare i fatti osservati nella cagna in cui avemmo pure a studiare il ricambio respiratorio e che trovano riassunti nella Tabella V.

Anche in questo animale, come nelle topine, si constatò dopo la castrazione una minore eliminazione dell'anidride carbonica. Infatti, mentre prima dell'ablazione delle ovaie la cagna emetteva per chilo e per ora in media c. c. 141 di anidride carbonica, dopo tale atto operativo la quantità eliminata fu di c. c. 93. Si ha quindi una differenza di c. c. 48 nell'emissione dell'acido carbonico per chilo e per ora. Di più si osserva, che mentre l'animale emette una minore quantità

di anidride carbonica, esso va però aumentando in peso gradatamente, pur rimanendo invariata e costante la quantità di cibo ingerito, la qual cosa non si effettuava prima della castrazione.

L'aumento in peso non è stato da noi solamente constatato in questa cagna dove studiammo il ricambio respiratorio: anche nelle altre, dove si ricercò soltanto il ricambio dell'Azoto e dei fosfati (non potendo contemporaneamente nelle medesime studiare l'eliminazione dell'anidride carbonica per non avere a nostra disposizione in quell'epoca l'apparecchio del Colasanti) noi trovammo un aumento considerevole nel peso dopo la castrazione, come chiaramente lo dimostra l'andamento della curva *P* delle Tavole, che trovansi in fine al lavoro; infine anche le topine castrate crebbero in peso.

Osservammo inoltre, in tutti questi animali un cambiamento marcatisimo di abitudini e di carattere. Da vispi ed intelligenti che erano avanti l'operazione, essi divennero dopo la castrazione, tardi e lenti nei movimenti. Non s'interessavano più di quanto accadeva intorno a loro, rimanevano continuamente accovacciati e non si muovevano, se non quando veniva loro offerto del cibo, che mangiavano colla stessa avidità, come facevano avanti di essere operati (*).

È evidente adunque, che in seguito all'ablazione delle ovaie anche nelle cagne lo scambio materiale si modifica, avendosi una più lenta ossidazione delle sostanze ingerite. E poichè l'anidride carbonica insieme all'acqua emesse con la respirazione rappresentano prevalentemente i prodotti ultimi del consumo del grasso e degli idrati di carbonio, trovando una minore eliminazione delle medesime devonsi ammettere, che dopo l'ablazione delle ovaie si consumino meno tanto l'uno, come l'altro di questi due gruppi di sostanze e che l'aumento del peso dell'animale stia in relazione con questo fatto.

Avendosi inoltre, avuto cura di somministrare alle cagne in

(*) Se questo cambiamento nelle abitudini possa dipendere da eventuali lesioni del sistema nervoso susseguenti alla castrazione non possiamo affermarlo. Noi abbiamo messo ad indurire nel liquido del Müller il cervello ed il midollo spinale di alcune di queste cagne onde indagarne al microscopio l'intima tessitura, sin da ora però dichiarandoci poco fiduciosi in risultati positivi.

esperimento, un'alimentazione priva il più possibile di grassi, non riuscirebbe facile il comprendere, come il notevole accumulo di adipe, che costantemente si verifica dopo la castrazione, notato fin dai tempi più antichi negli animali e dalle statistiche recenti del Tilt e del Glaevecke (38) messo in evidenza nelle donne, possa originarsi esclusivamente dagli idrati di carbonio e da quelle piccole quantità di grasso introdotte con l'alimentazione.

Ciò quindi, ci induce ad ammettere che esso debba originarsi anche in altro modo.

È fatto accertato, che l'adipe che si rinviene nell'organismo, oltre che dagli idrati di carbonio e dal grasso introdotto in abbondanza con l'alimentazione, provenga anche dall'albumina. Classiche sono ed importantissime le ricerche fatte dal Voit e dal Pettenkofer intorno a quest'argomento.

Essi nutrivano dei cani con carne priva di grassi, determinandone l'Azoto ed il Carbonio in essa contenuto. Ricercando quindi, nell'*escreta* l'Azoto ed il Carbonio introdotti con la carne, ritrovarono tutto l'Azoto dell'albumina ingerita nelle urine e nelle fecce, ma non tutto il Carbonio emesso per le urine e per le fecce e con l'aria espirata.

Per spiegare questo fatto il Voit ed il Pettenkofer conclusero che la molecola albuminoidea nell'organismo si sdoppi in una parte azotata ed in una priva di azoto, delle quali la prima sarebbe decomposta nei prodotti finali, urea, acido urico, ecc...., e la seconda sarebbe trattenuta dall'organismo e darebbe origine al grasso. Sul modo però, come questo gruppo atomico non azotato giunga a formare questo prodotto, sappiamo assai poco.

Queste ricerche non furono confermate dal Pffüger, il quale ripetendo le esperienze del Voit e del Pettenkofer giunse alla conclusione opposta, che cioè, nel cane almeno, il grasso non abbia origine dall'albumina.

Il Voit ripeté le esperienze già fatte, confermando non solo quanto aveva asserito insieme al Pettenkofer, ma stabilendo insieme all'Hennerberg il *quantum* di grasso possa originarsi dall'albumina.

Altri esperimentatori studiarono poi, questo importante quesito di chimica fisiologica giungendo alle stesse conclusioni, alle quali erano pervenuti il Voit ed il Pettenkofer.

Si può quindi, dopo quanto abbiamo riferito, ritenere come sperimentalmente dimostrato che il grasso può aver origine anche dall'albumina. Ora, per spiegare il fenomeno dell'adiposi consecutivo all'ovariectomia, fenomeno che nelle cagne da noi operate, alle quali si dava giornalmente un'abbondante quantità di albumina, si rese molto evidente, riteniamo debba concorrervi non solo, il grasso che si origina dagli idrati di carbonio e quello che viene introdotto con l'alimentazione, ma anche quello che si origina dal gruppo atomico non azotato dell'albumina introdotta con i cibi.

È il risparmio nel consumo del grasso, che ha origine dai tre gruppi delle sostanze alimentari, il quale si verifica dopo l'ablazione delle ovaie, che dà luogo all'accumulo di adipe nei tessuti degli animali castrati.

Ma quale è la ragione per cui dopo l'asportazione delle glandole sessuali debba verificarsi il fenomeno or ora rilevato? Deve esso forse attribuirsi ad un' influenza nervosa, come fin'oggi si è preteso, o non è più conforme agli ultimi dettami della scienza il pensare ad una mancata eventuale secrezione interna delle ovaie?

Di ciò più diffusamente ci occuperemo dopo aver preso in serio esame un altro fatto messo in rilievo dalle nostre esperienze.

*
**

Degno di grande interesse è senza dubbio il fenomeno da noi constatato dopo l'ovariectomia, della diminuzione considerevole nella eliminazione dei fosfati ed il loro aumentare, allorchando nel cellulare sottocutaneo degli animali, già privi delle glandole sessuali s' inietta del succo ovarico.

Questo fenomeno a prima vista assai semplice, se da un lato c' induce ad ammettere nelle ovaie la secrezione di una sostanza tuttora ignota, capace di favorire l'ossidazione delle sostanze organiche fosforate, dall'altro, bene ci spiega i benefici effetti terapeutici ottenuti dall'ablazione delle ovaie nell'ostomalacia.

Poche questioni, in verità, suscitavano tanta vivacità di di-

scussione quanto questa, e nella mente dei patologi e dei clinici ebbero ecc. le ipotesi più ingegnose e più svariate. Ma come si notò sin da principio, la strada che si batteva non era quella che avrebbe potuto condurci alla soluzione dell'importante questione. Solo perchè togliendo le ovaie erasi osservato la guarigione dell'osteomalacia, si volle dagli osservatori riporre in queste glandole il momento etiologico della grave osteopatia.

Più che ricercare quali fossero le influenze delle glandole sessuali sul labile bilancio organico delle osteomalacie era necessario, lo ripetiamo, partire da un fatto fisiologico bene accertato, il conoscere cioè l'influenza dell'ovaie sul metabolismo organico in condizioni normali.

* * *

Ma se nelle ovaie, da alcuni osservatori volle riporsi la causa dell'osteomalacia, non era agevole d'altro canto con le conoscenze attuali sulla fisiologia di questi organi, il rendersi ragione del fatto che essi, sede di alterazioni morbose non da tutti constatate, o consistenti, solo in qualche caso del Fehling, in un lieve edema e replezione dei plessi utero-ovarici, non era agevole, diciamo, spiegare come mai queste glandole potessero avere sì notevole influenza su di una malattia, la quale si presenta con alterazioni profonde del tessuto osseo. Non era facile anche ammettendo, come fece il Fehling, una esaltata funzionalità ovarica, la quale potesse indurre, per via riflessa, un eccitamento dei nervi vaso dilatatori, ovvero una paralisi dei nervi vaso-costrittori del midollo e conseguentemente un maggiore riassorbimento di sali calcari, specialmente delle ossa del bacino.

Da qui adunque le diverse teorie, le quali tutte, a parer nostro, risentono dello stesso peccato di origine, l'essersi cioè, i vari ricercatori, preoccupati di risolvere la patogenesi del processo osteomalacico con l'osservazione clinica soltanto, senza pensare che la fisiologia dell'ovaio e la sua influenza sul ricambio materiale era ancora ben lungi dall'essere patrimonio delle nostre conoscenze.

Perocchè, se è vero che molte volte l'azione terapeutica rischiarò la mente del patologo, bene avviandolo allo studio delle cause del processo morboso, lo stesso non può dirsi essere avvenuto per l'osteomalacia e mai in verità intorno alla patogenesi di questa osteopatia si notò confusione maggiore di quella che oggi si osserva. Ne fanno fede le parole dell' Hofmeier : *Se è innegabile, egli dice, l'efficacia della castrazione nell'osteomalacia, questo fatto d'altro canto ci ha resi ancora più oscuri i capitoli dell'etiologia e patogenesi di questa osteopatia, ed ha aumentato le nostre incertezze sulla strana natura della malattia* (39).

* * *

Però per quanto controversa sia tuttora la patogenesi dell'osteomalacia, nullameno è indubitato come per essa si abbia una notevole diminuzione nella quantità dei fosfati componenti le ossa, onde queste perdono la loro naturale solidità, ripiegandosi in quei punti dello scheletro, ove maggiore è il peso sopportato.

Siegfried Neumann (40), or non è molto, rilevando la raccomandazione già fatta venti anni fa dal Senator, di studiare nell'osteomalacia il ricambio organico, almeno per quei componenti dell'urina, che hanno speciale importanza, determinava in un caso la quantità di Calce, di Magnesia e di fosfati introdotta con gli alimenti, nonchè quella perduta con le urine. La quantità di calce eliminata con le urine, nello stadio di rigenerazione delle ossa, è minore di quella escretata nel periodo attivo della malattia ed anche di quella eliminata in condizioni normali: epperò, se si tenesse calcolo semplicemente dei dati urologici, si dovrebbe concludere che la Calce è trattenuta nello organismo, nel periodo di guarigione, in maggior copia che in quello della malattia. Invece, se si tiene calcolo della *quantità totale* della calce eliminata con le urine e con le feccie, confrontata con quella introdotta con gli alimenti, si vede che la calce trattenuta è in quantità minore nel periodo di guarigione, che in quello della malattia.

Ma a proposito di tale reperto, apparentemente strano, Siegfried Neumann nota, che nel primo periodo del processo morboso potrebbero, come in altri casi si è ampiamente verificato, essersi formati calcoli di sali di Calce in svariate parti del corpo, quasi riserve sfruttate poi, durante il periodo della guarigione. La quantità di Magnesia che erasi perduta nello stadio progressivo della malattia diminuisce nel periodo di guarigione, venendo essa utilizzata dalle ossa. Nello stadio attivo dell'osteomalacia inoltre, il bilancio organico subisce una *notevole perdita* di anidride fosforica, certamente sostenuta in massima parte dalle ossa.

Infine, la mancanza assoluta di disturbi gastroenterici non permette di pensare ad un diminuito assorbimento di fosfati contenuti negli alimenti; nel periodo di guarigione poi la quantità di fosfati trattenuta dall'organismo è proporzionata alle perdite subite nel primo periodo.

In un altro recente lavoro pubblicato nell'Archiv. für Gyn. di quest'anno Siegfried Neumann ritorna sullo stesso argomento con ulteriori ricerche.

Queste, se non portano alcun contributo sulla conoscenza della etiologia del processo osteomalacico confermano però, ancora una volta, il fatto della perdita di Calce, di Magnesio, e di anidride fosforica subita dalle inferme durante il processo osteomalacico e come la eliminazione di tutti questi prodotti e particolarmente dell'acido fosforico e dell'anidride fosforica diminuisca in modo considerevole durante lo stadio di guarigione della malattia.

Il Siegfried Neumann inoltre, ammette di avere dimostrato con le sue ricerche che nell'osteomalacia, insieme alle alterazioni delle ossa, si hanno alterazioni dell'intero organismo, le quali si manifestano con perdite di albumina nello stadio progressivo della malattia. Questa perdita di albumina non sarebbe solo a spese delle ossa, ma anche degli altri tessuti.

Già in casi di osteomalacia Wright, Virchow e Pagenstecker avevano rispettivamente trovato sali calcarei nelle secrezioni del corpo, come nella saliva, nel sudore, nelle secrezioni bronchiali ed intestinali.

Gusserow, che si fece mandare dal Winkel da Gummer-

sbach, ove l'osteomalacia è molto diffusa, del latte di nutrici osteomalaciche, trovò in esso un aumento considerevole di Calce, sino a raggiungere una cifra più del doppio del normale. Così, mentre, secondo le sue esperienze, il latte normale contiene 0,0109 per 100 di Calce (Boecker dà invece 0,0099), quello di due nutrici osteomalaciche diede in un caso 0,0325 di Calce e nell'altro 0,223.

* * *

È ben noto d'altro canto, che i fosfati contenuti nelle urine e nelle fecce in parte provengono dagli alimenti ingeriti, in parte dai prodotti di consumo dei tessuti contenenti sostanze organiche fosforate (lecitine, nucleine, iccorine) ed in massima parte infine, dalla eliminazione dei fosfati terrosi contenuti dalle ossa.

Ora, uguale rimanendo nei nostri animali in esperimento l'alimentazione prima e dopo l'asportazione delle ovaie, è logico ritenere, che la diminuzione nella eliminazione dei fosfati debba dipendere non già da una minore introduzione dei medesimi per mezzo dei cibi, ma da una diminuita ossidazione del fosforo esistente in forma organica nei tessuti, il quale immagazzinato nell'organismo, combinandosi con le basi terrose, verrebbe ad accumularsi nelle ossa sotto forma di fosfato calcico e magnesiaco.

Il non aver noi fatto nelle cagne in esperimento la ricerca della Calce e della Magnesia escreta, ci potrebbe essere facilmente obbiettato. È naturale infatti, che venendo, come noi dimostrammo, dopo l'ablazione delle ovaie, immagazzinati dall'organismo i fosfati terrosi, minore debba essere la quantità di Calce e di Magnesia emessa dopo tale atto operativo. Ma la quantità tanto piccola, che di queste due basi normalmente si riscontrano nelle urine dei cani, rendono non poco difficile la ricerca e facile l'errore.

Stando così le cose, sorgeva in noi spontaneo il quesito, di conoscere a che deve attribuirsi questa considerevole diminuzione nell'ossidazione delle sostanze organiche fosforate dopo

l'asportazione delle ovaie, nonchè la minore eliminazione dell'anidride carbonica osservata, dopo lo stesso atto operativo, nelle femmine del *Mus Musculus* e nelle cagne.

La costanza del fenomeno, osservato allo stato normale dell'organismo, la relativa celerità nella sua manifestazione, nonchè i sorprendenti risultati terapeutici ottenuti mediante l'ovariectomia in una malattia del tessuto osseo, la cui guarigione consiste nel ripristino della naturale solidità dello scheletro, ci fecero tosto sorgere nella mente il pensiero, che le ovaie, come le altre glandole dell'economia animale, secondo la dottrina generale del Brown-Sequard fossero l'organo di una speciale secrezione interna e come uno dei caratteri apprezzabili di questo prodotto secretivo fosse quello di favorire l'ossidazione delle sostanze organiche fosforate, degli idrati di carbonio e dei grassi.

Ma la teoria da noi emessa, quantunque trovasse già nel fatto clinico e sperimentale un valido fondamento, ed un certo sostegno nelle conoscenze venutesi formando in questi ultimi anni intorno alla secrezione interna delle varie glandole e dei tessuti dell'economia animale, tuttavia essa non poteva dirsi ancora dimostrata da un fatto sperimentale decisivo.

Ad ottenere quindi, questo esperimento, che potesse in modo non dubbio confermare la nostra teoria, indirizzammo tutto il nostro studio.

* * *

Se è vero, dicevamo, che le ovaie sono l'organo di una secrezione interna, e se è vero che questo prodotto secretivo è atto a favorire la combustione delle sostanze fosforate, degli idrati di carbonio e dei grassi, dopo l'ovariectomia, vale a dire venendo a mancare questo speciale prodotto secretivo, se si inietta del succo ovarico, dovremo insieme ad esso immettere nel sangue una certa quantità di questo secreto d'ignota natura, il quale dovrà evidentemente sostituire, per il tempo in cui esso agisce, le ovaie asportate e dovrà far riapparire aumentata la quantità dei fosfati eliminata per le urine e per le fecce, nonchè l'anidride carbonica emessa per la respirazione.

I fatti sperimentali dimostrarono l'esattezza di questo ragionamento.

Quando nel tessuto cellulare delle cagne castrate, nelle quali per vario tempo erasi notato il fenomeno già più volte accennato, si iniettavano 10 c. c. di succo ovarico, vedevamo aumentati i fosfati; i quali non continuando l'iniezione del succo ritornavano a diminuire. Iniettando 20 c. c. dello stesso succo, l'aumento nella eliminazione dei fosfati era più duraturo; iniettandone infine, in un caso, 40 c. c. ed essendosi formata nel luogo dell'iniezione una grossa bozza ripiena del liquido, che andò poi man mano riassorbendosi, i fosfati aumentarono in maggior copia.

Lo stesso aumento si osservò nell'eliminazione dell'anidride carbonica dopo l'iniezione di c. c. 50 di succo ovarico. (Vedi pag. 46, tabella V).

Onde rimuovere il dubbio che questo fatto potesse essere dovuto ad una eventuale influenza della glicerina contenuta nel succo ovarico, iniettavamo su varie cagne e sulla stessa della soluzione glicerica, colla quale preparavamo il succo ovarico, e mai queste iniezioni ci diedero un risultato analogo a quello ora menzionato.

Un'altra obbiezione inoltre, era mestieri rimuovere, che l'aumento cioè dei fosfati, verificatosi in seguito alle iniezioni di succo ovarico fosse dovuto non già, perchè con esso noi immettevamo nel sangue questo prodotto secretivo, ma per l'aumentata quantità dei fosfati medesimi, che eventualmente potevano essere contenuti nel succo iniettato.

Non era, in verità, difficile rimuovere una tale obbiezione: il dosamento dell'anidride fosforica nel liquido d'iniezione ci dimostrò, come la quantità dei fosfati in esso contenuta era di gran lunga inferiore a quella che dopo l'iniezione vedevamo aumentare nelle urine.

*
* *
*

Ma, se questi fatti ci davano la prova della giustezza del nostro assunto, d'altra parte trovavamo nella secrezione interna

delle ovaie una facile spiegazione degli effetti terapeutici sorprendenti, che con l'asportazione di queste glandole eransi osservati nell'osteomalacia.

Non è che togliendo l'ovaio noi allontaniamo il momento etiologico della malattia; non si hanno in verità, dalle cognizioni anatomico-patologiche attuali, sufficienti prove per sostenere che l'uno stia all'altro come *causa ad effetto*, nè l'esperienza da noi fatta d'iniettare per comprovare l'esaltata funzionalità ovarica, ammessa dal Fehling, grandi quantità di succo ovarico in un animale, ci fece osservare la produzione di un'osteomalacia sperimentale.

La distribuzione geografica di questa malattia fa giustamente pensare, come vedremo, alla sua natura endemica ed altre ragioni, che noi avremo occasione di accennare, sono state messe avanti per combattere l'origine ovarica dell'osteopatia.

Nè l'ammettere invero, una secrezione interna ovarica avente sulle sostanze organiche fosforate quella speciale potenza ossidante da noi messa in rilievo, significa (come alcuni, per non avere attentamente letto la nostra nota preliminare, hanno voluto ritenere) riporre nell'ovaio la causa dell'osteomalacia.

Egli è che, asportando le ovaie, venendo a mancare questo loro potere secretivo, apportiamo nel metabolismo organico modificazioni favorevoli, perchè avvenga il ripristino della solidità normale dello scheletro, che è appunto la condizione essenziale per la guarigione del processo osteomalacico.

L'obbiezione poi da taluni mossaci, che non tutti i casi di osteomalacia guariscono coll'ovariectomia, lungi dall'infirmare la spiegazione da noi data del modo di agire di questo atto operativo ci sembra essere invece un fatto che vieppiù l'avvalora.

Imperocchè, noi non possiamo domandare ad un presidio terapeutico più di quanto esso ci può dare, ed è chiaro che in quei casi di osteomalacia inveterati, nei quali alle lesioni profonde dello scheletro si aggiungono quello di una cachessia ben grave, il semplice favorevole aumento apportato sullo scambio organico dall'asportazione delle ovaie non può essere condizione sufficiente per la guarigione di organismi tanto deperiti.

Di nessuna importanza è poi il venire affermando che sonvi casi di osteomalacia, i quali guarirono con le cure mediche sol-

tanto, negando quindi questi clinici ogni benefica influenza alla castrazione. È ovvio, che in taluni casi poco gravi mercè appropriate cure mediche, come quelle proposte dal Lutzko, dallo Sternberg, dal Busch, dal Matterstock, le quali hanno tutte per iscopo la somministrazione del fosforo si possano talvolta apportare, per via diversa, in organismi ammalati quei benefici che essi avrebbero ricevuto dall'ablazione delle ovaie.

È doveroso adunque, che ogni clinico prima di accingersi ad un atto operativo che, a parte di ogni altra considerazione d'indole morale, offre sempre una certa gravità, tenti tutti gli altri rimedi che possono riuscire con minori pericoli ugualmente utili alle inferme.

Da quanto siamo venuti fin qui esponendo, chiaro si vede quanto diversa sia la nostra dottrina da quella propugnata dal Fehling.

È prezzo dell'opera però, il soffermarsi alquanto sulla teoria emessa dall'insigne Ostetrico di Halle.

*
*
*

Lo Späth nel 1887 ed il Fochier di Lione nel 1879 avevano segnalato il notevole miglioramento di alcune inferme affette da osteomalacia, operate col metodo Porro.

Spettava però, al Fehling il rilevare il fatto in modo non dubbio con la sua Comunicazione letta in seno alla Società Ginecologica tedesca di Halle nel 1888, nella quale egli paragonava con dati statistici gli esiti di quei casi, nei quali era stato praticato il taglio cesareo conservatore, con quelli nei quali era stata fatta l'amputazione utero-ovarica col metodo Porro. Su 12 inferme operate alla prima maniera, ad eccezione di due casi (osservazioni di Winkel e di Reuss), negli altri non erasi notato la guarigione dell'osteomalacia, mentre su 24 inferme trattate con il metodo Porro, la guarigione era stata costante.

Il Fehling riteneva quindi, *l'osteomalacia una vera trofo-neurosi riflessa del sistema osseo, avente il suo focolaio di riflessione nell'ovaio, che offre analogia col morbo di Basedow e con altre trofo-neurosi* (41).

L'Ostetrico di Halle avvalorava la sua teoria di una iperattività ovarica con le seguenti argomentazioni :

1. Il manifesto peggioramento della malattia in correlazione col periodo menstruale.

2. La rapidità sorprendente con cui diminuiscono i dolori ossei in seguito all'atto operativo.

3. La condizione particolare delle dipendenze uterine quale venne riscontrata *de visu* mediante la laparatomia in donne osteomalaciche, l'enorme ricchezza, cioè, di vasi venosi ed arteriosi con ectasia dei medesimi.

4. L'imponente fertilità delle donne osteomalaciche, la quale fertilità accennerebbe, secondo l'autore, ad una esaltata attività funzionale delle glandole sessuali.

* * *

La benefica influenza della castrazione messa in rilievo dal Fehling, sebbene da principio suscitasse, come suole accadere allorquando del fatto empirico non si trova la ragione scientifica, una certa diffidenza fu in seguito, col sostegno indiscutibile dei fatti, dai clinici più autorevoli riconosciuta.

La statistica più completa presentata dal Truzzi (42) alla prima riunione della Società Ostetrica e Ginecologica Italiana, è tale da togliere ogni dubbio agli increduli più impenitenti dell'efficacia di questa operazione nella *mollities ossium*.

L'Ostetrico e Ginecologo di Parma, al quale indiscutibilmente spetta il merito di avere per il primo in Italia richiamato l'attenzione degli studiosi sull'importante argomento, arricchendolo di nuove ed interessanti monografie, il Truzzi, nella or ora citata Comunicazione, completando le statistiche sino allora apparse del Kummer (43) e del Winckel (44), ne riferiva una riguardante tutti i casi di osteomalacia curati con la castrazione sino al 1894.

Quanto all'esito immediato dell'operazione nell'attenuare le sofferenze delle osteomalaciche risulta, scriveva egli, che nelle 84 volte in cui all'intervento operativo seguì il successo chi-

rurgico, il miglioramento dell'afezione ossea, ed il sollievo risentito dalle pazienti non tardarono per solito a verificarsi già in modo manifesto, nelle prime giornate dopo l'atto operativo, e talora furono meravigliosamente pronti ad apparire già nelle prime ore dopo l'intervento.

Solamente in poche osservazioni, come la seconda di Fehling, quella di Sippel (45), la terza di Truzzi, la scomparsa dei dolori si fece attendere assai tempo, nè ebbe a verificarsi in modo così brillante, come nelle altre congeneri. Finalmente in due soli casi, l'uno di Winckel, l'altro di Chrobak, l'esito, per ciò che si riferisce alla scomparsa più o meno sollecita dei dolori ossei fu, si può dire, affatto negativa. Il caso di Schauta non è da prendersi in esame, essendosi questo operatore limitato alla salpingotomia, ed avendo la menSTRUAZIONE continuato immutata.

Il Truzzi, seguendo il consiglio del Winckel, trascurando cioè, quei casi dei quali le notizie sull'esito definitivo datavano da meno di un anno, presentava il seguente riassunto, dal quale risulta che le guarigioni incomplete o mancate rappresentano il 20 per cento dei casi, quando questi sono presi in esame ad un anno almeno di distanza dall'atto operativo; proporzione questa che, se è pur sempre inferiore a quella messa in rilievo dal Winckel, potrebbe, secondo lo stesso Prof. Truzzi forse ulteriormente migliorare, aggiungendosi alla castrazione ovarica anche quella uterina.

Guarigioni complete	casi 36	Semplice miglioramento	casi 3
» quasi complete	» 4	Recidive persistenti	» 5
» consecutive a		Insuccesso completo	» 1
recidiva	» 3		—
	43		9

* *

Allo scopo di investigare, se asportando insieme alle ovaie anche l'utero, potessero indursi nel metabolismo organico mo-

dificazioni ancora più favorevoli per la guarigione del processo osteomalacico e per avvalorare con l'esperimento la proposta del Truzzi, in una cagna (Esperienza III) praticammo la ovariostereotomia. Come rilevasi dalle Tabelle trascritte avanti, non costatammo modificazioni diverse da quelle già osservate con la semplice ovariectomia.

Nè in verità abbiamo fatti clinici sufficienti per avvalorare il consiglio dell'egregio Ostetrico di Parma, che cioè *la castrazione utero ovarica sia da preferirsi, nei casi in cui possa essere impunemente eseguita, alla semplice estirpazione degli annessi.*

Un tale e più radicale intervento sarebbe forse solo giustificato in quei casi, in cui l'utero si trova affetto da quella *macies*, riscontrata da Velits (46), Thorn (47) e Carle e che secondo il primo autore devesi attribuire ad una degenerazione ialina delle arterie dell'utero e delle ovaie.

* * *

L'ipotesi geniale del Fehling però, se menò molto rumore e fece proseliti, non pochi furono coloro che la combatterono; tra questi, oltre dello Zweifel e dello Schauta, annoverasi lo stesso Truzzi.

Lo Zweifel ascriveva il miglioramento delle operate non alla rimozione delle ovaie in se stessa, ma semplicemente alla esclusa possibilità di nuovi concepimenti, unitamente alla migliorata alimentazione delle operate durante la loro degenza negli Istituti ed invocava la sterilizzazione delle donne dopo il taglio cesareo conservatore con un mezzo assai più semplice della castrazione, con la legatura cioè degli ovidutti.

Il Fehling però, contestava ogni valore alla proposta dello Zweifel, asserendo come in quei casi, nei quali l'osteomalacia aveva fatto progressi, malgrado non si fossero più verificate gravidanze da un lasso di tempo che variava dai 4 agli 8 anni, l'ovariectomia aveva dato buoni successi, i quali dovevano quindi attribuirsi non già alla sterilizzazione della donna, ma allo arresto del processo di ovulazione.

Lo Schauta, rilevando come in talune donne osteomalaciche la malattia presenta un peggioramento periodico, coincidente con la ricorrenza menstruale, ritiene che la guarigione dell'osteopatia si debba attribuire non alla soppressione di nuovi possibili concepimenti, come ammetterebbe lo Zweifel, nè alla mancanza del processo dell'ovulazione e delle altre vicende ovariche, come vorrebbe il Fehling, bensì semplicemente alla soppressione del fenomeno menstruale. Con tale teoria egli spiega come la guarigione si possa avere sia con la demolizione delle ovaie, sia con quella del solo utero.

Il Truzzi ha fatto una minuta disamina delle varie teorie emesse sull'importante questione, venendo ad una conclusione che più di ogni altra si avvicina al vero. Piuttosto che definire l'osteomalacia una nevrosi riflessa, avente il suo punto di origine nell'ovaio, egli si mostra inclinato a credere che i risultati della castrazione si debbano soltanto all'influenza che la soppressione della vita sessuale può indurre sulla nutrizione dell'intero organismo.

Secondo lo stesso autore, l'influenza neuro-trofica avente la sua origine dal plesso ovarico, per mezzo del sistema ganglionare, produrrebbe in modo pronto quelle modificazioni trofiche generali, che noi non conosciamo che in modo imperfetto e che costituiscono l'essenza del così detto *climaterio artificiale*.

*
**

Già il Raciborski aveva del resto, assegnato grande importanza all'influenza del sistema nervoso nella produzione di quei fenomeni trofici, che si osservano nella menopausa. L'innervazione del grande simpatico, privata di quell'importante sfogo che gli presenta periodicamente l'orgasmo ovarico, diffonderebbe secondo il Raciborski, l'eccesso di sua forza sopra altre funzioni, le quali a loro volta, per la loro iperattività, verrebbero ad assicurare al sistema ganglionare il suo perfetto equilibrio. La donna si troverebbe quindi, nella menopausa in uno stato di *pletora nervosa*.

Ora, secondo noi, la teoria di una secrezione interna delle ovaie spiega in modo più adeguato di quanto non faccia l'ipotesi del Raciborski e del Truzzi i fenomeni trofici che si osservano dopo l'ovariectomia e le modificazioni biochimiche corrispondenti ai vari periodi della vita sessuale della donna.

Senza dubbio, notevole è la connessione nervosa degli organi genitali col cervello, sia per mezzo della porzione lombare del midollo al disopra della quarta vertebra lombare, sia per i gangli del gran simpatico addominale.

L'utero e le ovaie possiedono una pleiade di gangli nervosi ed una rete ricchissima di nervi misti, derivanti dai plessi ipogastrici, sacro-lombari, coccigei e femorali. Tutti questi plessi nervosi, per mezzo delle loro numerose anastomosi e ramificazioni, si trovano in rapporto con gli altri plessi e gangli del trisplanenico e per il loro intermezzo esercitano e ricevono un potente scambio d'influenza col cervello.

Malgrado però, questa ricca connessione nervosa degli organi genitali, non è sempre agevole, o non ipotetico, lo ammettere che da essa soltanto dipendano le modificazioni del metabolismo organico da noi constatate dopo l'ablazione delle ovaie, nonchè quelle che precedono l'epoca pubere, e, come vuole il Silva (48), le altre che si notano nel periodo dell'attività sessuale.

Il Marro di Torino, in una interessante monografia, richiama l'attenzione sul periodo della pubertà nei suoi rapporti con l'antropologia, la fisiologia e la psichiatria (49).

Degne di considerazione sono le modificazioni osservate nei risultati dell'esame delle urine fatte da quest'egregio alienista prima dell'epoca della pubertà, in rapporto a quelli che si hanno durante la pubertà, quando cioè le glandole sessuali cominciano a funzionare.

Il Marro studiò la questione su ambo i sessi. Su due suoi figli, l'uno di anni 11 $\frac{1}{2}$, l'altro di 16 l'esame delle urine fece rilevare nel primo una minore eliminazione di fosfati terrosi (fosfato di Magnesio e di Calce).

La media delle ricerche fatte nelle urine per quattro giorni consecutivi, diede i seguenti risultati:

	Quantità	Densità	Azoto delle 24 ore	P ² O ⁵ Totale	P ² O ⁵ eliminato con i sali terrosi	H ² SO ⁴ Totale	H ² SO ⁴ Eliminato
1. Ragazzo di anni 16 del peso di Kg. 54,4 . . .	1389	1,019	gr. 15,83	2,79	0,67	3,27	0,214
2. Ragazzo di anni 11 $\frac{1}{2}$ del peso di Kg. 26,6 .	1227	1,014	gr. 13,57	2,12	0,45	2,15	0,183

Da questo specchietto si rileva, come nel giovane di 16 anni, cioè al periodo quasi completo della pubertà, si ha un'eliminazione maggiore di fosfati combinati ai sali terrosi, mentre in quello di anni 11 e $\frac{1}{2}$, che si avvicina alla pubertà, se ne ha una ritenzione maggiore.

Più soddisfacente è l'altra esperienza fatta su due sorelle, l'una di 13 anni e 6 mesi, l'altra di 18 anni e 8 mesi. La più giovane, non ancora menstruata, trovavasi precisamente nel periodo di un rapido accrescimento; la sua statura negli ultimi mesi era aumentata notevolmente; la sorella maggiore era nel periodo della pubertà completa.

Le due sorelle, durante l'esperienza, furono sottoposte al medesimo regime nutritivo, l'esame delle urine delle 24 ore diede i seguenti risultati:

	Quantità	Densità	Urea	P ² O ⁵ Totale	P ² O ⁵ combinato ai sali terrosi	Cloruri
1. Ragazza di anni 18 e $\frac{3}{4}$	932	1,021	gr. 18,64	1,30	0,378	10,2
2. Ragazza di anni 13 e $\frac{1}{2}$	975	1,018	gr. 14,14	0,88	0,230	9,7

Il rapporto dell'acido fosforico, combinato ai sali terrosi, comparato coll'acido fosforico totale, eliminato dalla ragazza che aveva passato il periodo della pubertà, si trova nelle proporzioni di 29 a 100; nell'altra invece, esso era ridotto al 23. La differenza è notevole, essendo state le due sorelle sottoposte alla medesima dieta.

La minore proporzione di fosfati calcarei, trovata nelle urine, deve essere quindi attribuita ad un maggiore assorbimento ed utilizzati dal sistema osseo in via di sviluppo tumultuario.

Lo stesso osservatore trovò, che in un coniglio castrato le urine contenevano minore quantità di fosfati. Dal risultato di quella esperienza si rileva che, mentre l'urea ed i cloruri conservano una certa proporzione, l'acido fosforico combinato ai metalli terrosi si riduce da principio ad $\frac{1}{6}$ e più tardi a meno di $\frac{1}{3}$ della quantità proporzionale eliminata avanti l'atto operativo.

*
* *

Certamente ammessa una secrezione interna delle ovaie, capace di favorire la ossidazione delle sostanze menzionate, nasce spontanea la domanda, se analogo fenomeno non avvenga per le glandole sessuali dell'uomo.

Se noi attentamente consideriamo quella serie di modificazioni, che nell'organismo della donna e dell'uomo precedono il periodo della pubertà, vale a dire quando le glandole destinate alla procreazione sono per entrare in funzione, e quanto inoltre, viene volgarmente osservato negli animali castrati, a scopo di economia rurale e negli eunuchi nati o artificialmente fatti, in quei paesi ove ancora esiste questo turpe costume, noi crediamo in verità, di avere tanta messe di fatti da esser lecito lo ammettere che una analoga secrezione interna debba avvenire da parte dei testicoli.

E, sebbene queste modificazioni non siano perfettamente identiche nei due sessi, per cui esse variando danno luogo ai caratteri sessuali secondari, tuttavia le modificazioni generali che avvengono nel sistema osseo dell'uomo e della donna sono le stesse, nel senso che lo sviluppo di tutto lo scheletro si risveglia e l'accrescimento che prima della pubertà seguiva un cammino regolare e progressivo, assume in quest'epoca un'energia insolita.

Quetelet (50) e Pagliani (51) dimostrarono come verso il 13° anno nella donna, ed il 15° nell'uomo, la statura si allunga in una maniera straordinaria, in proporzione agli anni precedenti.

Questo accrescimento procede così per lo spazio di 2 anni, poi succede un periodo di riposo. In nessuna'altra epoca della vita, il corpo assume uno sviluppo così rapido; in nessun'altro periodo della vita sessuale, *ad eccezione dell'età critica* della donna si riscontrano modificazioni degne di nota.

Se nella donna nell'epoca della pubertà il bacino diviene più largo nei suoi diametri trasversali, mentre nell'uomo sono i diametri verticali che prevalgono, questo fatto non infirma certamente l'influenza sullo scheletro in genere da noi attribuita alle glandole sessuali, ma esso deve piuttosto ricercarsi in un fenomeno ereditario, inerente alla speciale funzione della donna, destinata a portare nel suo seno il prodotto del concepimento.

Inoltre, se consideriamo gli individui ai quali furono tolte le glandole sessuali, si vede che se in essi fanno difetto i caratteri sessuali secondari, per cui i maschi si avvicinano al tipo femminile e le donne a quello del sesso opposto, un fatto però, è costante a notarsi in entrambi, lo sviluppo cioè, considerevole delle ossa e specialmente quello della cassa toracica, del bacino, e degli arti inferiori.

Nei *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* (52) M. A. Milne Edwards presentava, or non è molto, una nota di Lortet, residente al Cairo, *sull'allungamento degli arti inferiori dovuto alla castrazione*.

Nelle strade della città di Cairo si nota un gran numero di eunuchi, impiegati come domestici presso ricche famiglie, la cui funzione speciale consiste nel sorvegliare le donne racchiuse negli harems. Questi infelici presentano tutti una statura alta, che li fa facilmente riconoscere anche da lontano. Quando essi sono ancora fanciulli non differiscono dagli altri della stessa età, ma tosto che si avvicinano alla pubertà, raggiungono quasi tutti una statura, che spesso sorpassa i due metri.

Lortet afferma inoltre, che se si esamina attentamente lo scheletro di questi esseri si vede, che dall'allungamento esagerato degli arti inferiori dipende quasi interamente l'alta statura che essi hanno.

È infine, interessante il notare come quasi tutti i giganti descritti dagli anatomici presentavano i testicoli atrofici.

* *

Questa influenza delle glandole sessuali sullo sviluppo scheletrico, ci è inoltre dimostrata da un fatto per quanto comune, nullameno di molto interesse, che l'osservazione volgare ci dà campo di fare.

Allorquando vengono castrati i giovani galli, il primo fenomeno in essi a rilevarsi, prima ancora del loro ingrassamento, si è lo sviluppo considerevole che si nota nello scheletro di questi volatili, specialmente nelle ossa delle gambe, per cui ben presto essi emergono, per la loro statura, dal livello dei loro compagni, assumendo un aspetto ed un incedere caratteristico. Si è dopo che la castrazione ha reso manifesti i suoi effetti sullo scheletro, che comincia a notarsi il fenomeno dell'adiposi.

Caratteristica altresì, è la linea segnata dalla colonna vertebrale del bue, che per l'allungamento degli arti posteriori e del bacino segue una direzione discendente verso la testa dell'animale, mentre che il fatto opposto si osserva nel toro.

Un altro fatto poi, che depone in favore della nostra teoria si è l'osservazione tanto frequente a farsi, da noi Ostetrici specialmente, che la maggior parte delle donne sterili sono alte e giunoniche, mentre altre di mediocre statura hanno spesso una prolificità sorprendente.

Già il Mojon nella sua dissertazione: *Sugli effetti della castrazione nel corpo umano*, aveva rilevato questo sviluppo esagerato dello scheletro dopo la castrazione, ed egli cercava spiegarlo il fatto che soltanto il cranio non ne era influenzato, ammettendo che le ossa che lo costituiscono, in condizioni normali raggiungono più presto delle altre il loro sviluppo completo. Ne consegue quindi, secondo quest'autore che all'epoca nella quale si pratica la castrazione le ossa del cranio, di già indurite, non possono più modificarsi, mentre le altre, ancora molli, conservano più lungamente il loro potere di svilupparsi.

* *

Si è visto come noi abbiamo spiegato il meccanismo di guarigione dell'osteomalacia dopo l'ovariectomia con quelle modificazioni del metabolismo organico, che i fatti sperimentali ci fecero constatare avvenire a carico del tessuto scheletrico dopo tale atto operativo; modificazioni del ricambio, che da sole sono certamente capaci di ridare allo scheletro la sua normale solidità.

Non crediamo, giova ripeterlo, di possedere nello stato attuale fatti anatomo-patologici di tale importanza, da essere autorizzati a riporre in modo assoluto nelle ovaie la causa del processo morboso. Nè le ragioni messe avanti dal Fehling, in sostegno della sua teoria, sono tali da convincere senz'altro ad ammetterla.

Il peggioramento della malattia durante il catamenio non implica che nelle glandole sessuali debba risiedere il momento etiologico della osteopatia, perchè questo peggioramento è ugualmente o meglio spiegato, ammettendo, come noi facciamo, nelle ovaie il potere d'immettere nel sangue una sostanza chimica, capace di favorire le ossidazioni delle sostanze organiche fosforate, e sarebbe lecito il ritenere, che durante il periodo menstruale per il maggiore afflusso di sangue e per il maggior lavoro dell'ovaio, inerente al processo di ovulazione, più manifesta debba farsi l'attività secretiva di queste glandole, senza perciò la necessità di ritenerle sede della malattia.

Nè la particolare condizione delle dipendenze uterine, quale venne talvolta riscontrata dall'Ostetrico e Ginecologo di Halle, ma negata dall'Hofmeier, dal Truzzi da altri, e consistente in uno stato di lieve edema con ectasia dei plessi venosi ed arteriosi, è alterazione tanto profonda o così rara a riscontrarsi, da poterla ammettere come la causa dell'osteomalacia.

Nè, infine, l'imponente fertilità delle donne osteomalaciche sarebbe ragione più valida delle precedenti; perchè piuttosto che essere questa l'effetto della esaltata funzionalità ovarica, potrebbe invece costituire una causa concomitante, onde per il soverchio indebolimento dell'organismo consecutivo alle ripetute gestazioni, si avrebbero in esso condizioni più propizie per lo sviluppo del morbo.

È noto del resto, come non sono rari i casi di osteomalacia

nelle nullipare. Nella statistica di Litzmann esse figurano in numero di 35 su 120, in quella di Collineau di 14 su 43, nell'altra di Durham si notano 41 casi su 132 ed in questi l'osteomalacia non aveva colpito donne gravide, nè puerpere.

Infine, il fatto che l'osteomalacia produce le alterazioni più spiccate nelle ossa del bacino, non si deve necessariamente spiegarlo alla maniera del Fehling o del Calderini (53), come un effetto cioè dell'origine ovarica della malattia, ma è lecito il pensare che nelle ossa del bacino, essendo l'azione del peso del tronco e la contropinta dei trocanteri più direttamente manifesta, debba essere naturalmente maggiore la deformazione finale.

* * *

Dal fin qui detto chiaramente risulta che se con la dottrina della secrezione interna delle ovaie abbiamo dato la spiegazione di un fenomeno clinico fin oggi avvolto dalle più fitte tenebre sarebbe, d'altro canto, precipitoso per il momento il venire ad una conclusione più larga, per quanto seducente essa possa sembrare.

Se le ovaie infatti, possiedono questo speciale potere di versare continuamente nel sangue un secreto d'ignota natura, capace di accelerare la ossidazione delle sostanze organiche fosforate, logico sarebbe lo ammettere che per una iperattività funzionale delle medesime, venendosi ad aumentare la perdita dei fosfati terrosi costituenti in massima parte le ossa, si debba avere la produzione dell'osteomalacia.

Il ragionamento ha senza dubbio tutte le attrattive della verità, nè del resto la nostra unica esperienza, praticata allo scopo di produrre con molteplici e forti iniezioni di succo ovarico l'osteomalacia sperimentale, sol perchè essa riuscì negativa, potrebbe autorizzarci a non accettarla.

Ma egli è, che la distribuzione geografica della malattia fa piuttosto pensare, lo ripetiamo, ad un'origine microbica, a condizioni telluriche speciali od infine ad altre influenze, forse ancora con i nostri mezzi d'indagine rimaste ignorate.

In Italia l'Agro Milanese e quello Torinese portano il primato, ed anche nel Veneto i casi d'osteomalacia sono relativamente frequenti. Abbastanza rari sono invece, nell'Italia meridionale e nella Sicilia.

Nell'Agro Romano e suoi dintorni sembra che la malattia non debba essere così rara a riscontrarsi, come prima si credeva, non essendo forse allora bene diagnosticata. Ci sembra però, che in questi ultimi tempi si sia voluto esagerare la frequenza dell'osteomalacia nell'Agro Romano ed il sospetto sorge alla mente che in talune inferme così diagnosticate non siasi realmente trattato della speciale forma morbosa (*).

L'osteomalacia è malattia molto frequente a Vienna ed il Latzko ebbe ad osservarne 19 casi in 21 mesi. Dalle città della Svizzera (Zurigo, Berna, specialmente Basilea), dalla Valle del Neckar, del Meno, del Lahn, del Ruhr, dalle città del medio Reno, ecc. si hanno numerose osservazioni di osteomalacia. Sommeiller di Strasburgo afferma essere questa malattia più frequente sul Reno e nell'Alsazia. Pagensteker dice che essa non è rara in Elberfeld e dintorni, ma specialmente nella città. Winckel afferma che l'osteomalacia in Gummersbach non è meno frequente che nell'Agro Milanese. Frequente è, secondo il Kehrer, nella città di Heidelberg; ma ancora di più nella Fiandra orientale.

L'osteomalacia inoltre sembra osservarsi molto raramente nel piano della Germania del Nord, specialmente nel Brandeburgo ed in Sassonia. Anche in Francia, in Ungheria ed in Russia sa-

(*) In verità, se nell'Agro Romano l'osteomalacia è malattia così frequente ad osservarsi, come dovrebbe desumersi dai numerosi casi diagnosticati in questi ultimi tempi negli Ospedali di Roma, nasce spontanea la domanda: come mai siano d'altro lato rari i casi di osteomalacia tipica, con le caratteristiche deformazioni del bacino a becco di lucerna, o a cappello di prete, che ho avuto occasione di osservare spesso durante la mia frequenza nella Maternità di Milano diretta dal Prof. Porro? Io credo che alcune di queste donne diagnostiche per osteomalaciche e guarite miracolosamente, come si afferma, dopo una o due inalazioni di clorofornio, non erano affette da questa malattia.

rebbe rara. Esenti quasi del tutto ne sono l'America del Nord e l'Inghilterra (*).

Una distribuzione geografica della malattia così differente, come è quella ora accennata, male spiegherebbe l'origine dell'osteomalacia ammettendola come un effetto della iperattività ovarica; più logico sarebbe, invece il ritenere questa, come causa concomitante di altre risiedenti forse nelle condizioni telluriche speciali di quei luoghi, ove la malattia è frequente.

* * *

Un'altra malattia poi, del tessuto scheletrico, che sembra essere legata ad alterazioni degli organi genitali e che deporrebbe ancor'essa in favore dell'influenza che hanno le glandole sessuali sullo scheletro, si è l'acromegalia.

È noto, come questa malattia si manifesta con uno sviluppo considerevole delle ossa della faccia, delle estremità superiori ed inferiori. In un caso, osservato dal Marro, l'inizio della malattia si fu la cefalea, *preceduta da una forte metrorragia*.

Questo caso si presentava all'osservazione dell'egregio Collega di Torino, nel momento in cui egli studiava le modificazioni, che possono sopravvenire nello scheletro durante l'epoca della pubertà. " Io fui colpito, dice il Marro, dal fatto che, come durante questo periodo della vita, le modificazioni di sviluppo sorgono in pari tempo che il risveglio dell'attività generatrice, così anche il fenomeno quasi analogo, che si presentava nello scheletro della mia cliente, *era stato preceduto da un periodo d'irritazione anormale degli organi sessuali, rivelata dall'abbondante metrorragia, che aveva preceduto la comparsa dei sintomi e che fu seguita dalla soppressione della mestruazione* (54). "

(*) Norman Bridge, Professore di Medicina Interna nell'Università di Chicago, mi diceva che in più di 25 anni di esercizio ha avuto occasione di osservare un solo caso di osteomalacia.

Prof. G. E. CURATULO.

Questo fenomeno del resto, era stato già rivelato da Marie, che si è principalmente occupato di questa malattia ed in seguito anche dal suo allievo Souza-Leite. Quest'ultimo, fra i sintomi dell'acromegalia, menziona la diminuzione degli appetiti venerei, seguita dall'amenorrea, dall'ipertrofia della clitoride, delle grandi e piccole labbra nella donna, e dall'impotenza con ipertrofia od atrofia degli organi genitali nell'uomo (55).

Il Prof. Tamburini comunicò al Congresso Internazionale di Roma un caso di acromegalia in una donna, nella quale si era pure constatata la soppressione della menstruazione (56).

Tanzi riferisce la storia di due casi di acromegalia in nomi- ni divenuti tutti e due impotenti (57), e Freund mette in relazione la malattia con i disordini dello sviluppo della pubertà e più tardi delle funzioni genitali.

Il Marro afferma esistere un nesso tra questi fatti morbosi ed il fatto fisiologico. Nei due casi lo sviluppo esagerato del sistema osseo avrebbe avuto luogo in un'epoca, in cui si può ammettere un certo grado d'irritazione dei nervi, che partono dagli organi genitali: quest'irritazione sarebbe fisiologica nel periodo della pubertà, patologica nella malattia di Marie.

Egli, a questo proposito, cita l'opinione di un osservatore assai acuto, il Prof. Tanzi, secondo il quale il primo sviluppo dell'epoca pubere presenta le stesse condizioni, che si notano nell'acromegalia. In principio della pubertà le estremità acquistano un maggiore sviluppo; i piedi e le mani dei ragazzi e delle giovanette hanno un aspetto poco grazioso, che però cessa allorchè i muscoli delle estremità ed il tessuto grassoso hanno raggiunto il loro completo sviluppo e dato alle altre parti del corpo le loro proporzioni normali e conseguentemente quella grazia e quella bellezza che loro prima mancava.

È da augurarsi, che nuovi fatti vengano messi avanti, non tanto per fare ammettere l'intima relazione, che esiste tra glandule sessuali e scheletro, perchè, secondo noi, si ha abbastanza messe di fatti clinici e sperimentali per ritenerla indubitata, ma perchè possa, come afferma Amand Routh (*), con maggio-

(*) Vedi la discussione avuta luogo in seno all'*Obstetrical Society* di Londra, il 1° Gennaio di quest'anno dopo la lettura della nostra Comunicazione;

re fondamento scientifico riporsi solo nelle ovaie il momento etiologico delle lesioni scheletriche delle malattie, delle quali abbiamo fatto menzione.

Forse, non è lontano il giorno in cui realmente potrà parlarsi di una esaltata funzionalità ovarica, come causa dell'osteomalacia; ma per iperfunzionalità ovarica non potrà mai intendersi quello stato speciale, ipotetico, messo avanti dal Fehling, inducente, secondo che più piaccia, paralisi od eccitamento dei nervi, che presiedono alla circolazione del midollo delle ossa, sebbene una iperfunzionalità nel senso di una ipersecrezione di queste glandole, le quali noi abbiamo dimostrato possedere, come tutte le altre glandole, una speciale secrezione interna.

* * *

A maggiore sostegno di una dottrina tendente ad ammettere una secrezione interna delle ovaie, è prezzo dell'opera il richiamare tutta quella serie di condizioni fisiologiche, che precedono ed accompagnano la donna prima della sua attività sessuale, o dopo che questa si è spenta.

Studieremo quindi, le modificazioni del ricambio organico della donna prima della pubertà, nell'epoca menstruale o della sua attività sessuale, nonchè infine quelle inerenti alla cessazione della funzionalità ovarica o della menopausa.

La legge di Stevenson sulla menstruazione, sulla quale lo scorso anno richiamava l'attenzione l'illustre Prof. Mangiagalli con una conferenza tenuta alla Società Medica Lombarda (58) e che non è che la periodicità della energia delle funzioni dell'organismo muliebre durante il periodo della sua attività sessuale, si manifesta con modificazioni periodiche del ricambio materiale.

Nella menstruazione, dice il Clinico di Pavia, noi dobbiamo

discussione alla quale presero parte Amand Routh, Griffith, Bland Sutton e Duncan. (*British Medical Journal*, 11 January 1896).

scorgere un vero processo ciclico o meglio ondulatorio, molto più lungo e molto più complesso di quello apparente.

Come nel sonno e nella veglia abbiamo un periodo di riposo e di attività, a cui corrispondono determinate modificazioni della pressione sanguigna e dell'afflusso di sangue sui centri nervosi noi abbiamo, secondo Johnston e Goodman, eguale *onda* nell'organismo muliebre nel periodo della sua attività sessuale, con la differenza che essa si svolge in un ciclo di 28 giorni, anzichè di 24 ore. In tale ciclo noi abbiamo una vera curva della pressione sanguigna e dello scambio organico.

In altri termini, come con una figura molto felice si esprime il Mangiagalli, noi abbiamo nell'organismo della donna un'alta e bassa marea sempre rinnovantesi. L'acme della pressione corrisponde al momento in cui sta per cominciare il flusso menstruale, mentre la depressione maggiore si ha subito dopo la sua cessazione. Vi ha quindi, un tracciato basso per circa tre settimane, che non si eleva in modo apprezzabile che al principio della quarta settimana finchè, raggiunto il massimo grado, i vasi uterini si rompono, preparati alla rottura da probabili modificazioni anatomiche.

Le osservazioni di Rein, di Repreff, di Goodmann, di Iacoby, di Rabuteau, del Mangiagalli, del Dmitri de Ott di Pietroburgo e di altri, concordano nello ammettere al principio della quarta settimana un aumento nello scambio organico, manifestantesi con maggiori ossidazioni; ma queste però non riguardano l'Azoto. Così il Potthast (59) dalle esperienze fatte sugli animali nell'epoca della fregola, non ebbe a notare modificazioni sull'eliminazione dell'Azoto.

Questo fatto si accorda con quanto avemmo a constatare nelle nostre ricerche, le quali rivelarono la nessuna influenza della secrezione ovarica sulle sostanze azotate.

Le ricerche inoltre, dei menzionati autori non ebbero di mira di dosare soltanto le ceneri dell'aumentato processo di ossidazioni, ma alcuni, come il Mangiagalli ed Ott, intrapresero ricerche sulla pressione sanguigna, sulla forza muscolare, sulla temperatura, sul calorico raggiante, sulla capacità polmonare, sulla forza di inspirazione, sul tempo di reazione dei riflessi tendinei, confermando essi sempre più la legge di Stevenson.

Ma, se un aumento di ossidazioni si ha verso la quarta settimana, epoca cioè in cui maggiore è l'afflusso di sangue nell'ovaio e più attivo si fa il lavoro entro di esso, per la maturazione e deiscenza del follicolo di Graaf, non è lecito il supporre che anche in questo periodo l'attività secretiva di questa glandola debba farsi più manifesta, onde, versandosi nel torrente circolatorio una maggior quantità del suo prodotto, capace di favorire le ossidazioni sulle sostanze menzionate si abbiano poi quelle modificazioni del metabolismo di già accennate?

Riguardo all'epoca della pubertà, le ricerche fatte dal Marro e specialmente quelle di Dmtri de Ott, nelle ragazze dagli 8 ai 13 anni, e riguardo alla menopausa, quelle fatte da quest'ultimo autore nelle donne mature, dai 50 agli 80 anni, confermano ancora una volta, come le oscillazioni dello scambio organico, sono proprie del periodo dell'attività genitale; vale a dire esse esistono, in quanto le glandole sessuali funzionano, mancano quando esse sono ancora silenziose, come prima dell'epoca della pubertà, e cessano infine, allorchè termina la loro missione e si atrofizzano, come nella menopausa.

Le alterazioni anatomiche, le lesioni patologiche, ed i disturbi funzionali, che sono propri della menopausa si possono, secondo il Prof. Mangiagalli, dividere in due grandi gruppi, uno in rapporto ad un disordinato ed incompleto compiersi di quelle modificazioni fisiologiche, per cui cessa l'accennata legge di Stevenson della periodicità dell'energia delle funzioni organiche, l'altro comprende quelle affezioni, delle quali alcune più o meno direttamente sono determinate dall'atrofia degli organi genitali ed altre sono costituite dai tumori maligni o benigni dell'utero.

*
* *

Ora, l'ammettere una funzione secretiva nelle ovaie non è di lieve interesse per la esplicazione di quella serie di fenomeni che accompagnano l'epoca critica, e già Freeland Barbour, Presidente dell'*Edinburg Obstetrical Society*, dopo aver comunicato in quel dotto consesso la nostra nota preliminare, si compiacque rile-

varne l'importanza (60), specialmente da questo punto di vista (*).

Il fenomeno dell'adiposi, tanto frequente a riscontrarsi nella menopausa, ci viene spiegato dalla mancata secrezione ovarica la quale, come dimostrammo, favorisce la ossidazione dei grassi e degli idrati di carbonio: venendo essa a mancare, è naturale si abbia un accumulo di grassi nei tessuti.

Non meno importante è il considerare lo sviluppo del carcinoma in un'epoca in cui le ovaie cessano dal funzionare.

È antica l'idea, che l'età elimaterica costituisce una condizione favorevole per lo sviluppo di questa neoplasia. La maggiore frequenza del carcinoma uterino verso il cinquantesimo anno di età, indicata già da Bayle, fu confermata dalle statistiche dello Scansoni, di Lebert, di Simpson, di Saxinger e di Gusserow (**).

La statistica molto numerosa pubblicata dal Prof. Mangiagalli, la metterebbe fuori di dubbio; da essa si vede un aumento continuo del metro carcinoma, fino a raggiungere il *maximum* tra i 40 ed i 50 anni, epoca cioè in cui più frequentemente suole avvenire la menopausa. Da questa età in poi si ha una diminuzione parimenti progressiva. Infatti, in questi ultimi cinque anni entrarono nel Comparto Ginecologico dell'Ospedale Maggiore di Milano 400 casi di carcinoma uterino, che per l'età delle pazienti

(*) Agli illustri Professori Barbour e Simpson, che mi onorano della loro amicizia, rendo qui grazie distinte, perchè vollero entrambi rilevare l'importanza di queste nostre ricerche e per avere il primo di essi letto in mia vece all'*Edinburg Obstetrical Society*, l'8 Maggio dello scorso anno la nostra nota preliminare; ringrazio parimenti il Dottor Griffith per averla comunicata all'*Obstetrical Society* di Londra.

Prof. G. E. CURÀTULO.

(**) In una mia memoria dal titolo: *Sulla cura palliativa del cancro dell'utero inoperabile col cloruro di zinco, ecc.*, Morgagni, Nov. 1889, pubblicai una statistica delle inferme affette da metro-carcinoma, allora degenti nel Comparto diretto dal Prof. Mangiagalli, quando ero suo assistente volontario, dalla quale pure risulta la maggiore frequenza della malattia tra il 45° e 55° anno.

Prof. G. E. CURÀTULO.

sono così divisi:

dai 20 ai 30 anni N. 15		
30	40	86
40	50	157
50	60	97
60	70	37
70	80	8

Il Prof. Simpson, dopo la lettura fatta dal Barbour della nostra nota preliminare alla Società Ostetrica di Edimburgo, rilevava egli pure, con parole cortesi l'importanza di essa, non solo riguardo alla relazione esistente tra ovariectomia ed osteomalacia, ma eziandio riguardo alla possibile secrezione da parte delle ovaie di un *quid*, che fosse capace di modificare il metabolismo organico.

L'illustre Ostetrico di Edimburgo aveva infatti pubblicato nel volume dell' *Edinburg Hospital Reports* del 1894, uno scritto tendente ad illustrare con casi clinici l'influenza della doppia ovariectomia sullo sviluppo del carcinoma. La proporzione delle donne morte per cancro, dopo quest'atto operativo, è considerevole, specialmente, egli dice, dopo che tutte e due le ovaie sono state rimosse.

Uno studio statistico di Sir Spencer Wells ha dimostrato che le inferme, le quali erano state operate di ovariectomia andarono soggette al cancro almeno 6 volte più, di quelle che non lo furono, e che nei casi in cui il cancro sopravvenne la doppia ovariectomia era stata praticata nel 19 per 100 dei casi, mentre nelle inferme che ne erano esenti, l'atto operativo menzionato era stato eseguito nella proporzione soltanto del 7 1/2 per 100.

È possibile, afferma il Simpson, che le inferme affette da cistomi ovarici posseggano una diatesi cancerosa, o che alcuni elementi epiteliali, lasciati durante l'operazione, possano essere il punto di partenza della neoplasia maligna. Ma la nostra Comunicazione preliminare intorno all'influenza dell'ablazione delle ovaie sul metabolismo organico, confermava nell'illustre Clinico l'opinione che la tendenza allo sviluppo del cancro in queste donne potesse forse essere dovuta all'assenza nell'organismo della secrezione ovarica.

Nella discussione seguita alla nostra Comunicazione in seno alla stessa Società Ostetrica, il dottor Felkin notava di avere osservato varii casi di donne operate di asportazione delle ovaie, nelle quali le numerose sofferenze psichiche, sopravvenienti ad ogni periodo menstruale, erano state alleviate con la somministrazione di estratto ovarico.

Il Dott. Buist di Dundee, in conferma della teoria di una secrezione interna delle ovaie, asseriva di aver notato che le donne dopo l'ovariectomia vanno più frequentemente soggette alle artriti reumatiche. Un altro punto poi, sul quale egli richiamava l'attenzione si era la sostituzione della secrezione interna di una glandula a quella di un'altra. In sostegno di questa idea il Buist citava un caso di obesità climaterica (climateric obesity) da lui curato con la somministrazione dell'estratto tiroideo; la donna decrebbe di 56 libbre nello spazio di 6 mesi, senza che nessun altro trattamento fosse stato praticato.

Nel *Traité d'Histotherapie* del dott. Bra (61) si legge come il Regis (62) curò con successo i disturbi nervosi consecutivi all'ovariectomia, iniettando del liquido ovarico, e Clément (63) riuscì a guarire col liquido ovarico al decimo una contrattura isterica in una ragazza, guarigione però, che può giustamente essere addebitata alla suggestione.

Il Chrobak, in un lavoro comparso nel *Centralbl für Gynaekologie* di quest'anno, ha rilevato come un gran numero di donne operate di estirpazione delle ovaie vanno soggette a disturbi molto più numerosi, che quelle in cui, rimosso l'utero, furono conservati uno o entrambe l'ovaie. Questo distinto Ostetrico e Ginecologo ritenendo tali disturbi essere dovuti al climaterio artificiale in seguito alla castrazione, nelle miotomie successive ha lasciato sempre in sito un po' di tessuto ovarico. Inoltre, per rimediare ai disturbi funzionali nelle operate di estirpazione delle ovaie, ha cercato di somministrare internamente sostanza ovarica, o di trapiantare tessuto ovarico fresco in altro punto del corpo, incaricando a tal uopo il Dottor Knauner di intraprendere esperimenti sugli animali.

Riguardo alla somministrazione interna di tessuto ovarico, il Chrobak in un primo caso si servì di ovaie di vitella finalmente tagliuzzate ed amministrate alla dose di gr. 1-2 per gior-

no; il risultato però fu poco incoraggiante.

Per ottenere preparati più efficaci e di più facile dosaggio e di somministrazione, usò ovaie di vacca lavate con etere ed alcooli, disseccate a temperature di 45-50°, polverizzate in modo da formare pastiglie contenenti ognuna grammi 0,20 di tessuto ovarico.

Il Chrobak somministrò giornalmente 2-4 pastiglie a sette ammalate ed ottenne risultati soddisfacenti.

* * *

La questione messa avanti dal Simpson, è senza dubbio della più alta importanza.

In verità, il frequente occorrere del carcinoma dopo il *climaterio artificiale* potrebbe attribuirsi ad una semplice coincidenza, se il fatto non trovasse una perfetta analogia con quanto avviene nel *climaterio naturale*, nel quale come abbiamo visto, con le statistiche alla mano, la frequenza del cancro è grandissima in proporzione a quella delle altre epoche della vita della donna.

Qualche cosa di abnorme deve adunque, prodursi nell'organismo muliebre dopo l'ovariectomia, per cui si abbia una particolare disposizione allo sviluppo della neoplasia epiteliale.

Ora, se nuove statistiche confermeranno questo fatto, non è lecito il pensare che esso possa dipendere dalla mancata immissione nel sangue di un prodotto secretivo delle ovaie, le quali nell'un caso, perchè rimosse, nell'altro, perchè atrofiche, più non funzionano?

Purtroppo, noi ancora non conosciamo la costituzione chimica di questi prodotti secretivi, che come dimostrarono gli studi del Brown-Séguard e del D'Arsonval, vengono continuamente versati nel torrente circolatorio, non solo dalle glandole chiuse od aperte, ma da tutti i tessuti.

Ma se non possiamo conoscere l'azione di queste secrezioni sui vari tessuti, le ricerche dei menzionati autori però, chiaramente rivelarono come ciascun tessuto, o in modo più generale,

ciascuna cellula dell'organismo, segrega per suo proprio conto dei *fermenti speciali* che, versati nel sangue, vengono ad influenzare tutte le altre cellule (64).

Brown-Séquard affermava, che la secrezione è funzione comune a tutti i tessuti e ne dava le prove nella secrezione dei materiali formatori dell'osso da parte del periostio, nel nervo, da parte del moncone centrale di un cordone nervoso sezionato ed in via di rigenerazione, nel cristallino dalla sua membrana d'inviluppo ed infine nella placenta da parte dell'ovale e della mucosa uterina.

D'Arsonval ha dimostrato inoltre, l'azione secretiva delle pareti dei capillari e di alcune cellule nella ricostituzione del sangue dopo le emorragie, facenti nell'ematosi funzione di glandole a secrezione interna (65).

Vi è dunque, una solidarietà tra i diversi alimenti anatomici dell'economia. Questi esercitano gli uni sugli altri un'influenza reciproca, per mezzo di un meccanismo differente e forse anche indipendente dall'azione del sistema nervoso (66).

*
* *

È noto che nel 1878 Schreiner scoprì nello sperma i cristalli che Charcot aveva osservato nel sangue dei leucocitemici e potè estrarne una base, *la spermina*, alla quale assegnò la formola $C^2 H^3 Az$, che Abel e Landenburg supposero fosse analoga all'etilenimina.

In seguito il Poehl, Professore di chimica nell'Università di Pietroburgo, rinvenne nel liquido testicolare - insieme agli albuminoidi, alla lecitina, alla nucleina, ed a numerose leucomaine, diffuse dovunque nelle glandole - una sensibilissima porzione di spermina e si convinse che essa è il principio attivo del succo testicolare.

Egli dimostrò inoltre, come la spermina determini *un acceleramento delle ossidazioni tanto delle sostanze organiche, quanto delle inorganiche*. Così, mentre del cloridrato di spermina, addizionato al sangue molto diluito ed anche già putre-

fatto, ossida rapidamente all'aria la tintura di guaiacolo, che si fa bleu, come con l'acqua ossigenata, dall'altro lato essa favorisce con il suo contatto l'ossidazione rapida del Magnesio a spese della decomposizione dell'acqua.

Questa proprietà d'indurre, con la sua presenza, le ossidazioni, spiegherebbe i felici risultati ottenutisi dall'uso di questa sostanza negli individui sottoposti all'azione del cloroformio, sostanza che sopprime le ossidazioni.

Esistendo quindi, un'analogia tra secrezione testicolare e secrezione ovarica, come lo confermano le menzionate ricerche sulla spermina, comune essendo ad entrambi questi prodotti secretivi il potere ossidante, è agevole il rendersi ragione della passeggera ed efficace influenza, che, come a suo tempo vedremo, venne osservata in qualche caso di osteomalacia, dalla somministrazione del cloralio e dall'uso della cloronarcosi.

Venendo questi farmaci a diminuire il potere ossidante del sangue e conseguentemente quello che ha il prodotto secretivo ovarico, si potrà avere un momentaneo sollievo nelle sofferenze delle inferme.

Per quanto concerne le ovaie è certo poi, che l'azione del loro secreto non possa essere soltanto quella da noi messa in rilievo di favorire cioè l'ossidazione delle sostanze organiche fosforate, degli idrati di carbonio e dei grassi.

Altre particolari influenze esso deve esercitare, e specialmente sul sistema nervoso, influenze che se, come l'arrestato sviluppo del laringe o la debolezza psichica consecutiva alla castrazione, con i mezzi attuali d'investigazione non possiamo spiegare, ci è lecito però l'intuirle attraverso una minuta disamina dei fatti, che cadono sotto la nostra osservazione.

Anche gli antichi, del resto, avevano notato una particolare disposizione a talune malattie organiche dopo la castrazione. Ciò essi attribuivano alla mancata tonicità del cuore e dei vasi, specialmente del sistema linfatico, ed è noto come Aristotile paragonasse l'uso delle glandule sessuali dell'uomo a quello dei pesi, che le tessitrici sospendono ai fili dei loro telai. *Quod talem ejusmodi utilitatem vasis exhibent, qualem lapides appensis ad foeminarum telas.*

È da augurarsi intanto, che moltiplicando le ricerche, per-

fezionati i mezzi d'indagine, e conosciuta la costituzione chimica di questo *quid* segregato dalle ovaie, si possa meglio studiare la sua influenza sui vari tessuti e specialmente su quello epiteliale in rapporto allo sviluppo del canero, sul quale il Simpson, basandosi su dati statistici suoi e dello Spencer Wells, richiama l'attenzione.

* * *

Una particolarità inoltre, messa in evidenza dalle nostre ricerche, che in sulle prime c'è impressionò, perchè contraria a quanto noi supponevamo, si è quella di non aver constatato, dopo l'ablazione delle ovaie, alcuna diminuzione nella eliminazione dell'Azoto, diversamente di quanto avviene per l'eliminazione dei fosfati e per l'acido carbonico.

Il fenomeno in verità, non è privo d'interesse, in quanto esso rileva che l'attività bio-chimica del tessuto muscolare non è aumentata. La qual cosa è del resto, in perfetto accordo con quanto viene volgarmente osservato dopo l'asportazione delle ghiandole sessuali; per cui se si ha un notevole sviluppo del tessuto osseo ed adiposo, lo stesso non può dirsi avvenire pel tessuto muscolare, che nulla guadagna nella sua energia trofico-plastica.

“ Au lieu des formes torseuses, musclées de l'homme parfait, l'eunuque, scriveva Adelon, doit avoir des formes arrondies... Il y a mollesse, pâleur, flaccidité des chairs, prédominance du système cellulaire, qui se charge de graisse... Il y a développement du système lymphatique... Empâté, chargé d'embonpoint, il a le ventre mou et relâché, le cuisses grosses, les jambes gonflées et toutes les articulations comme bourrées. ”

* * *

Le recenti ricerche del Polimanti e Sapelli (67) *Sul ricambio materiale della gravidanza*, indirettamente confermano il fatto or ora menzionato della nessuna influenza della secrezione ovarica sulla ossidazione delle sostanze azotate, ed avvalorano la teoria da noi formulata.

Il contributo che essi apportano è tanto più importante, in quanto si sono valse, come materiale di esperimento, non degli animali, ma delle donne.

Dall'esame delle loro Tabelle risulta chiaramente come l'Azoto eliminato per le urine, durante la gravidanza, subisce una notevole diminuzione.

Questa diminuzione va gradatamente accentuandosi dal 5° al 9° mese della gestazione. Lo stesso fatto si verifica per la eliminazione del cloro; *mentre il fosforo si comporterebbe in un modo perfettamente opposto, notandosi un progressivo aumento nella sua eliminazione, man mano che la gravidanza si avvicina al suo termine.*

I suddetti osservatori trovano giustamente in accordo i risultati delle loro ricerche con le conclusioni che Oddi e Vicarelli (68) trassero dal loro studio: *Sullo scambio respiratorio durante la gravidanza.* Questi trovarono nel *Mus Musculus*, che la gravidanza è caratterizzata dal consumo degli idrati di carbonio con il massimo risparmio delle sostanze azotate.

Il Polimanti e Sapelli non trovano però, facile l'interpretazione dell'aumento nella eliminazione del fosforo.

* * *

Noi crediamo di trovare in queste ricerche la migliore conferma della nostra teoria e come per questa sia facile la interpretazione del fatto constatato dai Colleghi di Genova.

Non è mestieri tener presente tutta quella serie di modificazioni, che avvengono nell'apparato genitale, e particolarmente nell'utero e nei suoi annessi durante la gestazione, nè il luogo di enumerarle minutamente; ci basterà soltanto di richiamare alla memoria, come è enorme lo afflusso di sangue, che durante

questo periodo si ha negli organi contenuti dalla piccola pelvi e come ad esso precipuamente si debbano attribuire le modificazioni dell'utero e dai suoi annessi.

Chi ha aperto la cavità addominale di una gestante per praticare, ad esempio, il taglio cesareo, sarà stato colpito dall'enorme sviluppo dei vasi uterini e dei plessi utero-ovarici.

Ora, è legge fisiologica, che quanto maggiore è l'afflusso di sangue in un dato organo, tanto più attiva è la sua funzione ed è logico il ritenere che, come se ne ha una prova nelle glandole del canale cervicale e nell'aumento del secreto vaginale durante la gravidanza, lo stesso debba verificarsi per le ovaie, onde maggiore sarà la quantità del loro prodotto secretivo versato nel sangue.

E poichè, questo prodotto secretivo è capace di favorire la ossidazione delle sostanze organiche fosforate e degli idrati di carbonio, ma non quella delle sostanze azotate, ne viene di conseguenza, che maggiore debba essere durante la gravidanza la eliminazione del fosforo e degli idrati di carbonio, mentre il massimo risparmio si avrà per le sostanze azotate, le quali molto probabilmente verranno utilizzate dal feto in via di sviluppo.

È logico altresì, che questo aumento nella ossidazione del fosforo organico e degli idrati di carbonio debba andare vieppiù crescendo col progredire della gravidanza, perchè quanto più questa è inoltrata, tanto maggiore si fa l'afflusso di sangue nell'utero e nelle sue dipendenze.

Questo fatto inoltre ci spiega, sia detto per incidente, il peggioramento delle osteomalaciche durante la gestazione, poichè più considerevoli sono allora le perdite di fosforo da queste inferme subite.

Se un peggioramento si suole osservare ad ogni periodo mestruale nelle inferme non gravide, per quel lavoro che si avvera in grembo all'ovaio durante il processo dell'ovulazione, onde Hennig descrisse persino una varietà di osteomalacia sotto il nome di catemeniale, nella gestazione, se gli studii dei compianti Professori Bertè e Cuzzi (69) dimostrarono non compiersi una vera ovulazione, a questo stimolo congestionante però, se ne è sostituito un altro ben più potente, quale è quello determinato

dalla caduta dell'ovicino nella cavità uterina e dal suo progressivo sviluppo.

*
* *

Da quanto abbiamo fin qui esposto, sulla base di fatti sperimentali, suffragati da considerazioni cliniche scientificamente accertate, formuliamo la seguente teoria:

Le ovaie hanno, come le altre glandole dell'economia animale, secondo la dottrina generale del Brown-Séguard, una specie di secrezione interna.

Esse immettono continuamente nel sangue un prodotto secreto, la cui costituzione chimica è tuttora ignota ed i cui caratteri più essenziali sono quelli di favorire l'ossidazione delle sostanze organiche fosforate, degli idrati di carbonio e dei grassi.

Ne consegue quindi che, sia con l'ablazione di esse, o mancando la loro funzione, come prima dell'epoca della pubertà o nella menopausa, si debba avere, da un canto una ritenzione maggiore di fosforo organico, donde un maggiore accumulo di sali calcarei nel tessuto scheletrico, dall'altro, il ben noto fenomeno dell'adiposi consecutivo alla castrazione ed alla menopausa.

PARTE TERZA.

Ricerche tendenti a produrre l'osteomalacia sperimentale.

In quest'ultima parte intendiamo brevemente intrattenerci intorno a talune ricerche da noi fatte, allo scopo di produrre, con iniezioni di succo ovarico e di *fermentum nitricum*, l'osteomalacia sperimentale.

Infatti, se questa malattia ha origine da una esaltata funzionalità delle ovaie, nel senso però da noi rilevato, cioè, di una ipersecrezione, iniettando nel cellulare sottocutaneo degli animali grandi dosi del prodotto secretivo ovarico, dovrebbero produrre il processo morboso.

In una cagna, nella quale con una grossa siringa di Pravaz quasi quotidianamente iniettavamo del succo ovarico, preparato nella maniera già descritta in altra parte della memoria, dopo lo spazio di circa un mese e mezzo nulla riscontrammo, che potesse far pensare ad incipienti lezioni del tessuto scheletrico.

Evidentemente, una sola esperienza non può autorizzare a concludere nel senso negativo. Ripetendo le ricerche in animali emaciati e nel periodo dell'allattamento, epoca in cui, per la diminuita resistenza organica, più facile sembra prodursi l'osteomalacia, si potranno forse ottenere risultati positivi.

Convinti della grande influenza che le glandole sessuali esercitano sullo scheletro, esprimiamo però, il dubbio, che ad una iperattività di esse *soltanto* possa attribuirsi la causa dell'acromegalia e dell'osteomalacia; la endemicità di quest'ultima malattia fa specialmente pensare ad altri momenti etiologici ed induce a considerarla di origine microbica.

Zürn per il primo trovò delle spore e dei micrococchi in casi di un rammollimento osseo quasi analogo all'osteomalacia e comune nel bestiame bovino.

Il Winckel (70) nel 1882, considerando il carattere endemico della malattia, pensò ad un agente infettivo ed il Klebs nel 1888 si mostrava proclive ad ammetterlo.

Il Kehrler (71) nella 42ª adunanza dei Medici e Naturalisti tedeschi, tenutasi in Heidelberg nel 1889, emise l'opinione che

l'osteomalacia fosse prodotta da bacteri osteolitici. Le alterazioni anatomo-patologiche di questa osteopatia, in cui si ha prima decalcificazione delle ossa e poi fusione della sostanza fondamentale decalcificata, confermavano il Kehrer nella opinione che essa si debba all'azione di bacteri, i quali come è noto, producono prima necrosi dei tessuti e poi consumo del tessuto morto. Egli ammetteva quindi, che bacteri, formatori di acidi penetrassero nei vasi delle ossa e le decalcificassero.

Il Baumann nel 1889 (72) caldeggiò anch'egli l'idea di una origine microbica della malattia e lo stesso Fehling non si mostrava lontano ad ammettere che nelle acque o nel terreno, analogamente a quanto viene ritenuto come verosimile per il gozzo dal Kocker, possano esistere bacteri sotto la cui influenza per una produzione di acidi, specialmente nel corso della gravidanza, vengono rese solubili le sostanze calcaree delle ossa. Il Fehling praticò diverse ricerche bacteriologiche sopra varie ovaie appena estirpate e sul sangue raccolto durante l'operazione, ma esse riuscirono negative.

Anche il Truzzi fece delle indagini bacteriologiche sul sangue di donne osteomalaciche ed in un caso egli trovò delle colonie, che spiccavano per un colore violaceo molto pallido, molto più pallido, dice egli, di quello proprio della caratteristica sostanza colorante violetta, prodotta dal noto *bacillus violaceus* delle acque dei fiumi. Ma in altri casi egli non riuscì a trovare mai colonie simili a quelle or ora accennate.

*
**

La teoria che parve però, avesse maggior fondamento per dimostrare la natura infettiva dell'osteomalacia, fu quella emessa dal Petrone (73).

Questo autore ritiene trattarsi non di un agente infettivo specifico, ma di un fermento di attività biologica ben definita al di fuori dell'organismo, del *fermentum nitricum*. Egli, con iniezioni intravenose di terra salnitrosa, afferma di avere prodotto negli animali alterazioni simili a quelle proprie dell'o-

osteomalacia, ed ha notato la reazione dei nitriti nelle urine dei cani inoculati ed in quelle delle donne osteomalaciche. L'osteomalacia adunque, secondo il Petrone, non sarebbe altro che un processo di nitrificazione, che si compie nell'interno dell'organismo.

La reazione dei nitriti nelle urine delle osteomalaciche sarebbe la dimostrazione del processo infettivo, perchè, secondo questo autore, essa non si ritrova, nè nelle urine normali, nè in quelle patologiche ed avrebbe molto più importanza della presenza del propeptone. I risultati ottenuti con la castrazione dovrebbero quindi, essere piuttosto addebitati alla somministrazione del cloroformio durante l'atto operativo, avendo questo anestetico, come dimostrarono le esperienze di Schlösing, Warrington e Müntz, una grande azione antisettica sul microrganismo della nitrificazione.

*
* *

La teoria del Petrone è stata oggetto di numerose critiche. Infatti, la reazione dei nitriti, ricercata col metodo di Griess, lungi dall'essere la espressione della nitrificazione dell'organismo, come vuole il Petrone, si osserva invece, in urine 18 o 24 ore dopo la loro emissione, appartenenti sia ad individui sani, che affetti da malattie diverse.

Nè dalla cura proposta dallo stesso autore, consistente nella somministrazione di cloralio o nelle inalazioni di cloroformio si ebbero vantaggi tali, da potersi parlare di una azione specifica di queste sostanze sul fermento nitrico.

Il Dott. Zuccaro (74) prima, il Trotta (75) ed il Bossi (76) dopo, ricercarono non solo in inferme osteomalaciche la reazione del Griess, ma il Trotta, specialmente, la ricercò nelle urine di donne gravide, di ammalate affette da lesioni ginecologiche e di persone sane, e tutti questi ricreatori convengono nel non averla mai rinvenuta nelle urine emesse di recente, ma solo dopo 18 o 24 ore.

La presenza dell'acido nitroso o nitrico è in rapporto con

la fermentazione delle urine, o come Goppelsröder dimostrò, essa è l'espressione della nitrificazione delle sostanze azotate in esse contenute. Ogni urina normale infatti, secondo Goppelsröder e Schönbein (77), contiene nitrati in debole quantità, che pel processo di fermentazione si trasformano in nitriti.

Alle stesse conclusioni pervenne il Dott. Jacoangeli, Aiuto alla Cattedra di Farmacologia, su di alcuni casi osservati nello Ospedale di San Giovanni di Roma, uno dei quali venne poi illustrato dal Dott. Caliman Pavia (78).

*
* *

Nell'intento di controllare la parte più essenziale della teoria del Petrone, che come si è detto, ripone la causa della malattia nel *fermentum nitricum*, abbiamo iniettato in una cagna emaciata grandi quantità di culture pure del microrganismo della nitrificazione, la scoperta del terreno di cultura del quale si deve al Winogradsky (79).

Il terreno di cultura per questo microrganismo è difficile ad ottenersi e noi avemmo ad sperimentare le medesime difficoltà, già incontrata da altri (Trotta) nel prepararlo, il facile gelatinizzarsi, cioè nel dializzatore dell'acido ortosilicico, prima che esso abbia perduto ogni traccia di acido cloridrico (*).

Avendo avuto però, a nostra disposizione numerose culture pure del così detto *bacillus radicolae*, uno dei più attivi tra i microrganismi della nitrificazione, che si ottiene dalle radici delle leguminose, noi l'iniettammo direttamente nell'animale in espe-

(*) Nel Laboratorio di Patologia Vegetale diretto dall'egregio Prof. Cuboni, insieme al suo assistente Dott. Pizziconi, feci vari tentativi per la preparazione di questo terreno di cultura, ma essi riuscirono infruttuosi.

Ritengo anch'io che ciò debba dipendere dalla diversa densità dell'acido ortosilicico del terreno, densità che non è indicata nella memoria del Winogradsky.

rimento (*).

Scieglammo a tale scopo una piccola cagna mal nutrita. A questo animale furono iniettati, sotto la cute del dorso e delle regioni laterali del tronco, per circa un mese e mezzo ben 470 c. c. di culture del *bacillus radicolae*, senza avere mai potuto riscontrare alcuna deformità nelle ossa degli arti anteriori o posteriori, nè alcun dolore alla pressione che potesse far pensare ad un incipiente processo osteomalacico.

Trascriviamo senz'altro dal nostro giornale di Laboratorio l'esperienza fatta su questo animale.

* * *

Cagna piccola nera, assai dimagrita, del peso di Kg. 4,300.

10 Novembre. — S'iniettano sotto la cute del dorso 10 c. c. di cultura del *fermentum nitricum*.

11 Novembre. — L'animale sta benissimo: vengono iniettati 10 c. c. di cultura.

12 Novembre. — Si fa l'iniezione di 10 c. c. di cultura.

14 Novembre. — S'iniettano 40 c. c. di cultura nella regione laterale toracica. Si fa seguire l'iniezione da un leggero massaggio, onde facilitare il riassorbimento del liquido iniettato.

15 Novembre. — La cagna non presenta nulla che sia degno di nota. Pigiando fortemente lungo gli arti e sulle ossa del bacino non si ha alcun segno di dolore. Vengono iniettati altri 40 c. c. di cultura.

20 Novembre. — La cagna sta sempre bene: corre per la terrazza senza presentare il minimo disturbo. S'iniettano 50 c. c. di cultura.

23 Novembre. — Nulla degno di nota, si fa l'iniezione di 50 c. c. di cultura nella regione del dorso.

(*) Al mio egregio amico Dott. Plimmer rendo vivi ringraziamenti per avermi dato, l'ultima volta che io fui a Londra, molte di queste culture, che egli aveva nel suo Laboratorio.

29 Novembre. — S' iniettano 80 c. c. di cultura nella regione laterale sinistra del torace. Assente ogni disturbo relativo al sistema osseo.

6 Dicembre. — In qualche punto ove vennero praticate le iniezioni si notano piccole necrosi cutanee, che sono disinfettate con lavature di deboli soluzioni di sublimato. Vengono iniettati 80 c. c. di cultura nella cute della regione glutea.

11 Dicembre. — S' iniettano 50 c. c. di cultura sulla cute della pancia.

19 Dicembre. — L'animale non presenta nulla di particolare: mangia con avidità, corre senza che si avverta alcun disturbo nella deambulazione. S' iniettano 50 c. c. di cultura.

22 Dicembre — La cagna non presentando nulla di notevole, viene tolta dall'esperienza.

* * *

Stando quindi ai risultati di questa esperienza, la quale, malgrado le forti dosi di fermento nitrico iniettato, riuscì negativa, la teoria del Petrone non troverebbe conferma.

Nè, d'altro canto, come si disse, la terapia proposta dallo stesso autore per la cura dell'osteomalacia ebbe, dalla maggior parte dei clinici, una conferma favorevole.

Se in qualche caso, la cloronarcosi, ovvero la lunga somministrazione del cloralio diedero dei miglioramenti, questi però, non furono che transitori e gli entusiasmi di alcuni non tardarono a svanire dopo un'osservazione più lunga e spassionata dei fatti.

Così, mentre il Latzko (80), che nella riunione della Società dei Medici di Vienna del 15 aprile 1893, si mostrava favorevole alla terapia del Petrone, in una pubblicazione posteriore (81), pur rilevando i miglioramenti ottenuti in qualche caso, soggiungeva che essi furono del tutto passeggeri ed i dolori recidivano, di solito, *col ritornare delle mestruazioni*.

Questo fatto è degno di venir preso in considerazione, perchè esso ancora una volta conferma quanto avemmo ad esporre

diffusamente nella seconda parte della nostra monografia.

Anche il Tibone (82), cui sembrò in un caso di aver ottenuto qualche vantaggio, si trovò in altri a doverne constatare l'inefficacia. Tale è il caso pubblicato or non è molto dal Calozzo (83) ed occorso nella Clinica di Torino.

Della stessa opinione sono il Morisani (84), il Bossi, il Trotta ed il Pasquali, che ebbero occasione di sperimentare in donne osteomalaciche la somministrazione del cloralio per un tempo più o meno lungo.

Il leggero miglioramento avutosi in qualche caso deve, noi pensiamo attribuirsi, sia all'azione ipnotica ed anelgesica delle sostanze menzionate, sia alla loro azione di diminuire il potere ossidante che ha la secrezione ovarica sulle sostanze organiche fosforate.

In altri termini, il cloralio ed il cloroformio neutralizzano l'azione di questa secrezione e l inducono per il tempo in cui vengono somministrati, quegli effetti benefici, che si ottengono per via diretta ed in modo più stabile con l'ablazione delle ovaie.

Se la patogenesi quindi, dell'osteomalacia è ancora *sub judice* e deve questa malattia, come giustamente afferma il Labusquiere, ritenersi di natura misteriosa, lo stesso ora più non può dirsi dal lato della terapia.

*
* *

È ben lungi da noi l'idea di voler proporre l'ablazione delle ovaie sistematicamente in tutti i casi di *mollities ossium*, prima che cure mediche bene dirette fossero state tentate; ma quando queste riuscirono infruttuose, riteniamo, sia dovere assoluto ricorrere *senza indugio* alla ovariectomia.

Se non è lecito, senza una precisa indicazione, asportare ad una donna organi tanto interessanti, come sono le ovaie, non è coscienzioso d'altro canto il ricorrervi quando, inoperosi o con mezzi inadeguati si attese che il male per lungo tempo ne insidiasse l'organismo e lo rendesse deforme.

*Principiis obsta : sero medicina paratur
Quam mala per longas invalueret mores.*

Infatti, la castrazione nei casi avanzati di osteomalacia potrà riuscire a diminuire le sofferenze delle inferme ed a ridare al tessuto osseo la sua normale solidità, ma essa non potrà certamente riparare alle enormi deformità dello scheletro di queste disgraziate.

È necessario distinguere in ogni caso la varietà della forma morbosa ed a secondo di questa, modificare od affrettare il nostro intervento; poichè, è noto come in alcune forme, il decorso della malattia, lungi dall'essere lento e regolare, è invece acuto e ben presto compaiono le deformazioni delle ossa (*).

Qui giunti, poniamo termine a questo nostro studio clinico-sperimentale rendendo plauso al Fehling per avere egli arricchito la terapia di un rimedio tanto efficace.

Che se i risultati delle nostre ricerche ci condussero a dover combattere la interpretazione data dall'insigne Ostetrico al fenomeno clinico, è merito di lui però, come ben scrive il Truzzi, se nel volgere di pochi anni più di un centinaio di povere madri si videro ridonate alle proprie occupazioni, alla propria attività, ai propri affetti, dopo che da assai tempo non avevano tregua alle proprie sofferenze, e giacevano in preda ad una malattia, la quale fino ad oggi era giudicata nei suoi stadii avanzati, come quasi incurile.



(*) Il mese di Giugno scorso ebbi a visitare una Signora all'8° mese di gestazione, affetta da osteomalacia incipiente. Difficile, perchè dolorosissima, era la deambulazione e caratteristici i dolori provocati all'esplorazione vaginale da lievi pressioni fatte sulle branche degli ischi ed in corrispondenza delle piastre cotiloidee.

Proposi e praticai il parto prematuro che fu accompagnato da applicazione di forcipe per angustia pelvica. Proibii alla Signora di allattare, prescrissi la somministrazione degli ipofosfiti di Felow e la dieta prevalentemente lattea.

Le migliorate condizioni dell'inferma fanno in certo modo sperare una guarigione definitiva, sebbene i dolori ed i disturbi alla deambulazione non siano del tutto scomparsi.

Prof. G. E. CURATULO.

BIBLIOGRAFIA.

1. HEGAR. - *La castrazione delle donne.* - Raccolta delle Conferenze del Volkmann, n. 143-45. - Vallardi, 1881.
2. CURÀTULO e TARULLI. - *Influenza dell'ablazione delle ovaie sul metabolismo organico.* - Nota preliminare. - *Policlinico.* - Marzo, 1895 e *Centralblatt f. Gynecologie*, 1895.
3. D'OLLINCAN. - *Traité des eunuques.* 1707.
4. VOSSIUS. - *Etymologicon Linguae Latinae.*
5. BELDINGERO. - *Magazeno per i medici.* - Vol 8°, pag. 752.
6. In D'OLLINCAN. - *Eodemo loco.* - pag. 20.
7. HEGAR e KALTENBACH. - *Traité de Gynécologie Operatoire.* - pag. 265.
8. In HEGAR. - *La castrazione, ecc.* - pag. 83.
9. SCHROEDER. - *Malattie degli organi sessuali della donna.* - pag. 335.
10. In HEGAR. - *La castrazione, ecc.* - pag. 82.
11. ARISTOTELE. - *De animal Hist.* - lib 9, cap. 4°.
12. PLINIO. - *Collection Panckonke.* - T. 6, pag. 279.
13. SORANUS in PUECH. - *Des ovaïres et de leurs anomalies.* - Paris, Savy, 1873, pag. 42.
14. CLAUDI GALENI. - *Opera omnia.* - 1550. Tom. I, pag. 1048. - *De semine.* - Lib. I, cap. 15.
15. DIEMEMBROK. - *Anat. corp. umam. Utrajecti.* - 1672, lib. I.
16. PLATERI OBSERVAT. - *Basil.* - 1680, lib. I, pag. 249.
17. In HEGAR. - *La castrazione, ecc.* - Pag. 61.
18. Ibidem.
19. HIPPOCRAT. - Sect. 6 Aph. 28 et 29.
20. FRACASTORO. - *Op. omn., in Wtthoff: De castratis.*
21. LE PRÊTRE. - *Quest. notables de droit.* - Cent. I in Mojon: - *Sugli effetti della castratura nel corpo umano.* - Pag. 49.
22. WITHOFF. - *Op. cit. in Mojon*, pag. 42.
23. P. FRANK. - *System einer med. poliz.* 1779.

24. *Comment, ad lib. 3 Hippocrat.*
25. In D'OLLINGAN. - *Loco citato.*
26. ACERBI. - *Travels to the North cape through Sweeden and Lapland, in Mojon, pag. 50.*
27. *Ibidem.* - pag. 50.
28. *Mém. de la Sociètà R. de Médecine.* - 1779 Paris, pag. 283. - Dict. des Sciences Méd: Art. *Castration.*
29. GRIMAUD. - *Cours des fievres.*
30. KELLY. - *Am. Journal of. Obst. XX, pag. 180.*
31. GOODELL. - *New-York Med. Rec. 13 oct. 1883.*
32. BATTEY. - *Normal ovariotomy.* - *Atlanta Med. and Surg. Journ. Sept. 1892.*
33. HEGAR. - *Die castration der Frauen.* - 1878.
34. LAWSON-TAIT. - *British Med. Journl, 31 may, 1873.*
35. *Loco citato.*
36. *Ibidem, pag. 62.*
37. G. E. CURÁTULO und TARULLI. - *Ueber den Einfluss, etc., nella Therapeutische Wochenschrift.* - N. 22, 1895.
38. SLAEVECKE - *Archiv. f. Gynaek. Bd. XXXV, Hft. 1, pag. 1.*
39. HOFMEIER. - *Zur frage der Behandlung. der Osteomalacie durch Kastration.* - *Cent. f. Gyneec. 1891. N. 12, pag. 225.*
40. SIEGFRIED NEUMANN. - *Arch. f. Gynec. Bd. XXXVII. - Hft. 11, pag. 202, e vedi Arch. f. Gyn. di quest'anno.*
41. FEHLING. - *Zur frage der Therapie bei Osteomalacie. Central. f. Gynaec. - N. 5, 1890, pag. 73.*
42. E. TRUZZI. - *La castrazione nell'osteomalacia.* - *Relazione alla prima riunione della Soc. Ost. e Gni. Italiana. - Ottobre 1894, negli Annali di Ost. N. 11, nov. 1894.*
43. KUMMER. - *De l'oophorectomie bilaterale comme moyen curatif de l'osteomalacie.* - *Geneve, 1892.*
44. WINCKEL. - *Ueber die Erfolge d. Kastration bei d. Osteomalacie.* - *Samml. Klin. Vorträge, n. 71, 1893.*
45. SIPPEL. - *Kaiserschnitt nach Sänger.* - *Arch. f. Gynaek. Bd. XXIX, Hft. 3, pag. 476.*
46. v. VELITS-WEITERE. - *Beiträge zur chirurg. Behandlung d. Knochenverweichung.* - *Ung. Arch. f. Mediz. Bd. II.*
47. THORN. - *Centrals f. Gynaek.* - 1891, n. 41.
48. SILVA. - *Contributo allo studio della fisiopatologia nella menstruazione. - Policlinico.* - Fasc. 2, 1896.
49. MARRO. - *La puberté, ses rapports avec l'anthropologie, la physiologie et la psychiatrie.* - *Extrait du Bulletin de la Sociètà de Medecin mentale de Belgique, 1894.*

50. QUETELET. - *Anthropométrie*. - Pag. 184, 1871.
51. PAGLIANI. - *Sopra alcuni fattori dello sviluppo umano*. - pag. 61, 1876
52. LORRET. - *Comptes rendus de l'Académie des Sciences de Paris*. - Fascicolo 14°, 1896.
53. CALDERINI. - *L'osteomalacia*. - Loescher, 1870.
54. MARRO. - *Eodem loco*, pag. 32.
55. SOUZA-LEITE. - *L'acromegalie*. - Paris, 1890.
56. TAMBURINI. - *Atti dell' XI Congresso Medico Internazionale*, pag. 182.
57. TANZI. - *Due casi di acromegalia*. - Morgoglia, 1893.
58. MANGIAGALLI. - *L'età critica*. - *Annali di Ost. e di Ginecologia*, n. 1, pag. 45, 1895.
59. POTTHAST. - *Nel Noorden*. - *Trattato di patologia del ricambio materiale*. Pag. 180.
60. *The transactions of the Edinburgh Obstetrical Society*. - Vol. XX, 1894-95, pag. 124.
61. BRA. - *La metode de Brown Sequard. Traité d'Histotherapie*. - Paris, 1895, pag. 188.
62. RÉGIS. - *Cas de folie consécutive à une ovaro-salpingectomie*. - Soc. de Med. de Bordeaux. - Séance, 2 juin 1893.
63. CLÉMENT. - *Société des sciences med. de Lyon*. - 21 decembre, 1892.
64. BROWN SEQUARD e L'ARSONVAL. - *Archives de phys. juillet*. - 1891, pag. 491.
65. D'ARSONVAL. - *Sur la reconstitution du sang apres les hemorragies*. - C. R. de la Soc. de Biologie, 14 fev. 1880.
66. BROWN SÉQUARD. - *Eodem loco*. - 1885, pag. 287 e 307.
67. POLIMANTI e SAPELLI. - *Rivista di Ost. Gin. e Pediatria*. - N. 2 e 4, anno 1896.
68. ODDI e VICARELLI. - *Lo sperimentale*. - Fasc. II, 1890.
69. BERTÈ e CUZZI. - *Rivista Clinica*. - 1884, pag. 17. - *Contributo all'anatomia dell'ovaio della donna gravida*.
70. WINCKEL. - *Klinische Beobachtungen zur Dyst. durch Beckenge.*. - 1882.
71. KEHNER. - *Vedi Riforma Medica*. - 1890, 6-7 feb.
72. BAUMANN. - *Inaugural Dissertation*. - Basel, 1889.
73. PETRONE. - *Il microrganismo della nitrificazione e l'osteomalacia*. - *Riforma Medica*, 1892, vol. II, pag. 28 e 320. Vol. III pag. 417.
74. ZUCCARO. - *Appunti clinici sull'Osteomalacia*. - *La Puglia Medica*. - 1893, n. 12.
75. TROTTA. - *A proposito della teoria del Petrone sulla genesi e cura dell'Osteomalacia*. *Arch. di Ost. e di Gin.* - N. 9 e 10, pag. 389, 1894.
76. BOSSI. - *Sulla castrazione nell'Osteomalacia*. - *Gazzetta degli Ospedali*. - 9 marzo 1895.
77. NEUBAUER e VOGEL. - *De l'urine et des sediments urinaires*. - 1877 pag. 82.

78. CALIMAN PAVIA. - *Contributo alla etiologia, patogenesi e cura dell'Osteomalacia puerperale*. - *Annali di Ost. e di Gìn.* - N. 3, 4, 5. Anno 1896.
79. WINOGRADSKY. - *Recherches sur les organismes de la nitrification*. - *Annales de l'Institutes Pasteur*. - 1891, n. 2, pag. 93.
80. LATZKO. - *Wiener klin. Wochensh.* - 1893, n. 17.
81. LATZKO. - *Wiener klin. Wochensh.* - 1894, n. 28 e 29.
82. Vedi CARUSO. - *Operazioni compl. del taglio cesareo*. - *Annales di Ost. e di Gìn.* - 1894, n. 2, pag. 100.
83. CALOZZO. - *La patogenesi dell'Osteomalacia*. - *Rivista di Ost. Gìn. e Ped.* - 1896, n. 3.
84. - Vedi TROTTA. - *Loco citato*. - pag. 392.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE.

La curva P_h rappresenta l'eliminazione giornaliera dell'anidride fosforica prima e dopo l'ablazione delle ovaie.

La curva P il peso dell'animale.

La curva N l'eliminazione dell'Azoto; quella U_r la quantità delle urine delle 24 ore.

Nelle varie curve la prima interruzione, segnata in basso dall'asterisco rappresenta l'epoca in cui viene sospesa l'esperienza avanti la castrazione per ricominciarla appena l'animale è guarito.

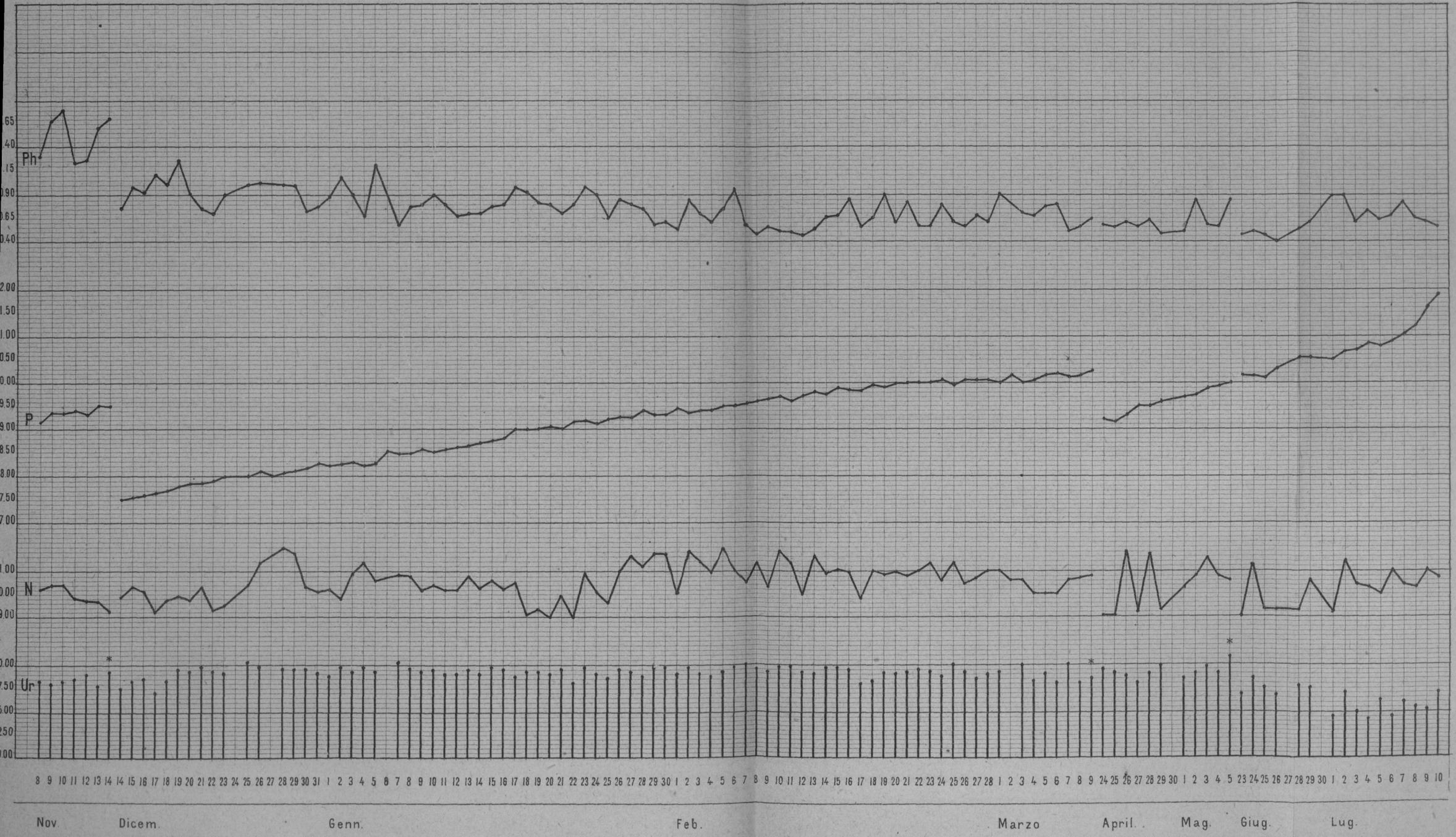
Le altre interruzioni nelle curve indicano la sospensione per qualche tempo dall'esperienza.

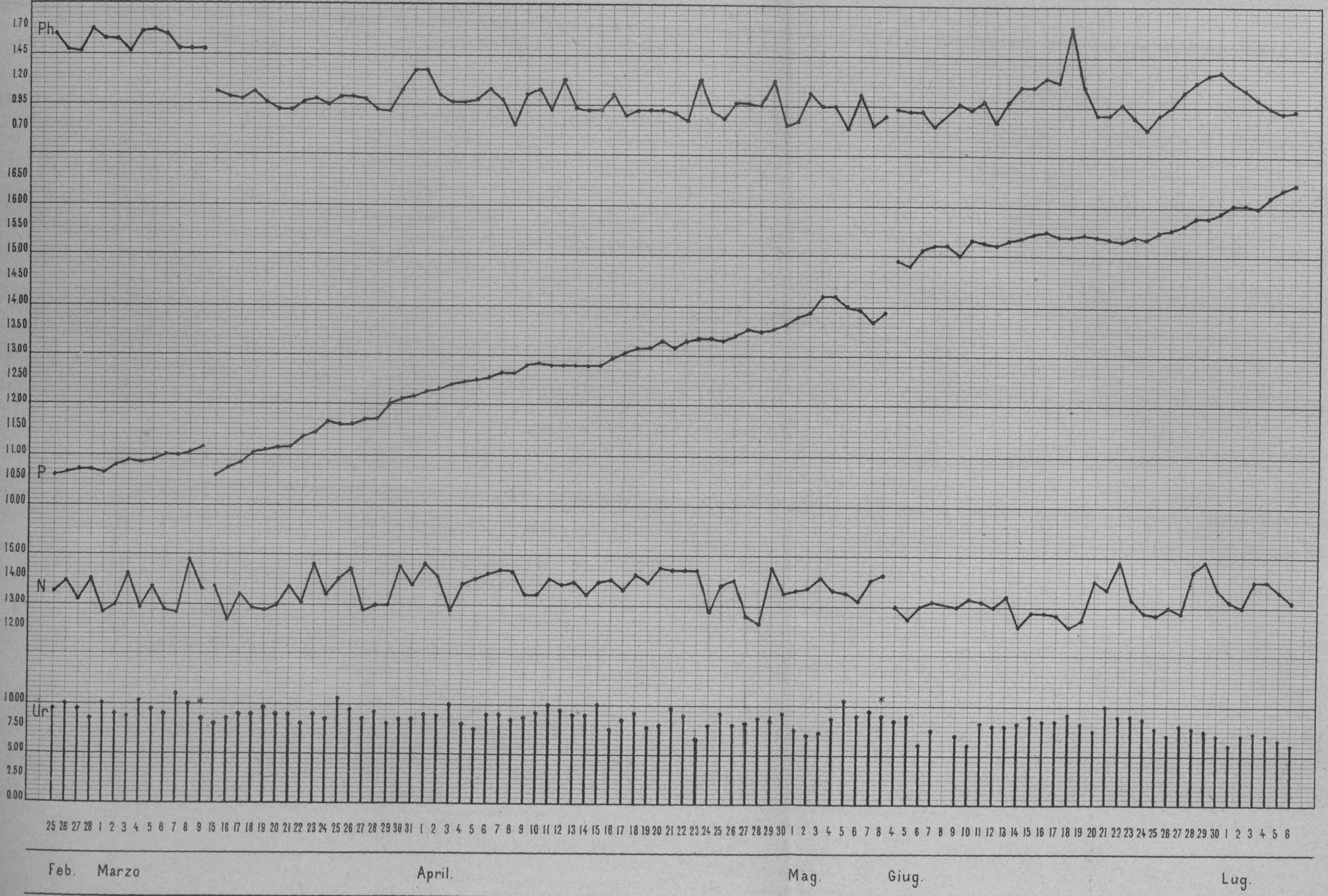
Nella Tav. II si nota che la curva della eliminazione dell'anidride fosforica (P_h) risale in modo assai sensibile il 18 giugno; giorno consecutivo alla iniezione sottocutanea di c. c. 40 di succo ovarico.

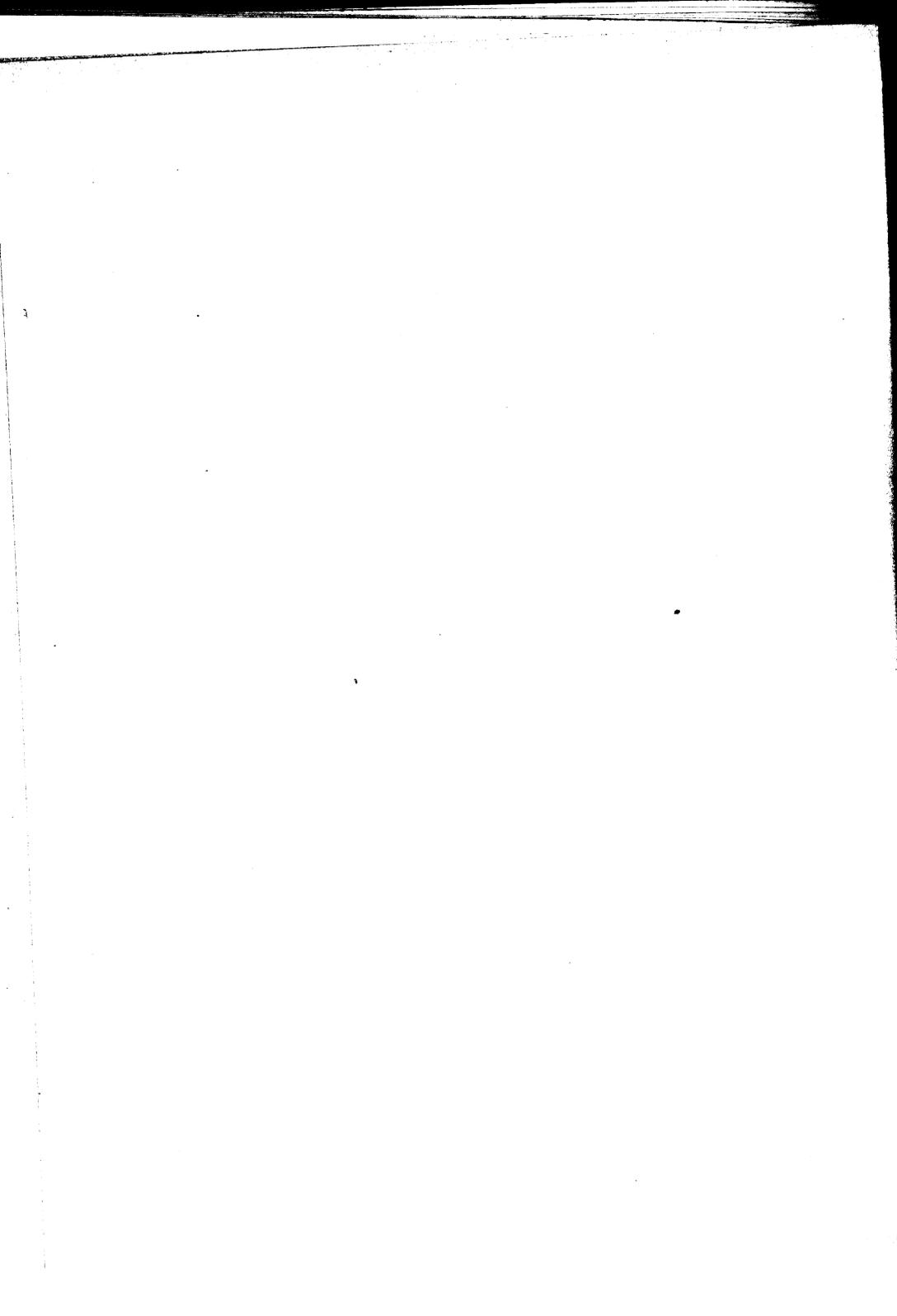
La Tav. III riguarda la cagna C nella quale insieme alle ovaie fu pure asportato tutto l'utero.

57288

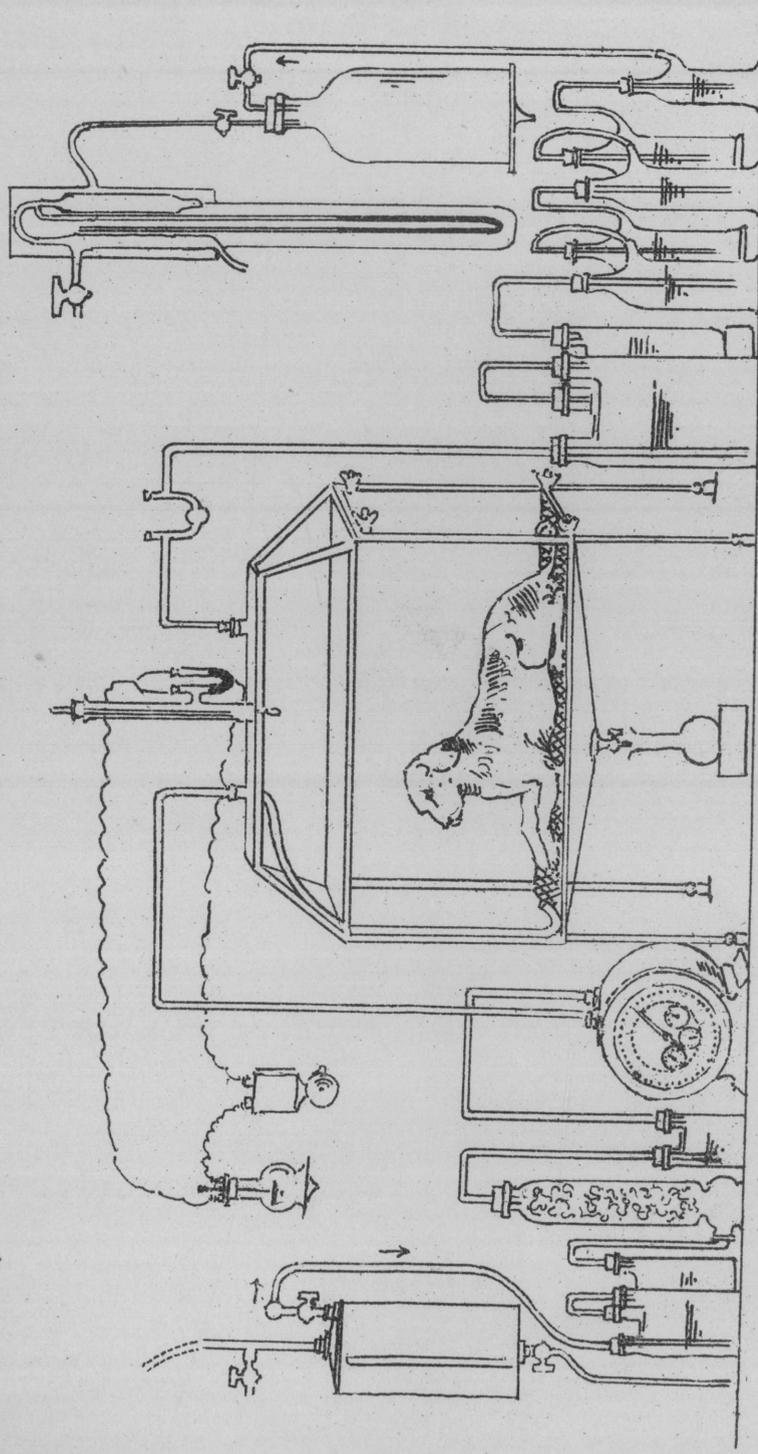




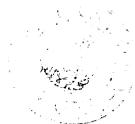


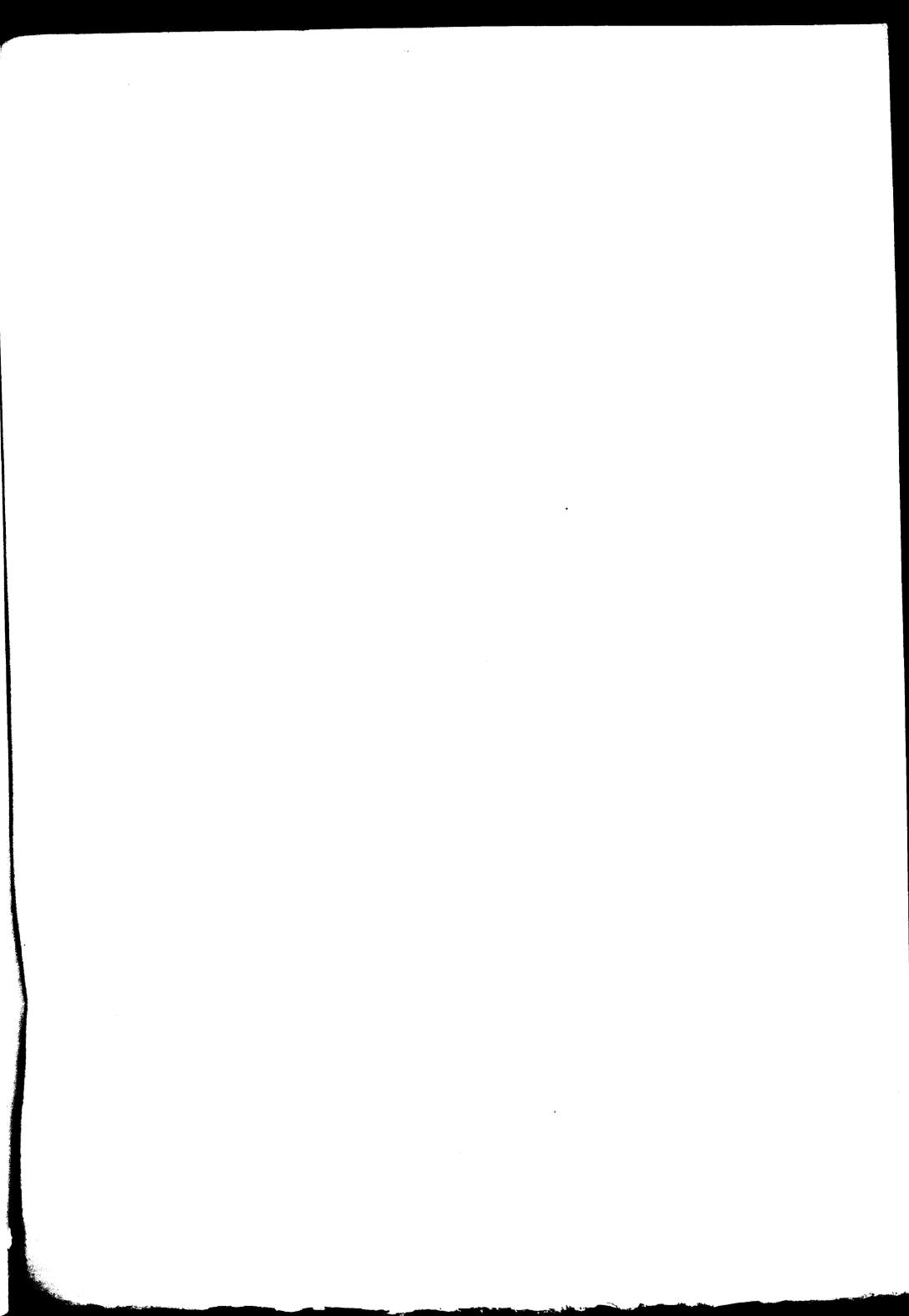






Apparecchio per la respirazione del Prof. COLASANTI





2

11

10