



*Prof. L. Maggiorani
cuzza dell
14*

REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

(ANNO CCLXXX 1882-83)

STUDIO SPERIMENTALE

SULLA

RIGENERAZIONE PARZIALE E SULLA NEOFORMAZIONE DEL FEGATO.

MEMORIA

DEL PROF.

UIDO TIZZONI

*Misc B.
55
75*



ROMA

COI TIPI DEL SALVIUCCI

1883

SERIE 5.^a — *Memorie della Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.*
VOL. XIV. — *Seduta del 18 marzo 1885.*

Con questo titolo intendo descrivere nella presente Memoria un caso molto interessante di rigenerazione parziale e di neoformazione del fegato, che mi fu dato raccogliere nello studiare alcuni animali operati per altre ricerche. Essendo poi a mia cognizione che alcuni sperimentatori al presente si occupano in modo particolare di questa indagine, così per non intralciare le ricerche altrui, almeno quando mi sono note, ho voluto espressamente limitare il mio studio all'esame di questo solo caso. Però mentre credo adempiere ad un dovere di far conoscere quei pochi fatti che ebbi in sorte di rilevare da questa osservazione, per l'interesse che mi sembrano offrire per la scienza e per essere in modo speciale così istruttivi per la storia della rigenerazione del fegato, desidero in pari tempo di dichiarare che, obbedendo ad un sentimento di delicatezza, rinunzio volentieri a continuare un tal genere di ricerche, e lascio interamente nelle mani di coloro che al presente si stanno occupando della patologia sperimentale del fegato di svolgere il capitolo della rigenerazione parziale e della neoformazione di quest'organo in modo più ampio e più completo.

Nel titolo di questo lavoro ho parlato a bella posta di rigenerazione e di neoformazione del fegato come di cose differenti; occorre perciò, prima di entrare in materia, che giustifichi anzitutto queste espressioni, e che specifichi subito quale significazione io attribuisca loro e quale differenza vi annetta, onde abbiano a riuscire chiare le cose che in seguito sarò per esporre.

Intendo per rigenerazione o riproduzione parziale di un organo, la ricostituzione di una parte più o meno estesa di questo per la formazione di nuovi elementi del tutto simili per forma, struttura, disposizione e funzione, agli elementi che prima si trovavano in quella parte dell'organo e che furono artificialmente asportati o distrutti. Per neoformazione intendo invece la produzione degli elementi anatomici essenziali, caratteristici di un organo al di fuori dei confini normali, fisiologici di questo, vale a dire la comparsa di questi elementi in quelle parti del corpo dove normalmente non si sogliono rinvenire e dove non preesistevano alla praticata operazione. Quindi le differenze che io faccio correre fra la rigenerazione parziale e la neoformazione di un organo consistono tutte nell'aver luogo la

produzione delle cellule speciali di questo al di dentro o al di fuori dei limiti o dei confini normali fisiologici, e dal succedere la nuova produzione ad una parte di un organo che prima esisteva, oppure no. Queste differenze riescono certamente molto più chiare in quei casi nei quali la neoformazione delle varie parti di un organo avviene in punti lontani da questo, come accade appunto per la milza (¹), ma non per questo tali differenze debbono essere trascurate dal patologo in quei casi nei quali questa neoformazione è attaccata e in continuazione diretta col viscere del quale ripete la struttura, come nel caso della neoformazione del fegato. Mentre poi i due processi di rigenerazione parziale e di neoformazione di un organo hanno ordinariamente per base gli stessi fatti istologici, le stesse fasi di sviluppo, in modo che dal lato anatomico sembra quasi debbano fondersi insieme, hanno peraltro in patologia sperimentale un valore molto diverso e tale da giustificare la sopra accennata distinzione. Infatti, nel caso della rigenerazione parziale, noi abbiamo semplicemente la riparazione di una perdita di sostanza per un tessuto identico a quello distrutto o asportato, vale a dire una semplice cicatrizzazione per *rigenerazione vera* anziché per *rigenerazione falsa*, o per sostituzione di un tessuto connettivo, senza particolare disposizione, agli elementi parenchimatosi, propri, speciali dell'organo. Tutto quanto si riferisce al processo di rigenerazione non ha quindi niente di nuovo e di sorprendente, giacché rappresenta solo l'applicazione agli organi di quei fatti che si rinvengono nella riparazione delle ferite o delle asportazioni parziali dei tessuti, nei quali infatti è oramai dimostrata da qualche tempo, e ammessa già dalla maggioranza degli sperimentatori, una rigenerazione falsa o per semplice tessuto connettivo, e una rigenerazione vera o per formazione di elementi identici per struttura, disposizione e funzione a quelli del tessuto lesa. Nella neoproduzione di un organo invece le cose si passano un poco diversamente; e per vero in questo caso non vediamo solamente una neoformazione che vale a riunire una ferita in un modo più o meno completo e perfetto, ma abbiamo invece che questa neoformazione si spinge oltre i limiti del fisiologico e che si produce in quelle località dove normalmente non esiste, e ciò tanto che questa neoproduzione avvenga in un tessuto matrice lontano dall'organo primitivo (riproduzione della milza), quanto che sia prodotta dal viscere del quale ripete la struttura, e del quale sormonta i confini normali, passa le barriere (capsula di Glisson, capsula splenica), per spingersi nei tessuti vicini a guisa di un tumore. Perciò in questi casi noi abbiamo una vera eterotopia degli elementi caratteristici di un organo, vale a dire una neoformazione che per i suoi caratteri anatomici si ravvicina molto ad un tumore; mentre nella rigenerazione parziale di un organo noi abbiamo un processo che deve riportarsi invece alla neoformazione infiammatoria, e ciò tanto che questa neoformazione abbia origine dallo stroma connettivo dell'organo nel quale avviene e dia luogo ad un semplice tessuto connettivo o ad una rigenerazione falsa, come si dice, quanto che si produca per moltiplicazione degli elementi speciali di quell'organo e per formazione di cellule

(¹) Tizzoni e Fileti, *Studi patologici e chimici sulla funzione ematopoetica*. Atti della r. Acc. dei Lincei, ser. 3^a, vol. X. — Tizzoni, *Sulla riproduzione della milza*. Atti della r. Acc. dei Lincei, ser. 3^a, vol. X. — Id., *Sulle milze accessorie e sulla neoformazione della milza per processi patologici della milza primaria*. Atti della r. Acc. dei Lincei, ser. 3^a, vol. XIII.

del tutto identiche a quelle dalle quali derivano (fegato), o per l'introduzione nella ferita di un tessuto che rivesta tutte le qualità di un tessuto matrice dell'organo leso e possa perciò dar luogo alla riproduzione di una parte di questo (milza). E come in patologia non si confondono insieme neoformazione infiammatoria e tumore, benché si riconosca che non hanno limiti nettamente definiti, e come nei tessuti la neoformazione infiammatoria di una cicatrice si avvicina ma non si confonde mai con nessuno dei tumori di sostanza connettiva, così anche nella patologia sperimentale degli organi bisognerà necessariamente distinguere i fatti molto semplici della rigenerazione parziale da quelli più elevati della neoformazione degli elementi essenziali di un organo al di fuori dei confini normali di questo e nelle parti dove prima non esistevano.

Nell'esporre intanto il concetto che mi ha guidato nella distinzione della rigenerazione parziale e della neoformazione di un organo, e nell'enumerare le ragioni che valgono a giustificare questa distinzione nel campo della patologia, io sono venuto a toccare implicitamente dell'importanza che può avere lo studio di questa neoformazione in rapporto alla conoscenza del tessuto che le dà origine. È facile infatti a comprendere, che quando gli elementi della neoformazione si trovano sempre in continuazione diretta, non interrotta, cogli elementi dell'organo del quale ripetono la struttura, noi potremo per questi soli fatti affermare, o sospettare almeno, che dei rapporti genetici molto stretti leghino insieme le cellule della neoformazione a quelle del vecchio organo, e che le prime non siano con probabilità che una semplice filiazione delle seconde. Quando invece la neoformazione è del tutto separata dall'organo primitivo e avviene in parti del corpo da questo lontane, allora noi dovremo ammettere di necessità che in queste parti esista un tessuto avente con quell'organo tale parentela anatomica e funzionale, da servire, in determinate circostanze, da tessuto matrice per la neoformazione di quello.

Lo studio della rigenerazione e della neoformazione degli organi, che incominciato dalla milza va oggi estendendo: i agli altri visceri, è del più alto interesse tanto per la scienza quanto per le pratiche applicazioni che da quello si possono dedurre. Percorrendo questo nuovo campo di ricerche si potrà infatti arrivare alla conoscenza del modo col quale le cellule speciali degli organi rispondono agli stimoli e della parte che prendono al processo di cicatrizzazione, e si potranno inoltre ampliare e controllare le cognizioni scientifiche che possediamo sulla embriologia degli organi. Ed inverò, dacchè sembra potersi elevare ad assioma che la rigenerazione e la neoformazione sperimentale dei tessuti e degli organi seguono esattamente le stesse fasi dello sviluppo embrionale, lo studio sperimentale della rigenerazione delle varie parti del corpo è destinato a divenire quasi uno studio di complemento dell'embriologia (una specie d'embriologia dell'individuo adulto se così può dirsi), con il vantaggio sopra di questa scienza che nelle riproduzioni sperimentali i fatti istogenetici sono molto più chiari ed assai più facilmente rilevabili, perchè nell'adulto gli elementi sono molto meglio differenziati.

La pratica egualmente riceve grandissimi vantaggi da questo genere di ricerche. Ed infatti dacchè la scienza ha offerto al chirurgo le cognizioni e i mezzi per spingere la sua audacia ad attaccare con mano sicura gli organi più vitali e

che per tanti secoli furono creduti intangibili, le nostre aspirazioni sono oggi rivolte a sostituire l'azione efficace del coltello del chirurgo alle cure palliative del medico non solo nelle malattie dei tessuti, ma ancora in alcune malattie circoscritte negli organi. Tutti riconoscono infatti che la medicina ha ogni giorno più la tendenza a divenire chirurgia, come ebbe a scrivere il Billroth, molti vedono compendiate in questa espressione, ed io sono fra quelli, l'avvenire della nostra scienza. Ma per realizzare queste aspirazioni, per affrettare la venuta del giorno desiderato, è dovere del patologo di cimentare negli organi quelle stesse prove che si fecero già nei tessuti, di sperimentare cioè in anima vili, onde arrivare a quei principî, a quelle leggi, che sole dovranno spingere e guidare la mano del chirurgo nelle pratiche applicazioni sull'uomo, giacchè ogni atto operativo nuovo così degli organi come dei tessuti, dovrà emergere da particolari esperimenti, che dimostrino la sua possibilità dal lato teorico non solo, ma ancora la sua compatibilità, se non assoluta, almeno fino a un certo grado, con la vita. In un'epoca nella quale sono state asportate nell'uomo la milza, il rene, l'utero, anche in stato di gestazione, l'ovaio, lunghe porzioni d'intestino e via dicendo, nella quale è già stato dimostrato negli animali la possibilità dell'asportazione parziale e totale di un polmone, non vi è davvero ragione di credere che siamo arrivati alle colonne d'Ereole, e di negare che anche il fegato non possa essere attaccato, in un'epoca più o meno lontana, non solo dal coltello dello sperimentatore ma anche da quello del chirurgo, al fine di curare coll'asportazione parziale di questo viscere alcune malattie localizzate. E con queste vedute è dovere del patologo di preparare l'opera del chirurgo, col risolvere per il fegato alcune questioni fondamentali, di primo interesse, quali, ad esempio, il modo di rispondere di quest'organo alle lesioni traumatiche di vario genere, la maniera di guarigione di queste lesioni, la possibilità di una sua rigenerazione parziale, le condizioni per le quali si effettua e via dicendo.

Al fine di risolvere alcune delle accennate questioni, vennero già fatti non pochi tentativi anche in epoche da noi molto lontane. Così lo Zambecari (1) da oltre 200 anni aveva dimostrato con esperimenti la possibilità di attaccare il fegato col coltello; e in due cani era arrivato perfino ad asportare un intero lobo, senza che questi animali ne avessero molto a soffrire. Dopo lo Zambecari altri studiarono il modo grossolano di cicatrizzazione delle ferite del fegato, ma fino a che il microscopio non aumentò così prodigiosamente la potenza dei nostri mezzi d'osservazione, non fu certamente possibile di dimostrare con esattezza la maniera di rispondere agli stimoli delle cellule epatiche, nonchè la natura e il modo di sviluppo del tessuto di cicatrice; non fu possibile insomma uno studio scientifico di tali questioni. Dei risultati sperimentali di questa nuova fase di studi della infiammazione traumatica del fegato, provocata sia con ferite, sia con setoni di varia natura, sia con altri mezzi meccanici, mi son noti i seguenti. Koster (2), Joseph (3), Mayer (4),

(1) Zambecari, *Esperienze intorno a diverse viscere tagliate a diversi animali*. Firenze, 1680.

(2) Koster, *Centralblatt f. d. med. Wissensch.* 1868, n. 2.

(3) Joseph, *Ueber den Einfluss chemischer und mechanischer Reize auf das Lebergewebe*. Inaug.-Diss. Berlin, 1863.

(4) L. Mayer, *Die Wunden der Leber und Gallenblase*. München, 1872.

Hermann, Fröhlich (¹), Ulwsky (²), Terillon (³), Klob (⁴), Bufalini (⁵), trovarono che le cellule epatiche si comportano passivamente agli stimoli meccanici, e che la riparazione delle ferite del fegato si fa per cicatrice di tessuto connettivo, avente origine, sia da proliferazione delle cellule fisse del connettivo interacinoso come vogliono taluni, sia per attività delle cellule endoteliali del peritoneo come sostengono altri, sia finalmente per migrazione di leucociti. Più recentemente il Tillmanns (⁶) si è occupato in modo speciale del processo anatomico di guarigione delle ferite del fegato, come di quelle dei reni, della milza e del polmone, ed ha trovato che le ferite di questi visceri non danno quasi mai emorragie mortali se non vengono interessati direttamente dei grossi vasi in prossimità del loro ingresso in questi organi; che le cellule epiteliali specifiche degli organi citati non prendono nessuna parte alla formazione della cicatrice, come non prendono parte in modo molto attivo nè alla formazione dei vasi nè alla formazione della detta cicatrice le cellule fisse dello stroma di quei visceri, e che il processo di cicatrizzazione dei medesimi è quasi intieramente devoluto ai globuli bianchi del sangue. Riporta anzi i risultati che si ottengono nel fegato di animali viventi a quelli che si ottengono nei pezzi di fegato conservati per molti giorni nell'alcool e innestati dopo nel cavo peritoneale, e nei quali è escluso in modo assoluto che gli elementi connettivi e speciali dell'organo innestato possano concorrere alla formazione della cicatrice.

Di contro a queste osservazioni negative stanno quelle degli sperimentatori i quali hanno trovato che le cellule epatiche prendono una parte attiva nel processo infiammatorio sperimentale del fegato, e che nelle ferite di quest'organo le dette cellule partecipano alla formazione della cicatrice. Fra questi Holm (⁷) avrebbe osservato che le cellule epatiche possono trasformarsi in cellule del tessuto di granulazione e in fibre granulose del tessuto di cicatrice; Hüttenbrenner (⁸) confermando in parte questi risultati, verrebbe pure ad ammettere una trasformazione delle cellule epatiche in fibre granulose. È chiaro perciò che anche coloro per i quali le cellule speciali del fegato non si comportano in un modo del tutto passivo nelle lesioni traumatiche di quest'organo, ammettono solo che queste cellule reagiscono agli stimoli forti dando origine a cellule di pus, e che prendono parte attiva alla cicatrizzazione delle ferite trasformandosi in fibre, ma non descrivono affatto

(¹) Fröhlich, *Untersuchungen zur Histologie der traumatischen Leberentzündung*. Inaug.-Diss. Halle, 1874. Centrabl. f. Chirurgie, 1874, pag. 582.

(²) Ulwsky, *Zur Frage über die traumatische Leberentzündung*. Virchow's Arch. Bd. LXIII, pag. 189.

(³) Terillon, *Étude expérimentale sur la contusion du foie*. Arch. de physiol. 1875, pag. 22. Centrabl. f. Chirurgie, 1875, pag. 491.

(⁴) Klob, Wiener med. Blätter, 1878. n. 13-18.

(⁵) G. Bufalini, *Lo Sperimentale*. 1878. n. 4. Centrabl. f. Chirurgie, 1879, pag. 314.

(⁶) Tillmanns, *Experimentelle und anatomische Untersuchungen über Wunden der Leber und Niere*. Virchow's Arch. Bd. LXXVIII. pag. 437. 1879.

(⁷) Holm, *Sitzungsberichte der k. k. Akademie der Wissenschaften*. II. Abthl. März 1867.

(⁸) Hüttenbrenner, *Arbeit u. aus dem Institut für experimentelle Pathologie in Wien*, aus dem Jahre 1869 herausgegeben von Stricker.

la moltiplicazione di questi elementi speciali del fegato e la riparazione delle ferite di questo viscere per cellule epatiche neoformate. Quindi il caso che andrò a descrivere, almeno per quanto io conosca, è il *primo caso bene accertato col quale si possa dimostrare che le cellule epatiche rispondono attivamente agli stimoli meccanici, e che col prodotto della moltiplicazione di questi elementi, costituito da giovani cellule epatiche e da dotti biliari, si possono non solo riparare delle ferite del fegato e aversi delle vere e proprie rigenerazioni parziali, ma si possono avere ancora delle neoformazioni che hanno tutti i caratteri istologici di quell'organo e che si spingono oltre i suoi limiti fisiologici* (*).

Ad ottenere questi nuovi risultati sulla cicatrizzazione delle ferite del fegato, certamente ha contribuito non poco il perfezionamento del metodo sperimentale, e in special modo l'introduzione nella patologia del metodo antisettico del Lister, il quale ci ha permesso di ottenere con molta facilità delle riunioni per prima intenzione e d'isolare l'azione semplice del trauma, separandola dall'azione specifica dei germi introdotti con l'aria o con gli strumenti.

A complemento di quanto ho esposto in questa breve rivista bibliografica, debbo aggiungere come per altre vie si sia cercato di risolvere le questioni che si riferiscono al modo di rispondere agli stimoli delle cellule epatiche e alla possibilità di una rigenerazione del fegato. Anche l'Anatomia patologica ha cercato infatti di portare il suo contributo sopra di queste questioni; ma le difficoltà di avere dal cadavere del materiale fresco e di averlo in quelle fasi che sono le più adatte per potersi pronunziare con certezza sopra alcuni fatti, e soprattutto le difficoltà di poter decidere per la struttura molto complessa del fegato quello che è vecchio da quello che è di nuova formazione, quello che rappresenta un fatto progressivo, neoplastico, da quello che rappresenta invece un residuo di un processo distruttivo, e di mettere in rapporto esatto la causa con le modificazioni di struttura che si osservano, rendono questi studi molto meno concludenti di quelli sperimentali. Anche per la patologia del fegato però è compito dell'esperimento di studiare anzi tutto il modo col quale quest'organo risponda agli stimoli comuni che possono esser sempre alla portata della nostra mano, onde stabilire alcuni fatti che devono essere poi la base e la guida delle ricerche anatomo-patologiche, rivolte successivamente a determinare in qual grado e in qual'estensione si riscontrino questi stessi fatti nelle complesse alterazioni del cadavere.

Fra queste ricerche anatomo-patologiche quelle del dott. Petrone (*), annunziate da poco tempo con una Comunicazione preventiva, meritano di esser prese in considerazione nel presente lavoro, perchè toccano direttamente le questioni che in

(*) Mentre questo lavoro era già terminato il D.^e V. Colucci presentò all'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna (Seduta 11. Febr. 1883) una sua Memoria che ha per titolo « *Ricerche sperimentali e patologiche sulla ipertrofia e parziale rigenerazione del fegato* » nella quale sostiene che le cellule epatiche non prendono nessuna parte attiva nel processo di rigenerazione del fegato, e che tanto nei casi di asportazione cuneiforme quanto nell'ipertrofia di quest'organo che tien dietro all'asportazione di uno dei suoi lobi, la neoformazione di cellule epatiche è interamente devoluta ai globuli bianchi migrati dai vasi sanguigni.

(*) Petrone, *La rigenerazione del fegato e del rene per neoformazione dei loro dotti escretori*. Comunicazione preventiva. — Il Morgagni. Anno XXIII. fasc. XI e XII. nov. e dic. 1881.

questo saranno svolte. Studiando il dott. Petrone la distruzione del fegato da varie cause patologiche e nelle svariatissime sue forme (atrofia giallo-acuta, atrofia rossa, atrofia biliare, cirrosi, atrofia cianotica, atrofia bruna, atrofia parziale al dintorno dei tumori etc.) avrebbe osservato che bene spesso al processo di distruzione degli elementi del fegato tien dietro un processo riparatore, che s'inizia con la formazione di tubi ramosi forniti di gemmazioni laterali multiple, i quali deriverebbero dai tubi biliari preesistenti (periacinosi) nel caso di atrofie lente, da proliferazione e trasformazione diretta delle cellule epatiche residuali nei casi imponenti e rapidi. Avrebbe notato finalmente la metastasi nel polmone degli elementi epitelioidi prodotti per la moltiplicazione delle cellule epatiche e la formazione di una vera polmonite metastica per l'accennata trapiantazione e successiva colonizzazione degli elementi cellulari del fegato nel polmone. Trattandosi di una comunicazione preventiva non posso che limitarmi ad accennare i punti principali delle ricerche che in quella sono riferite, senza farvi sopra nessuna considerazione, giacchè in coscienza non si può nè si deve dare un giudizio assoluto di un lavoro prima che l'osservatore l'abbia reso di pubblica ragione per esteso ed in tutti i suoi particolari. Non posso a meno però di rammentare a riguardo di questa comunicazione, come si debbano incontrare grandi difficoltà nel risolvere simili questioni con ricerche di pura anatomia-patologica, prima che la patologia sperimentale abbia tracciato certe linee, e come per questo debbano lasciare nell'animo nostro non poche dubbiezze le conclusioni che da questi studi si vogliono dedurre.

Dette queste poche cose, passo subito a riferire il protocollo dell'esperimento che forma il soggetto della presente Memoria.

Addì 20 maggio 1882 cloroformizzo un piccolo cane pomere e mi accingo a praticare in quest'animale l'asportazione della milza, attenendomi allo stesso processo operatorio messo in pratica nelle numerose splenotomie da me eseguite e in parte rese già di pubblica ragione. Fatta l'incisione delle pareti del ventre al lato sinistro del muscolo retto addominale, mi accorgo subito che non sono caduto con la ferita proprio al disopra della milza come ordinariamente suole avvenire quando si mette in pratica questo processo operatorio; e questo non per mia colpa o per cattiva direzione della ferita, ma perchè quell'organo non trovavasi in quella parte dove ordinariamente lo si suol rinvenire. Introdotto allora il dito indice della mano sinistra nella cavità addominale per andare alla ricerca della milza, debbo fare molti tentativi infruttuosi prima di rinvenirla, poichè quest'organo a causa di speciali alterazioni era validamente fissato nel fondo dell'ipocondrio sinistro. In questa manovra mi accadde una volta di sentire, poco al disopra dell'apertura praticata nelle pareti addominali, un corpo che per la sensazione del tatto mi parve essere la milza, onde afferratolo con due dita cercai di condurlo a livello di detta apertura per estrarlo dalla cavità addominale. Ma l'organo sul quale io aveva fatto presa era ben fisso nella sua posizione e, piuttosto che cedere alle mie trazioni, finì per lacerarsi nel punto nel quale le mie dita l'avevano afferrato e sul quale avevano esercitata una discreta pressione. Mi accorsi allora, ma troppo tardi, che il tatto mi aveva ingannato, e che invece che sulla milza io aveva fatto presa sul fegato, nel bordo del quale io aveva fatto una bella soluzione di continuo. Dovendo allargare la ferita

addominale verso il torace per riuscire a trovare la milza ad ogni costo, ebbi agio di esaminare accuratamente la sede e i caratteri della lacerazione che aveva accidentalmente praticata nel fegato, e potei allora stabilire che questa soluzione di continuo corrispondeva a quella porzione del bordo inferiore di detto organo (inferiore rispetto alla stazione orizzontale del cane) che trovavasi in prossimità del granul di sacco dello stomaco; che aveva una lunghezza di 2 cent. circa, e che presentava dei bordi netti, come se fosse stata praticata con uno strumento tagliente, e fra loro leggermente divaricati, come se fosse stata asportato un piccolo cuneo di fegato. Da questa ferita non esci che poco sangue, ed io non ebbi molto a preoccuparmene nel rimanente dell'operazione.

Trovata la milza e tirata fuori dalla cavità addominale, notai in quest'organo una profonda splenite iadurante e una produzione di piccole milze nell'epiploon gastro-splenico e nel grand'omento, specialmente nella porzione di quest'ultima sierosa che erasi fatta aderente alla milza primaria. La milza insieme a porzione del grande e del piccolo omento contenenti noduli splenici riprodotti, fu asportata con il solito processo; i particolari di quest'ultimo atto dell'operazione, le alterazioni rinvenute nella milza primaria e i caratteri microscopici delle piccole milze trovate nelle duplicature del peritoneo, non avendo nessun interesse per la questione della rigenerazione del fegato, possono essere del tutto omessi in questo lavoro; saranno esposti invece molto estesamente in altra Memoria per la quale hanno speciale interesse e per la quale quest'esperimento era stato espressamente istituito, come ho già detto in principio. Compiuta l'asportazione della milza faccio la sutura delle pareti addominali e la medicatura della ferita. Tanto nell'operazione quanto nelle successive medicature di quest'animale, seguo per quanto mi è possibile i precetti del metodo antisettico del Lister.

L'animale in generale non risente molto nè della lesione accidentalmente praticata nel fegato nè dell'asportazione della milza, come si può vedere facilmente dal diario dell'esperimento che qui trascrivo.

22 maggio 1882. L'operato sta discretamente; cammina volentieri, prende del latte e mostrasi assai festoso; ha però un poco di diarrea e nel giorno ha vomitato due volte. Temp. rett. 39,4.

23 maggio 1882. È cessato il vomito ma continua sempre un poco di diarrea; levati i punti di sutura trovo che la ferita è riunita completamente ad eccezione della pelle. Temp. rett. 39,2.

24 maggio 1882. Sono migliorate assai le condizioni locali e generali dell'operato perciò lo dichiaro convalescente e lo lascio a sè senza medicatura di sorta.

Nel rimanente dell'esperimento e fino a che quest'animale fu tenuto in vita godette sempre buonissima salute e non presentò mai nessuna particolarità che fosse degna di nota.

Il 20 novembre 1882, vale a dire sei mesi dopo aver praticata la ferita nel fegato e dopo aver portata via la milza, sacrifico l'animale. Noto alla sezione, nel punto nel quale era stata praticata la ferita delle pareti addominali, una spessa cicatrice della pelle e dei muscoli, e molto adipe nel connettivo sotto cutaneo di tutto il corpo dell'animale. Aperta la cavità addominale, il peritoneo parietale presentasi lucido, levigato.

trasparente come in un animale sano; l'epiploon gastro-splenico trasformato in un tessuto di cicatrice forma un grosso tumore sopra la grande curvatura dello stomaco e contiene nell'interno, in mezzo a un liquido siero-purulento, i lacci coi quali era stata fatta la legatura dei vasi splenici; il grand'omento non ricuopre la matassa intestinale come nelle condizioni normali, ma è raccolto, tutto aggrinzito, al disotto dello stomaco fra questo viscere e il colon trasverso, e fissato in questa sua anormale posizione da aderenze avvenute fra varî punti della detta sierosa, e che si possono facilmente lacerare con leggere trazioni, e da aderenze più valide con la cicatrice della parete addominale con lo stomaco e col fegato. Nel fondo della cavità addominale si trovano solo poche gocce di siero. Lascio intieramente quella parte del protocollo della sezione che si riferisce alla riproduzione della milza che non ha interesse per lo studio che vado a fare della rigenerazione del fegato, e che sarà esposto dettagliatamente in altro lavoro, e mi limito solo a descrivere quei fatti che hanno rapporto con la lacerazione praticata nel fegato. Dalla massa principale del grand'omento, che si trova come ho detto tutto aggrinzito e raccolto fra il colon trasverso e la grande curvatura dello stomaco, una porzione della detta sierosa si rovescia in avanti aderendo alla faccia inferiore di questo viscere (sempre rispetto alla stazione orizzontale del cane) e alla grossa tumefazione emisferica che rappresenta i resti dell'epiploon gastro-splenico, e dopo aver ricoperta una piccola parte triangolare della detta faccia dello stomaco, corrispondente a porzione della grande curvatura e della faccia inferiore di questo, termina come sottile bandelletta in quella parte del bordo del fegato nella quale era stata praticata la soluzione di continuo (fig. 1, e, c.). La maggior parte di questa soluzione è già completamente riunita da un tessuto che per le apparenze sue macroscopiche in niente si distingue da quello del parenchima normale del fegato (fig. 1, b); solo in corrispondenza del bordo di quest'organo i margini della ferita sono ancora per piccolo tratto (3 mill. circa) allontanati fra di loro e legati insieme dal grand'omento, il quale non si è limitato solamente a contrarre aderenze con il bordo inferiore e con la faccia posteriore del fegato, dove è fuso intimamente con la capsula del Glisson, ma è penetrato proprio nell'interno della soluzione di continuo ed ha contratto valide aderenze con i margini e col fondo di questa (fig. 1, c). I due bordi della ferita che non sono ancora riuniti hanno aspetto molto diverso; il margine sinistro nel suo estremo libero o nel vertice dell'angolo che forma col bordo del fegato, è leggermente arrotondato e tumefatto, è rivestito di capsula e non è aderente con il grand'omento, mentre nel rimanente questo margine della ferita ha contratto solide aderenze con la sierosa rammentata, nella quale passa il parenchima epatico senza limite netto e come per sfumatura o per gradazione insensibile di colore. Dall'estremo del margine destro parte invece una neoformazione di forma triangolare, che ha tutto l'aspetto del fegato normale, e che per circa due centimetri si prolunga nel tessuto del grand'omento che si è fatto aderente a quell'organo (fig. 1, d); neoformazione che alla sua base segna una larghezza di 5 mill. e uno spessore di 3 all'incirca. Questa neoformazione col suo margine sinistro si continua quasi in linea retta col bordo destro di quella porzione della ferita del fegato non ancora riunita e al quale aderisce in tutta la sua estensione il grand'omento, mentre col suo margine destro fa quasi

angolo retto col bordo tagliente, normale del fegato (fig. 1). La bandelletta del grande omento nella quale si è formata questa specie di appendice triangolare del fegato, e che ha un aspetto più fitto, più fibroso, dell'omento normale, non è invasa intieramente dalla detta neoformazione, ma da ciascun lato di questa ne sopravanzano delle piccole porzioni, le quali però anche quando sono convenientemente distese non superano mai una larghezza di poche linee (fig. 1, c); queste due strisce di grand'omento che limitano i due lati della parte neoformata del fegato, in alto si continuano, a sinistra con il grand'omento che è aderente ai margini della ferita, a destra con quella porzione di questa sierosa che aderisce alla faccia posteriore di quell'organo.

Questa neoformazione triangolare nelle sue parti centrali è assai spessa ed ha tutti i caratteri del fegato normale, mentre nell'apice e nei bordi è assai più chiara e più sottile, e passa quasi per gradazioni insensibili di colore, e senza limite netto, nel tessuto del grand'omento (fig. 1). Nel mezzo della descritta neoformazione finalmente cammina una grossa vena che proviene dal grand'omento (fig. 1 f) e che manda a destra e a sinistra delle piccole diramazioni collaterali le quali si staccano dal vaso principale ad angolo molto largo rivolto verso il fegato; questi vasi poi per esser turgidi di sangue si possono seguire quasi fino ai bordi della neoformazione. Le altre parti del fegato sono del tutto normali. Il rimanente del reperto della sezione di quest'animale può benissimo esser trascurato nel presente lavoro, non offrendo nessun fatto che abbia interesse per le questioni in questo trattate.

Anche dai semplici risultati macroscopici di quest'autopsia è facile intanto di comprendere, come il caso da me raccolto sia molto favorevole per lo studio della neoformazione sperimentale del fegato, tanto perchè in quest'osservazione la parte neoprodotta si trova al difuori e come separata dalla parte preesistente di quest'organo, quanto perchè i bordi di questa neoformazione presentando i caratteri di una zona d'accrescimento, devono farci conoscere molto facilmente, nell'esame istologico, tutte le fasi dello sviluppo di quella.

I pezzi di fegato e del grand'omento che dovevano servire per lo studio istologico furono trattati per qualche giorno con liquido di Müller, quindi indurati in alcool. Ottenuto un sufficiente induramento, colorai tutto il pezzo che voleva studiare con carminio borico di Grenacher, dopo ne feci sezioni microscopiche (col microtomo a slitta di Thoma) che incollai, seguendo il processo di Giesbrecht, sul vetro portaoggetti. Con questo metodo feci sezioni longitudinali nella metà destra, sezioni trasversali nella metà sinistra della neoformazione che si trovava al difuori del fegato. Per lo studio della parte rigenerata invece praticai solo delle sezioni trasversali della ferita del fegato, e ciò tanto in quella parte nella quale la rimione era già avvenuta, quanto in quella nella quale i margini della soluzione di continuo erano ancora ad una certa distanza fra di loro ed uniti solo dal tessuto connettivo dell'omento (fig. 1 c).

Nel descrivere i fatti che si osservano in queste preparazioni, comincerò da quelli che si riferiscono alla porzione del fegato neoformato, i quali, benchè siano del tutto identici a quelli che si rinvengono nella parte rigenerata di quest'organo, si mostrano però assai più accentuati, quindi più chiari ed evidenti e più facili a seguirsi in tutte le loro particolarità.

Nella neoformazione del fegato che si stacca dal bordo di quest'organo in forma di una lingua triangolare (fig. 1, *d*) si osserva, tanto nelle sezioni microscopiche longitudinali quanto nelle trasversali, che la parte principale di questa neoformazione è costituita da una massa di tessuto simile a quello del parenchima normale del fegato, e che questa parte neoprodotta si continua nel grand'omento coi suoi bordi destro e sinistro e col suo apice, mentre nelle sue faccie superiore e inferiore è limitata da una zona piuttosto sottile di tessuto compatto che le forma come una specie di capsula. Nella particolare descrizione di questa neoformazione mi servirò a preferenza delle sezioni trasverse per lo studio di quei fenomeni di sviluppo che si osservano nei bordi di quella e che provvedono al suo accrescimento in larghezza, mentre le sezioni longitudinali mi serviranno specialmente per studiare il modo col quale questa neoformazione termina col suo apice nel grand'omento e per determinare con questo studio la maniera del suo accrescimento in lunghezza. Nella descrizione delle sezioni trasversali, che faremo per la prima, prenderemo le mosse da quello che si osserva nel bordo del fegato neoformato che è in continuazione con il grande omento, giacchè questa parte rappresenta appunto la zona di attività formativa o di accrescimento della neoformazione stessa; da questo punto cammineremo verso l'esterno al fine di studiare nella parte più giovane neoprodotta tutte le fasi di sviluppo; ed in ultimo procedendo verso l'interno esamineremo le particolarità istologiche della neoformazione già costituita e le differenze che presenta con la struttura normale del fegato (vedi fig. 2).

In molti punti della neoformazione del fegato, e specialmente nei bordi di quella neoformazione che sono in continuazione col grand'omento, si osserva un'attivissima proliferazione di cellule epatiche. Tali cellule con moltiplicazione nucleare presentano una grandissima varietà nella loro forma e grandezza e nel numero dei nuclei che contengono; ora sono assai piccole e di dimensioni molto inferiori a quelle delle cellule epatiche normali, ora sono invece molto grosse e raggiungono un volume doppio e triplo di queste; ora sono poligone con angoli leggermente arrotondati, ora sono irregolarissime e non paragonabili a nessuna delle note forme geometriche, ora finalmente hanno uno dei loro diametri assai più lungo degli altri e si presentano come corpi allungati e di stranissima figura. Le varie cellule epatiche con proliferazione che ho riportate nella fig. 4 mostrano chiaramente questa diversità nella loro forma e grandezza. Anche per riguardo al numero dei nuclei si osservano le più grandi differenze; sono molto comuni le cellule epatiche che contengono da due a cinque nuclei, mentre assai più di rado se ne osservano con sette, nove, dodici (fig. 4, *b, f, g, h*). Questi nuclei ora sono molto accosti fra di loro e come raggruppati in un grosso ammasso nucleare (fig. 4, *g, l*), ora si presentano nettamente distinti, separati gli uni dagli altri; ed in quest'ultimo caso alcune volte sono disposti tutti da una parte della cellula (fig. 4, *i*), altre volte sono ripartiti più o meno regolarmente nell'interno di questa (fig. 4, *h*). Quando questi nuclei sono molto vicini fra loro e formano quasi un unico ammasso nucleare, allora compariscono coi contorni sfumati, indistinti (fig. 4, *g*), e solo a misura che si va verso le parti periferiche di quest'ammasso, o a misura che le parti che lo costituiscono si allontanano fra di loro, i contorni dei nuclei divengono più netti. Invece nelle

cellule epatiche che hanno nuclei già separati e gli uni assai lontani dagli altri, questi compariscono a contorni nettissimi. In generale possiamo dire a questo proposito, che i contorni dei singoli nuclei sono tanto più indistinti quanto più sono accosti fra di loro. Si osserva oltre di questo, che i nuclei delle cellule epatiche in proliferazione sono assai più grossi e si colorano più intensamente col carminio di quelli delle cellule epatiche vicine, o delle cellule epatiche del fegato normale provviste di un solo o di due nuclei; che hanno un aspetto finamente granuloso, una forma rotonda, ovale, allungata, e in generale una maggiore varietà di quello che non si osservi nei nuclei in istato di riposo; e finalmente che non mostrano più il nucleolo nel loro interno.

La presenza di molti nuclei in queste cellule epatiche in proliferazione, deriva indubbiamente da moltiplicazione nucleare; benchè non abbia potuto osservare tutte le figure cariocinetiche che sono state descritte dal Flanning e da altri, e che si considerano oggi come la prova più positiva di questa moltiplicazione, a causa del metodo di ricerca che ho dovuto mettere in pratica onde osservare alcuni fatti che ritenevo esser di maggiore importanza, pure non di rado mi è occorso di vedere dei nuclei con strozzamenti laterali più o meno profondi (fig. 4, *p*), o di notare in questi quella speciale distribuzione della loro sostanza colorante che suole accennare alla presenza della cariocinesi e che si rinviene di solito nell'interno dei nuclei in proliferazione dei quali la forma è stata fissata con bicromato di potassa; dei fatti insomma che rappresentano alcune delle fasi di questa proliferazione.

Non metto nemmeno in discussione l'ipotesi che i molti nuclei delle cellule epatiche possano rappresentare una semplice penetrazione dei globuli bianchi entro questi elementi, sia pei fatti da me osservati su questa divisione nucleare e che ho sopra ricordati, sia perchè questi nuclei sono sempre molto più grossi e molto più intensamente colorati di quelli dei globuli bianchi vicini. D'altronde se fosse accaduto nelle cellule epatiche quello che si osserva assai di frequente nelle cellule nervose cerebrali per tifo o per altre malattie, nelle prime si dovrebbero trovare non solo i nuclei sparsi nell'interno del protoplasma, ma attorno ad alcuni di questi si dovrebbe vedere anche il contorno del globulo bianco, come in alcuni casi si vede appunto nelle seconde.

Finalmente ho potuto acquistare l'assoluta certezza che le figure da me descritte come cellule epatiche in proliferazione non sono dovute a più cellule epatiche fuse insieme, in modo da costituire un grosso corpo polinucleato nel quale non è più possibile distinguere i limiti degli elementi che l'hanno formato, sia perchè i contorni di queste cellule in proliferazione si delimitavano molto nettamente essendo alcuni di questi elementi perfettamente isolati in mezzo al tessuto connettivo dell'omento vicino, o in mezzo a sangue, sia perchè alcune di queste cellule erano assai inferiori per dimensioni alle cellule epatiche ordinarie fornite di un solo nucleolo.

Il protoplasma di queste cellule epatiche in proliferazione, che si colora molto intensamente col carminio, è formato da grossi granuli albuminosi e da granulazioni giallognole di pigmento biliare; e queste ultime ora sono disseminate regolarmente nell'interno del protoplasma, ora invece raccolte in una sola parte di

questo. Per i caratteri del protoplasma delle cellule epatiche, e particolarmente per la presenza dei granuli di pigmento biliare, anche all'infuori di quello che ho detto a riguardo dei nuclei, si possono distinguere molto facilmente le cellule epatiche più piccole da quei pochi globuli bianchi che si trovano nel connettivo vicino. Oltre la moltiplicazione nucleare che ho adesso descritta, le cellule epatiche presentano alcune volte segni evidenti di una divisione cellulare; questi si manifestano dapprima con delle sottili linee chiare in una parte qualunque della cellula, le quali divengono poco a poco più larghe e più complete, fino a che conducono in ultimo ad una divisione della cellula madre in due o più cellule figlie, del tutto simili per l'aspetto alle cellule epatiche che loro hanno dato origine, solo che di dimensioni assai più piccole.

Fra questi elementi neoformati se ne osservano anzi alcuni piccolissimi (fig. 4, *c, h, n, o*), e dei quali difficilmente se ne potrebbe determinare la natura se non si trovassero vicini a cellule epatiche più grosse, e se, come sopra ho detto, non presentassero in mezzo alle granulazioni albuminose dei granuli di pigmento biliare. Appena formate queste piccole cellule epatiche mostrano subito al dintorno un sottilissimo spazio chiaro simile a quello che contorna le cellule epatiche normali e che rappresenta l'origine dei dotti biliari; questo spazio chiaro divide i piccoli elementi neoformati dalle cellule epatiche e dal tessuto connettivo vicino. Ho potuto osservare finalmente che molte di queste piccole cellule epatiche neoformate presentano nel loro interno tre, quattro o più nuclei (fig. 4, *d, e, l, m*) e tutti gli altri segni della moltiplicazione nucleare.

La proliferazione delle cellule epatiche che ho fino ad ora descritta trovasi come disseminata in tutta l'estensione della neoformazione triangolare del fegato, benchè, come sopra ho detto, si mostri in maggior proporzione e più accentuata sui bordi di questa neoformazione che si continuano col grand'omento. Anche in questi però la detta moltiplicazione cellulare non forma una zona regolare e continua, ma si mostra in alcune parti di questi bordi molto più accentuata ed attiva; da ciò ne viene che il limite fra la neoproduzione e il grand'omento anzi che da una linea retta viene ad esser formato invece da una linea sinuosa con numerose sporgenze che corrispondono a quelle parti nelle quali è più tumultuoso il processo di moltiplicazione delle cellule epatiche (fig. 2 *a*).

Per effetto della descritta moltiplicazione cellulare si forma una neoproduzione di fegato, che movendo da elementi preesistenti di quest'organo, si spinge nel connettivo del grand'omento, e sulla quale occorre portare adesso la nostra attenzione se vogliamo conoscere le sue varie fasi di sviluppo e il modo di comportarsi di questa di fronte al tessuto che le serve di sostegno. Questa neoformazione si presenta sotto forma di cilindri (fig. 2 *e*, fig. 3 *d, e*, fig. 5 *b*, fig. 8 *a*, fig. 9 *a*), che hanno punto di partenza dai focolai di proliferazione che si trovano sui bordi della neoformazione più vecchia, e che abbiamo poco sopra studiati, cilindri che si allargano con numerose ramificazioni nel tessuto del grand'omento (fig. 2 e 3). Questi cordoni o cilindri epatici sono costituiti solamente da una massa di protoplasma del tutto simile per l'aspetto a quello delle vicine cellule epatiche e da molti nuclei (fig. 5 *b*, fig. 8 *a*, fig. 9 *a*); fino dal principio della loro formazione sono separati dal

tessuto connettivo vicino da un sottile spazio chiaro eguale a quello che circonda le singole cellule epatiche, solo che più irregolare e in alcuni punti assai più largo di questo (fig. 5 c, fig. 9 b); presentano finalmente una grandissima varietà nelle dimensioni, nella forma, nell'andamento e nelle loro successive trasformazioni. Osservati infatti diversi di questi cilindri in sezioni trasverse, nelle quali appunto le differenze di grossezza si apprezzano molto meglio che nelle sezioni longitudinali, ora compariscono come sottili cordoni ed arrivano appena alle dimensioni di una piccola cellula epatica neoformata, costituita solo da un nucleo e da poco protoplasma al dintorno (fig. 6 d), ora invece si presentano come grossi corpi cilindrici formati da un ammasso di protoplasma fortemente granuloso con molti nuclei nella sua zona periferica (fig. 5 e, fig. 7 d, fig. 8 d, fig. 10 g): fra questi due punti estremi si trovano poi numerosissimi gradi intermedi (confronta le figure 5, 6, 7, 8, 10). Anche per la forma le sezioni longitudinali di questi cordoni dimostrano una grandissima varietà; mancando infatti una determinata forma regolare, costante, questi cilindri assumono un aspetto molto diverso a seconda del numero e della distribuzione delle loro ramificazioni e a seconda della forma e disposizione dei rigonfiamenti che si trovano sul loro corso (confronta le figure 5, 6, 8, 9); in questi rigonfiamenti poi si trovano raccolti un maggior numero di nuclei che nelle parti più ristrette del cilindro, nelle quali questi nuclei hanno anche una disposizione più regolare (fig. 5, 6, 8, 9, 10). Da questi cilindri epatici partono con angolo di varia apertura numerose diramazioni secondarie (fig. 5, 8), e da queste si staccano alla loro volta dei rami terziari e così di seguito; tutte queste ramificazioni poi ripetono in generale la struttura del tronco principale dal quale derivano e che ho più sopra descritto. Anche l'andamento di questi cilindri epatici manca di un ordine determinato, giacchè con cammino assai tortuoso si dirigono in tutte le direzioni nel tessuto connettivo del grand'omento; esaminati infatti in sezioni longitudinali si trova che essi non seguono un cammino rettilineo, ma si vede che ora piegano a destra, ora a sinistra, ora si dirigono in basso e appena s'intravedono sotto un sottile strato di tessuto connettivo che tornano poco dopo a sormontare, ora si dirigono in alto e dopo un piccolo tratto non si possono più seguire in quella sezione microscopica perchè furono tagliati dal coltello e si rinvengono invece nelle sezioni successive, dove mostrano le stesse irregolarità nel loro decorso (fig. 5, 6, 8, 9). Queste circonvoluzioni però non sono mai così accentuate come quelle dei tubuli contorti del rene, ma di solito si limitano a piccole incurvature in un senso o nell'altro. Questi cilindri epatici terminano sempre con uno o più rigonfiamenti, i quali talora hanno una forma irregolare, bitorzoluta (fig. 6 b, fig. 8 c), talora invece assumono l'aspetto di vere clave (fig. 5 d, fig. 9 c, fig. 10 c); i rigonfiamenti terminali finalmente sono provvisti di un numero grandissimo di nuclei allungati, i quali nei piccoli rigonfiamenti irregolari sono disposti di solito senza nessun ordine (fig. 8 c), mentre nelle clave terminali sono disposti assai regolarmente alla periferia di queste (fig. 9 c, fig. 10 c). Tutti questi cilindri neoformati sono separati dal connettivo vicino da uno spazio vuoto il quale non conserva in tutte le parti le stesse dimensioni (fig. 5 c, fig. 9 b), ma in alcuni punti presentasi molto largo, in altri comparisce appena come una sottile linea chiara. Nelle sezioni trasverse di questi cilindri epatici si osserva

che questo spazio vuoto li attornia completamente senza circondarli però con grande regolarità, che anzi il detto cilindro non si trova quasi mai proprio nel mezzo di questo spazio ma d'ordinario occupa una posizione eccentrica (fig. 5 e, fig. 6 d, fig. 7 d, fig. 8 d, e, fig. 10 g). Anche i rigonfiamenti terminali di questi cilindri sono circondati completamente da uno spazio vuoto, il quale in generale è più largo di quello che sta attorno al cordone dal quale deriva e col quale si trova in diretta continuazione (fig. 9 d, fig. 10 e). Questi spazi vuoti, che sono limitati da un lato dal contorno del cilindro epatico e dall'altro dal tessuto connettivo fibroso, sono sprovvisti di una parete propria, e possono paragonarsi a quelle sottili zone chiare che circondano e dividono fra di loro le diverse cellule epatiche e che sono considerate come l'origine dei canali biliari.

I cilindri epatici che ho descritti camminano in uno stroma connettivo, il quale è costituito dal tessuto del grand'omento divenuto più spesso, più fibroso del normale, e un poco modificato nella sua struttura (fig. 14 A B). Infatti quella parte di questa sierosa che ha aderito alla ferita del fegato mostrasi povera di globuli bianchi, offre un maggiore stipamento dei suoi fasci fibrosi e presenta molto più evidenti le sue cellule fisse; queste in sezione longitudinale compariscono come corpi fusati o come figure allungate e di forma irregolare, si uniscono per i loro prolungamenti con quelli delle cellule vicine e formano dei cordoni cellulari che richiamano alla mente quelli che si osservano nella formazione dei vasi sanguigni (fig. 14 A); invece in sezione trasversa questo tessuto offre l'aspetto del tessuto tendineo, mostra cioè dei grossi fasci di fibrille divisi da sottili spazi chiari che si uniscono fra di loro per formare dei punti nodali nei quali si trova il corpo di una cellula connettiva che manda i suoi prolungamenti in forma di sottili lamine protoplasmatiche nei sottili spazi che partono da quel punto nodale (fig. 14 B). I fasci del tessuto connettivo non hanno poi nessuna particolare disposizione, nessuna direzione determinata di fronte ai cilindri epatici; solo attorno a qualcuno di questi cilindri il tessuto connettivo presentasi un poco più stipato che nelle parti vicine e con una disposizione dei suoi fasci concentrica ai cilindri stessi (fig. 2 e 3). Riassumendo quindi le modificazioni di struttura del grande omento che ha preso aderenza con la ferita del fegato, si può dire, che questa ha perduto il carattere di un connettivo lasso, ha perduto la particolarità di avere al dintorno dei vasi sanguigni delle cellule adipose o degli accumuli di globuli bianchi a guisa di follicoli linfatici e si è trasformato in un connettivo compatto come quello delle ordinarie ciecrici.

I cilindri epatici che sopra ho descritti in tutte le loro particolarità di struttura, presentano secondariamente delle profonde modificazioni, in seguito alle quali si passa da questi a forme cellulari meglio determinate. Così in alcuni di questi cilindri, dopo un certo tempo, compariscono, ora trasversalmente al loro asse, ora in altra direzione, delle sottilissime linee chiare che si mettono prontamente in comunicazione con lo spazio vuoto che circonda ciascuno di questi cordoni, il quale a questo modo riesce perciò ad essere diviso in tante piccole porzioni o cellule, ciascuna delle quali contiene uno o più nuclei. Per queste trasformazioni si formano dai cilindri epatici dei lunghi cordoni di cellule epatiche, le quali nel loro insieme ripetono l'andamento e la distribuzione dei primi (fig. 7 b). L'accennata trasformazione però

di solito non avviene contemporaneamente in tutta la lunghezza del cilindro, che anzi alcune volte quando si sorprende questo processo nel suo inizio, si scorge in una sola parte di questo un gruppo di due a quattro cellule epatiche nettamente limitate fra di loro e distinte dal resto della massa protoplasmatica (fig. 6 *i*), mentre in altri casi accanto a delle grandi porzioni del cilindro nelle quali questa differenziazione è già compiuta, si vedono dei lunghi tratti di quello o delle intiere sue diramazioni ancora costituite da una massa protoplasmatica e da nuclei senza la minima traccia di separazione di elementi (fig. 7 *b, c*). Per riguardo al modo col quale questa differenziazione o limitazione di cellule epatiche si compie, mi è sembrato che questa proceda ordinariamente dalla parte più vecchia della neoformazione verso la parte più giovane, come può vedersi anche nella figura 7. Gli elementi che risultano dalla divisione di questi cilindri epatici sono perfettamente identici per struttura, forma e grossezza a quelli che si producono per la moltiplicazione delle cellule epatiche, e che furono più sopra descritti; sono in generale cellule molto piccole, poligone e con angoli leggermente arrotondati, appena formati sono provvisti di solito da un solo nucleo; accanto a questi si trovano inoltre delle cellule epatiche più grosse fornite di molti nuclei, le quali possono benissimo derivare tanto da una moltiplicazione nucleare delle piccole cellule risultanti dalla divisione del cilindro epatico, quanto dal fatto che questa divisione dei cilindri non si compie con molta regolarità ed accanto alle piccole cellule sopra descritte si separano delle porzioni più grosse di protoplasma contenenti molti nuclei.

In altri casi invece, questi cilindri epatici si canalizzano e da questi si differenziano delle cellule epiteliali simili a quelle dei vasi biliari del fegato normale. Nelle sezioni trasverse dei cilindri epatici, nelle quali meglio che nelle longitudinali si possono seguire tutte le fasi di questa canalizzazione, si vede che in mezzo al cordone di protoplasma disseminato irregolarmente di nuclei, comparisce una piccola apertura centrale, (fig. 5 *f*, fig. 7 *e*), la quale va man mano ingrandendo, mentre delle grandissime modificazioni avvengono nella posizione dei nuclei e nella struttura del protoplasma che li attornia. Questi nuclei infatti che prima erano sparsi irregolarmente nell' interno di quei cilindri, si dispongono regolarmente alla loro periferia a misura che procede la canalizzazione nell' interno di quelli, un anello chiaro si forma nel protoplasma che sta al dintorno dei singoli nuclei, e delle sottilissime linee di divisione vengono a marcare il limite di ciascuna cellula (fig. 10 *a, b*, fig. 11 *a*). La zona chiara che attornia il nucleo va in seguito allargandosi poco a poco, e prima dal lato del canale centrale, poi dal lato della base delle cellule epiteliali, dove per molto tempo resta uno strato di protoplasma più granuloso (fig. 8 *f*). Riguardo alla canalizzazione del cilindro epatico, debbo dichiarare che non ho potuto determinare con esattezza il processo col quale avviene questa canalizzazione; sospetto solamente che abbia luogo per disgregamento molecolare del protoplasma che si trova nelle parti centrali del cilindro epatico, giacchè in alcuni casi mi fu dato di osservare un detritus, formato da grossi granuli albuminosi, nel lume di questi canali. I fatti che ho esposti sulla canalizzazione e sulla differenziazione delle cellule epiteliali cilindriche dai cordoni epatici, benchè meno evidenti, pure si possono seguire anche nelle sezioni longitudinali di questi cordoni, e specialmente nelle loro clave terminali, dove di solito questo

processo si mostra assai più avanzato (fig. 10 c, fig. 11); giacchè al contrario di quello che succede per la differenziazione delle cellule epatiche, sembra che questa canalizzazione cammini dalle terminazioni verso le origini dei cordoni. La canalizzazione dei cilindri epatici in alcuni casi avviene in tutta la loro estensione, in altri invece ha luogo solo in un tratto più o meno lungo della loro parte terminale, mentre dalle rimanenti porzioni si differenziano delle cellule epatiche. A questa maniera si formano dei vasi rivestiti da epitelio cilindrico (vasi biliari), i quali trovandosi, per il modo della loro formazione, in rapporto con i cordoni di cellule epatiche, valgono così a raccogliere la bile che da questi si riversa nei dotti biliari o nei sottili spazi vuoti che attorniano ciascuna cellula epatica e ciascun cordone di queste cellule.

I cilindri epatici nei quali è già avvenuta in tutta la loro estensione, oppure solo parzialmente, la limitazione delle cellule epatiche, si anastomizzano per le loro ramificazioni con quelle dei cordoni vicini, e si forma così il sistema trabecolare (fig. 12 a). Questo poi è formato dapprima da maglie molto larghe ripiene intieramente di tessuto connettivo fibroso (fig. 12 b), ma secondariamente, per la formazione di nuove gettate, che partendo dai vecchi cilindri si spingono entro queste maglie e vi si ramificano, il sistema trabecolare neoprodotto va a farsi sempre più serrato, fino a che in ultimo acquista a un dipresso l'aspetto e la disposizione di quello del fegato normale del cane. In questo stadio della neoformazione, in vicinanza delle nuove trabecole epatiche si vedono sempre dei cordoni epatici più o meno completamente canalizzati, o dei veri e propri vasi biliari rivestiti del loro epitelio cilindrico, vasi i quali, come abbiamo detto, raccolgono la bile che si forma in un dato distretto di quelle trabecole e che arriva loro per mezzo dei sottili spazi vuoti che circondano le singole cellule epatiche e i vari cordoni cellulari, e che rappresentano le origini dei canaliculi biliferi. Siccome poi in alcuni punti i vasi biliari più piccoli si trovano uniti fra di loro, così è probabile che i vasi di uno stesso ordine si uniscano insieme per versare la bile in quelli di un ordine superiore, come avviene per il fegato normale, e che in ultimo tutto il prodotto della secrezione che si fa nella parte del fegato neoformata, si raccolga in un grosso vaso biliare che decorre nell'asse della neoformazione accanto ad una grossa vena (fig. 1 f, fig. 2 b) e si versi nei vasi biliari preesistenti del fegato.

Studiando sopra a sezioni longitudinali l'apice della neoformazione triangolare del fegato, si trovano in questa parte quelli stessi fatti che sono stati descritti nei bordi di questa neoformazione; si osserva cioè che le cellule epatiche sono nettamente distinte dal vicino tessuto connettivo dell'omento, e che da alcuni focolai di proliferazione di queste cellule partono dei cilindri epatici, nei quali si differenziano secondariamente le nuove cellule epatiche e i nuovi vasi biliari, che provvedono all'accrescimento in lunghezza della neoformazione.

Esaminando finalmente la parte più antica del fegato neoprodotto, si vede che questa somiglia intieramente per la sua struttura al fegato normale, solo che manca nel primo la disposizione acinosa che si osserva nel secondo (fig. 2 a). E in mancanza di una disposizione speciale, le trabecole neofornate hanno di solito la stessa direzione dei fasci connettivi vicini; i vasi sanguigni, nei quali si ha un forte predominio dei vasi venosi, camminano insieme ai grossi vasi biliari nei setti

connettivi che dividono il tessuto neoprodotto (fig. 2 b); questi hanno nell'insieme la forma e disposizione di un albero, costituito da un grosso tronco centrale che percorre l'asse della neoformazione e che proviene dai vasi del grand'omento, e da rami collaterali che si staccan dal vaso principale con angolo molto largo, e che percorrendo obliquamente questa neoformazione, arrivano ai suoi bordi, dove si sciogliono in vasi più piccoli che si anastomizzano con quelli del grand'omento. La neoformazione di fegato più vecchia si presenta in alcune parti, che sono ordinariamente quelle molto ricche di vasi venosi infiltrata di sangue, il quale però resta sempre separato dalle cellule epatiche vicine da quei sottili spazi vuoti che circondano ciascuno di questi elementi e che si considerano come l'origine dei dotti biliferi (fig. 13). In queste parti l'aspetto del fegato neoformato si accosta maggiormente a quello del fegato dell'embrione, il quale, com'è noto, è ricchissimo di sangue, ed in molti punti presenta fra le giovani cellule epatiche delle vere lacune sanguigne.

Ricomponendo adesso i singoli fatti studiati nelle varie fasi di sviluppo della neoformazione del fegato e nella neoformazione già formata, vediamo come con questi fatti si possa rispondere a due quesiti generali che ci si presentano in questi studi e dei quali fino a questo punto non abbiamo a bella posta tenuto parola.

Il primo quesito da risolvere è quello della genesi del tessuto epatico neoformato, e a questo riguardo mi pare che i fatti rilevati da quest'osservazione, la quale è senza dubbio estremamente favorevole per questi studi, mi autorizzino ad ammettere, senza la minima ombra di dubbio, che la neoformazione studiata ha origine dagli elementi preesistenti del fegato, e in quel modo e con quelle fasi di sviluppo che sono state più sopra descritte. Quando infatti si osserva così evidente ed estesa la proliferazione delle cellule epatiche, quando di contro a questi fatti progressivi, il tessuto connettivo del grand'omento mostrasi del tutto inattivo e sotto forma di tessuto fibroso, povero di globuli bianchi, e con le cellule fisse compresse fra i fasci delle fibre, è naturale che il primo di questi fatti deve talmente imporsi all'attenzione dell'osservatore, che questi non può esitare nemmeno un momento a dichiarare che la neoformazione che studia ha origine dall'attività formativa delle cellule epatiche preesistenti. Si aggiunga a questo che io ho potuto vedere tutte le fasi di sviluppo di questa neoformazione, e dimostrare che i cilindri epatici e le cellule epatiche che ne derivano hanno origine dalle cellule epatiche preesistenti, e che per quanto studiassi attentamente ed in molti preparati il tessuto connettivo dell'omento nel quale era avvenuta questa neoformazione, non sono riuscito ad osservare in questo che dei fenomeni passivi, ad eccezione forse della formazione dei vasi sanguigni per mezzo delle cellule fuse di questo tessuto attestate le une alle altre e unite per i loro prolungamenti. E quello che ho veduto per il grand'omento, credo possa ripetersi egualmente per quelle cicatrici fibrose che uniscono in primo tempo le ferite del fegato, in quei casi nei quali la detta sierosa non contrasse nessuna aderenza con la praticata soluzione di continuo. Certo che chi esamina separatamente una delle mie sezioni microscopiche, ad esempio una sezione trasversale della neoformazione da me descritta, non può a meno di non essere impressionato dal seguente fatto, che cioè molti cilindri

epatici si trovano staccati in mezzo al tessuto connettivo e del tutto separati dalla neoformazione più vecchia, quasi fossero una trasformazione di qualcuno degli elementi di questo connettivo, vuoi dei globuli bianchi, vuoi delle sue cellule fisse (fig. 3 *c*); e ciò tanto più quando il cilindro che si studia era precedentemente diviso in piccole cellule epatiche e fu sezionato di trasverso, in modo che una sola di queste cellule, con caratteri non ben determinati e con molte apparenze delle cellule indifferenti, si trova in mezzo a questo tessuto connettivo e molto lontana dal tessuto matrice (fig. 6 *d*). Ma chi non si contenta di un solo preparato ma ha la pazienza di esaminarne molti disposti in serie, come io ho fatto più volte, si convincerà facilmente che quei cordoni e quelle cellule epatiche che sono così lontane dal tessuto neoformato più vecchio, e che a prima giunta sembrano da questo completamente separate, sono poi in continuazione con quello, sia direttamente, sia indirettamente e per mezzo di altri rami che si congiungono in una parte qualunque con quello che si studia. Anzi quando si fanno delle sezioni non molto sottili, si possono vedere alcuni di questi cordoni che si staccano dal vecchio tessuto neoformato e che per un lunghissimo tratto camminano nel connettivo dell'omento, nel quale terminano in forma di una grossa clava (fig. 3 *c*).

Per ciò posso rispondere con certezza a questa prima questione, *che la neoformazione del fegato ha origine dalle cellule epatiche preesistenti, e che il tessuto connettivo del grand'omento non prende nessuna parte in questa neoformazione e forma solo lo stroma nel quale questa si allarga.*

La seconda questione da risolvere, e alla quale più sopra ho fatto allusione, si è quella di determinare in quali vie cammina la neoformazione del fegato che si spinge entro il connettivo del grand'omento. Ma disgraziatamente non posso rispondere a questa seconda questione con la stessa certezza con la quale ho risposto alla prima; giacchè, per quanta attenzione vi ponessi, mi fu impossibile di determinare se i cilindri e le cellule epatiche camminano nel tessuto connettivo entro vie preesistenti che solo dilatano, oppure si scavano nuove vie; può esser benissimo che la neoformazione cammini in quelli spazi che si trovano fra i fasci del tessuto connettivo che alloggiavano le cellule di questo tessuto, ma questo fino ad oggi non può essere che un'ipotesi non essendo ancora a sufficienza dimostrata dai fatti.

Studiata la neoformazione del fegato, passo adesso a descrivere quello che ho potuto osservare sulla rigenerazione di quest'organo. Posso dire in generale che nel processo di rigenerazione si rinvengono quelli stessi fatti istologici che ho descritti nel processo di neoformazione. Studiando infatti le serie complete di sezioni microscopiche ottenute da questo pezzo di fegato, andando dal suo bordo tagliente o inferiore verso il corpo di quest'organo, si vede che la neoformazione triangolare descritta si continua senza limite netto con il bordo destro della soluzione di continuo, e che nel bordo sinistro la capsula di Glisson per piccolo tratto s'introflette o si prolunga per poche linee sul margine della praticata ferita. Ma passate 10 o 12 sezioni della spessorezza di mill. 0,015, nè la capsula del Glisson introflessa o prolungata nell'interno della lesione, nè la base della neoformazione che si è formata al difuori dei limiti normali del fegato, mascherano più i fatti istologici che si presentano nelle soluzioni di continuo in via di riparazione. Si nota allora che il

grand'omento ha aderito alla faccia posteriore del fegato e s'è fuso intimamente con la capsula del Glisson di questa faccia, in modo che non esiste più nessun limite fra l'involucro fibroso del fegato e il connettivo del grand'omento, trasformato pure in tessuto fibroso (fig. 3 *b*), e che finalmente dalla porzione del grand'omento che si è attaccato alla detta faccia del fegato parte un' espansione, formata pure da tessuto connettivo fibroso, la quale s'introduce entro la soluzione di continuo di quell'organo e si attacca intimamente ai suoi bordi e al suo fondo (fig. 3 *c*). Questi bordi della ferita del fegato, come quelli della neoformazione triangolare studiata, si presentano molto frastagliati per insenature e per sporgenze (fig. 3 *a*), dalle quali partono dei cilindri pieni, ramosi, che terminano con rigonfiamenti irregolari o claviformi e che infiltrano tanto il connettivo dell'omento che unisce i due margini della ferita quanto quella porzione di tessuto che risulta dalla fusione di quella sierosa con la capsula del Glisson (fig. 3 *d*, *e*). Esaminati con più forte ingrandimento questi cordoni ramosi, che dai margini del fegato si spingono nel vicino tessuto connettivo, questi presentano tutti i caratteri dei cilindri epatici più sopra studiati, e mostrano tutte quelle fasi di sviluppo e quelle trasformazioni che ho descritte molto estesamente nel parlare della neoformazione di quest'organo, e che perciò trovo inutile di ripetere a questo punto. Anche in questi bordi della soluzione di continuo, come nei bordi della neoformazione triangolare studiata, ho potuto osservare evidentissima la proliferazione delle cellule epatiche; e ciò specialmente in quelle parti dei margini che si sono rese più sporgenti e dalle quali partono il maggior numero di cilindri epatici. Ed a questo riguardo m'interessa d'aggiungere ancora, come io abbia osservato questa proliferazione di cellule epatiche non solo sui margini della soluzione di continuo, ma anche in punti da questa piuttosto lontani, benchè su queste ultime parti sia assai meno evidente, e limitata solo a gruppi di 2 o 3 cellule epatiche, ordinariamente di quelle della zona periferica degli acini, contenenti nel loro interno da 4 a 7 nuclei.

Procedendo oltre in quest'esame delle sezioni microscopiche disposte in serie, si trova, che la zona di tessuto connettivo che unisce insieme i bordi della ferita e nella quale s'infiltra la neoformazione, si va facendo sempre più stretta, fino a che in ultimo la neoproduzione di uno di quei bordi si fonde con quella dell'altro e la ferita si riunisce per un tessuto che ha tutto l'aspetto di quello del fegato; tessuto che poi presenta le sue trabecole tanto più serrate quanto più si studia in punti lontani dal margine del fegato stesso. Nelle parti del fegato piuttosto lontane dalla ferita (2-5. cent.), oltre l'accennata proliferazione delle cellule epatiche, si osserva un aumento del connettivo interacinoso e intraacinoso, il quale ultimo forma nello spazio che lasciano le cellule epatiche allontanate fra di loro oltre la normale, un delicatissimo reticolo, paragonabile al reticolo delle glandule linfatiche. Anche le pareti dei vasi sanguigni mostrano in qualche parte una proliferazione dei loro nuclei.

Si desume da questi fatti, che l'irritazione portata sul fegato per mezzo dell'azione meccanica, che ha determinato la soluzione, di continuo di questo viscere in una determinata parte, non si è esclusivamente limitata ai bordi della ferita, ma si è diffusa ancora in punti da questa piuttosto lontani, e tanto sulla parete dei vasi sanguigni e sul connettivo di quest'organo, quanto sulle sue cellule epatiche.

La novità e l'importanza che offre l'osservazione da me raccolta richiedono che io recapitoli a questo punto i fatti principali che emergono da questo mio studio.

Risulta anzitutto dall'esposizione analitica dei fatti sopra riportati, che il fegato reagisce all'azioni traumatiche con una moltiplicazione dei suoi elementi speciali, e questo in particolar modo se, coll'osservanza scrupolosa dei precetti antisettici del Lister, l'azione meccanica portata sopra a quest'organo viene separata, isolata dalle irritazioni specifiche, infettanti, che d'ordinario sogliono accompagnarla. Le cellule epatiche rispondono quindi con attivissima proliferazione agli stimoli comuni come vi rispondono attivamente le cellule del tessuto epiteliale, del tessuto connettivo e via dicendo; queste cellule perciò mentre dal lato fisiologico hanno in sè qualche cosa di speciale per la funzione che compiono, nel campo della patologia sperimentale perdono invece questa loro specialità, e rispondono agli stimoli comuni come le cellule dei tessuti. E questa reazione delle cellule epatiche non si limita solo al punto irritato, ma si diffonde anche ad una certa distanza da questo, benchè i fatti di proliferazione che in quelle cellule ne conseguono, siano tanto meno accentuati quanto più ci si allontana dal centro d'irritazione. Anche nella sua diffusione perciò, questo processo reattivo del fegato segue le stesse leggi che regolano la diffusione del processo infiammatorio nei tessuti, provocato sperimentalmente con stimoli comuni. Per questa moltiplicazione delle cellule epatiche ha luogo una neoformazione degli elementi essenziali del fegato, la quale è capace non solo di riparare una perdita di sostanza di quest'organo, ma anche di spingersi al di là dei suoi confini normali e di produrre una vera e propria neoformazione eterotopica di fegato. Tanto nella rigenerazione parziale quanto nella neoformazione del fegato, che avvengono per processi istologici identici e che seguono ambedue le stesse fasi di sviluppo, il tessuto connettivo del grand'omento si comporta passivamente e si lascia invadere dalla nuova produzione come nell'epitelioma il connettivo del derma si lascia infiltrare dalle gettate epiteliali dell'epidermide; solo nella neoformazione dei vasi che devono servire per il nuovo tessuto sembra che il connettivo dell'omento vi prenda una parte piuttosto attiva.

Esposta minutamente la storia di questo caso interessantissimo, sento il dovere di dichiarare a questo punto, onde non esser contraddetto dai primi insuccessi che si possano ottenere, che io non ho per niente la pretensione di elevare a legge generale i fatti da me osservati sulla riproduzione parziale e sulla neoformazione del fegato, che anzi ritengo che questi fatti siano subordinati a determinate circostanze, e che possano quindi mancare od esser molto modificati quando variano le condizioni di sperimentazione. Resta quindi a determinare con ulteriori ricerche, quali sono le condizioni nelle quali ha luogo questa rigenerazione, e quali sono quelle che la difficolzano, tanto più che il chirurgo attende appunto di conoscere da questi studi fino a qual punto ed in quali casi possa giovarsi di questa rigenerazione.

Finalmente non posso terminare queste considerazioni generali senza rammentare la somiglianza che ha lo sviluppo sperimentale del fegato da me descritto, con quello che si ammette sullo sviluppo di alcuni adenomi e sullo sviluppo embrionale di questo viscere. Tanto nello sviluppo embrionale quanto nella neoformazione sperimentale e nella neoformazione patologica si ha infatti la produzione dei cilindri

epatici (*Lebercylinder* di Remak) che si ramificano nel tessuto connettivo e si anastomizzano fra di loro dando luogo al sistema trabecolare del fegato; in questi poi si differenziano secondariamente le cellule epatiche e i vasi biliari. Questi miei studi perciò possono considerarsi come una conferma di quelli di Remak di Götte e di Kölliker sullo sviluppo embrionale del fegato, solo che i primi riescono assai più chiari ed evidenti dei secondi, perchè gli elementi dell'animale adulto sono meglio differenziati di quelli dell'embrione, e riesce quindi molto più facile di seguire tutte le loro modificazioni e tutte le fasi del loro sviluppo.

In base ai fatti e alle considerazioni esposte posso perciò formulare le seguenti

CONCLUSIONI.

1. Le cellule epatiche rispondono con attivissima proliferazione agli stimoli meccanici.

2. La reazione di questi elementi non si limita solo al punto irritato, ma si diffonde ancora ad una certa distanza da questo, benchè questa reazione vada gradatamente diminuendo a misura che ci si allontana dal centro d'irritazione.

3. Per questa moltiplicazione si può avere in alcune circostanze una rigenerazione di fegato in corrispondenza delle ferite di questo viscere, e una neoformazione di cellule epatiche e di dotti biliari al difuori dei suoi limiti normali.

4. Il processo istologico della rigenerazione parziale del fegato è identico a quello della neoformazione.

5. La neoformazione sperimentale del fegato si compie nello stesso modo dello sviluppo embrionale di questo viscere; avviene cioè per formazione di cilindri epatici pieni (*Lebercylinder* di Remak), i quali prendendo origine da accumuli di cellule epatiche preesistenti, in attivissima proliferazione, si spingono, s'infiltrano nel tessuto connettivo che riunisce primitivamente le labbra della ferita (che può esser costituito dal grand'omento a quella fattosi aderente), come le gettate di un tumore epiteliale che parlano dallo strato di Malpighi dell'epidermide invadono, infiltrano il tessuto connettivo del derma.

6. Questi cilindri epatici, che sono formati da protoplasma con grossi granuli albuminosi e con granulazioni di pigmento biliare e da molti nuclei, sono leggermente contorti in tutti i sensi, mandano numerose diramazioni collaterali, e terminano con rigonfiamenti irregolari o claviformi; fino dal primo momento della loro formazione sono limitati dal tessuto connettivo vicino per un sottile spazio vuoto che rappresenta l'origine dei dotti biliari.

7. Alcuni di questi cilindri dividendosi in piccole cellule epatiche si trasformano in cordoni cellulari ramosi; in questi riconosce la sua origine il sistema trabecolare del fegato, il quale sistema, formato in primo tempo da maglie molto larghe che comprendono entro di loro un fitto tessuto connettivo, si rende successivamente assai più serrato per formazione di nuovi germogli e di nuovi cilindri epatici, i quali subiscono la stessa sorte dei primi prodotti.

8. In altri di questi cilindri invece ha luogo una canalizzazione della massa protoplasmatica dalla quale sono costituiti, e una differenziazione attorno ai nuclei

e in mezzo al protoplasma residuo, di cellule epiteliali, le quali per successive trasformazioni acquistano i caratteri e la disposizione delle cellule epiteliali prismatiche dei vasi biliari. A questo modo si formano dei tubi ramosi (vasi biliari), che sono in rapporto con le trabecole del fegato neofornato, e che raccolgono il prodotto della loro secrezione, il quale si riversa dalle cellule di quelle trabecole nelle origini dei dotti biliari o nei sottili spazi vuoti che attorniano e dividono le cellule epatiche neofornate.

9. A differenza di quanto avviene nella riproduzione parziale della milza, il tessuto connettivo del grand'omento, che chiude primitivamente la ferita del fegato quando questa sierosa ha contratto aderenza con quella soluzione di continuo, ad eccezione della formazione dei vasi sanguigni, non prende nessuna parte nella rigenerazione e nella neofornazione di quest'organo, e rappresenta solo lo stroma nel quale procede e si allarga la neofornazione. Questo connettivo infatti è povero di globuli bianchi, ha i caratteri di un connettivo fibroso, ed è sempre separato dai cilindri e dalle cellule epatiche neofornate da un sottile spazio vuoto.

10. Nella parte del fegato rigenerata e neofornata manca una vera e propria disposizione acinosa, e le trabecole epatiche hanno ordinariamente la stessa direzione dei fasci connettivi in mezzo ai quali si sono formate; sono poi irregolarmente divise da setti connettivi più grossi nei quali scorrono grossi vasi sanguigni, specialmente venosi, e grossi vasi biliari.

11. In quelle parti della neofornazione che sono molto ricche di vasi, le trabecole epatiche, a similitudine di quanto osservasi nel fegato dell'embrione, comprendono fra di loro una grande quantità di sangue, dal quale però sono sempre separate per mezzo del sottile spazio vuoto che contorna le singole cellule epatiche.

12. Istologicamente la neofornazione del fegato già completamente sviluppato è identica in tutti i suoi componenti (cellule epatiche, vasi biliari) alle corrispondenti parti del fegato normale.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1. RIGENERAZIONE PARZIALE E NEOFORMAZIONE DI FEGATO; *a*, fegato; *b*, porzione della soluzione di continuo del fegato nel quale la rigenerazione di quest'organo è già compiuta; *c*, porzione della detta soluzione nella quale i margini sono ancora fra di loro allontanati e riuniti solo dal tessuto connettivo del grand'omento; *d*, neoformazione di fegato in forma di una lingua triangolare che si allarga nel connettivo del grand'omento; *e*, grand'omento divenuto più spesso, più fibroso del normale; *f*, grossa vena del grand'omento attorno alla quale si è prodotta la neoformazione. Disegnata dal pezzo fresco a grandezza naturale.

Fig. 2. SEZIONE TRASVERSA DELLA NEOFORMAZIONE DI FEGATO; *a*, parte più antica di questa neoformazione e già completamente sviluppata; *b*, setti connettivi nei quali corrono i grossi vasi sanguigni e i grossi vasi biliari della neoformazione; *c*, grand'omento trasformato in connettivo fibroso; *d*, grossa vena di questo connettivo; *e*, parte più giovane della neoformazione, che dai bordi della più vecchia e già completamente sviluppata, si spinge nel connettivo del grand'omento sotto forma di cordoni scuri ramosi. Ingr. 60. Camera luc.

Fig. 3. SEZIONE TRASVERSA DELLA SOLUZIONE DI CONTINUO DEL FEGATO NELLA QUALE HA LUOGO LA RIGENERAZIONE DI QUEST'ORGANO; *a*, margini della ferita del fegato che si presentano molto frastagliati; *b*, connettivo del grand'omento che si è fuso con la capsula del Glisson che riveste la faccia posteriore di quest'organo; *c*, tessuto connettivo del grand'omento che è penetrato nell'interno della ferita e che ha fatto aderenza ai suoi bordi; *d*, parte più giovane del fegato rigenerato che dai bordi della soluzione di continuo si spinge in forma di cordoni scuri, ramosi, tanto in quella parte del grand'omento che ha aderito alla faccia posteriore del fegato e che si è fuso con la capsula del Glisson, quanto in quella che è penetrata nell'interno della ferita; *e*, grosso cordone ramoso di fegato rigenerato che termina con rigonfiamento claviforme. Ingr. 60. Cam. luc.

Fig. 4. PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE EPATICHE. Cellule epatiche di varia grossezza che contengono molti nuclei nel loro interno. Nella cellula *p* la scissione del nucleo non è ancora compiuta; le cellule *k*, *n*, *o*, sono delle piccolissime cellule epatiche figlie che risultano dalla divisione delle cellule epatiche madri; le cellule *e*, *d*, *l*, *m*, sono alcune di queste piccole cellule epatiche neo-prodotte le quali poco dopo formate offrono una moltiplicazione nucleare. Queste cellule epatiche vennero prese tanto dai margini della parte neoformata quanto da quelli della parte rigenerata del fegato. Ingr. 580. Cam. luc.

Fig. 5. GENESI E SVILUPPO DEI CILINDRI EPATICI; *a*, margine della neoformazione più vecchia del fegato che contiene molte cellule epatiche in proliferazione e dalle quali parte un cilindro epatico; *b*, cilindro epatico; *c*, spazio vuoto che divide il cilindro epatico per tutta la sua estensione dal tessuto fibroso vicino; *d*, rigonfiamenti terminali di questo cilindro; *e*, sezione trasversa di un piccolo cilindro pieno; *f*, sezione trasversa di un cilindro epatico con una piccola apertura centrale; *g*, tessuto connettivo fibroso del grand'omento nel quale si spinge il cilindro epatico neoformato. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 6. PRINCIPIO DELLA LIMITAZIONE DI CELLULE EPATICHE NEI CILINDRI EPATICI; *a*, cilindro epatico; *b*, suo rigonfiamento terminale; *c*, principio della limitazione di cellule epatiche da questo cilindro; *d*, sezione trasversa di un piccolo cilindro pieno che potrebbe esser preso per una piccola cellula epatica in mezzo al tessuto connettivo; *e*, connettivo fibroso del grand'omento. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 7. LIMITAZIONE DELLE CELLULE EPATICHE NEI CILINDRI EPATICI E TRASFORMAZIONE DI QUESTI IN CORDONI CELLULARI; *a*, margine della neoformazione più vecchia del fegato nel punto nel quale ha avuto origine un cilindro epatico; *b*, porzione di questo cilindro epatico trasformato in un cordone cellulare costituito da piccole cellule epatiche, le quali, come il cilindro dal quale hanno avuto origine, sono separate dal connettivo vicino per un sottile spazio vuoto; *c*, porzione del cilindro

epatico nel quale non ha avuto luogo questa limitazione di cellule; *d*, grosso cilindro epatico con molti nuclei periferici sezionato trasversalmente. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 8. MANIERA DI RAMIFICAZIONE DEI CILINDRI EPATICI; *a*, cilindro epatico con rami collaterali; *b*, uno di questi rami che si dirigeva in alto e che è stato tagliato dal coltello; *c*, rigonfiamento terminale di uno di questi rami; *d*, grosso cilindro epatico pieno tagliato trasversalmente; *e*, piccolo cilindro epatico pieno tagliato trasversalmente; *f*, vaso biliare neoformato; *g*, tessuto connettivo fibroso del grand'omento. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 9. TERMINAZIONE DEI CILINDRI EPATICI IN FORMA DI CLAVA; *a*, cilindro epatico; *b*, spazio vuoto che circonda questo cilindro; *c*, terminazioni del cilindro epatico in forma di clava; *d*, spazio vuoto che attornia queste terminazioni; *e*, tessuto connettivo fibroso del grand'omento. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 10. CANALIZZAZIONE DEI CILINDRI EPATICI E LORO TRASFORMAZIONE IN VASI BILIARI; *a*, cilindro epatico le cellule del quale sono circondate da una zona più chiara di protoplasma; *b*, ramo di questo cilindro nel quale oltre i fatti citati in *a* si è formato già un canale centrale; *c*, terminazione claviforme del cilindro epatico nella quale si sta formando uno spazio vuoto centrale, mentre i nuclei si dispongono alla sua periferia; *d*, spazio vuoto che attornia il cilindro epatico in trasformazione; *e*, spazio vuoto che attornia la clava terminale e che è in comunicazione col precedente; *f*, alcuni rami di questi cilindri epatici in trasformazione sezionati in varie direzioni; *g*, sezioni trasverse di cilindri epatici pieni; *h*, tessuto connettivo fibroso del grand'omento. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 11. CANALIZZAZIONE DEI CILINDRI EPATICI E DIFFERENZIAZIONE DI CELLULE EPITELIALI DEI VASI BILIARI; *a*, sezione longitudinale di un cilindro epatico in via di canalizzazione e nel quale attorno ai nuclei delle cellule epiteliali che si stanno differenziando, si vede una zona più chiara; il limite di queste cellule è ancora in molti punti indistinto; *b*, tessuto connettivo fibroso del grand'omento. Ingr. 580. Cam. luc.

Fig. 12. FORMAZIONE DEL SISTEMA TRABECOLARE DEL FEGATO NEOFORMATO; *a*, cordoni cellulari ramosi anastomizzati fra di loro e formanti delle maglie *b* ripiene dal tessuto connettivo fibroso del grand'omento. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 13. PARTE DELLA NEOFORMAZIONE DEL FEGATO CHE È MOLTO RICCA DI SANGUE; *a*, sistema trabecolare formato da cellule epatiche contornate da sottili spazi chiari; *b*, alcune di queste cellule con molti nuclei; *c*, maglie delle trabecole dilatate o ripiene di sangue; *d*, tessuto connettivo che circoscrive questa neoformazione a guisa di capsula. Ingr. 320. Cam. luc.

Fig. 14. STRUTTURA DEL GRAND'OMENTO NEL QUALE S'È FATTA LA NEOFORMAZIONE DEL FEGATO; A, connettivo fibroso veduto in sezione longitudinale; B lo stesso tessuto in sezione trasversale. Ingr. 320. Cam. luc.









