

# La Clinica

**DIRETTORI:**

PROF. ANTONIO GASBARRINI  
DIRETTORE  
DELLA R. CLINICA MEDICA  
BOLOGNA

PROF. RAFFAELE PAOLUCCI  
DIRETTORE  
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA  
ROMA

REDATTORE CAPO  
MARIO TRINCAS

REDATTORI PER LA MEDICINA  
G. BASSI e G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA  
A. QUIRI e E. RUGGIERI

SECRETARIO DI REDAZIONE  
E. BERNABEO

ANNO SETTIMO  
1941

*M. B.*  
*57*  
*291*



Sulla concentrazione idrogenionica  
del sangue negli animali smilzati.

DOTT. SILVIO PRINCIGALLI  
AIUTO VOLONTARIO, LIBERO DOCENTE

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA

## Sulla concentrazione idrogenionica del sangue negli animali smilzati.

DOTT. SILVIO PRINCIGALLI

AIUTO VOLONTARIO, LIBERO DOCENTE



L'eventuale influenza della milza sulla regolazione dell'equilibrio acido base del sangue, è lo scopo del presente lavoro.

Questo equilibrio viene di solito espresso con la indicazione della concentrazione idrogenionica del sangue, e quindi col così detto pH introdotto da SÖRENSEN. Esso esprime l'acidità ionica della soluzione, anzichè col valore numerico della concentrazione degli ioni H con l'esponente della potenza di dieci che esprime questa concentrazione, tralasciando il segno meno. Il mantenimento dell'equilibrio che subisce oscillazioni ristrettissime, è affidato a fattori intrinseci ed estrinseci al sangue; fattori che in condizioni di normalità neutralizzano prontamente ogni causa intrinseca ed estrinseca di modificazione della reazione del sangue stesso.

I fattori intrinseci sono rappresentati dagli organi che possono neutralizzare o eliminare acidi o basi. Così il fegato, che producendo ammoniaca può neutralizzare con essa valenze acide; così il rene che può eliminare in maggior quantità volta a volta valenze acide o basiche; così il polmone che può eliminare facilmente acido carbonico; così l'apparato gastroenterico e tegumentario con la diversa reazione della loro secrezione; così tutti i diversi tessuti che potrebbero cedere od assorbire alcali dal sangue, a seconda delle necessità.

I fattori intrinseci sono costituiti principalmente dai bicarbonati che, legandosi agli eventuali acidi in eccesso, liberano

acido carbonico; questo eccitando il centro del respiro, fa aumentare l'eliminazione del CO<sub>2</sub>.

Altro fattore intrinseco di grande importanza è costituito dalla emoglobina che in condizioni normali agisce come un acido debole, particolarmente attivo, sotto forma di ossiemoglobina. In particolari condizioni l'ossiemoglobina può comportarsi come un tampone anfotero; attacca il bicarbonato quando la pressione dell'acido carbonico libero diminuisce (DAUTEBRANDE), e quindi rappresenta un fattore immediato di compenso contro le variazioni della riserva alcalina verso l'alcalinità; viceversa per l'aumento del CO<sub>2</sub> viene spostato dalle sue combinazioni coll'alcali che resta libero per legarsi con l'acido carbonico.

Queste nozioni sul meccanismo di regolazione della reazione del sangue mettono in evidenza come alcuni dei fattori di tale regolazione si ricolleghino, direttamente od indirettamente ad alcune delle funzioni che, in base alle moderne conoscenze, si ritengono proprie della milza.

La milza, come del resto tutto il sistema R. E., interviene nel ricambio delle sostanze proteiche, in quello dei glicidi (probabilmente favorendo la glicogenolisi che è rallentata negli animali aspleni); in quello dei lipidi (negli aspleni si noterebbe una alterazione della colesterinogenesi e della colesterinolisi); in quello del calcio e del potassio (ipercalcemia e ipopotassiemia dopo splenectomia).

La milza interverrebbe anche nella digestione gastro-intestinale determinando modificazioni delle varie secrezioni esterne (iperacidità gastrica, ipopancreatismo, ipercalcinemia enterica); sul ricambio idrico (idremia, poliuria, e disidratazione dopo smilzamento); eserciterebbe una funzione difensiva contro le infezioni, sia esercitando un'azione di filtro (tumore spodogeno), sia partecipando alla formazione degli anticorpi, sia eccitando la fagocitosi; interverrebbe nei fenomeni anafilattici (mancanza di ictus dopo splenectomia), e sarebbe dotata di attività antitossica. Eserciterebbe inoltre una attività antiblastica, producendo una sostanza che inibisce lo sviluppo dei neoplasmi.

Sono noti gli studi sui rapporti fra milza e tiroide (opoterapia splenica nell'ipertiroidismo), fra milza e ipofisi (azione regolatrice della milza sulla preipofisi), con le ghiandole genitali (azione moderatrice dello splene sulla funzionalità genitale, sia essa diretta o mediata attraverso l'ipofisi), col fegato, col midollo osseo, con le linfoghiandole.

Nei riguardi però della isoionia ematica, assume particolare rilievo l'importanza della milza sulla funzione emopoietica ed emocateretica, sulla funzione marziale, sulla funzione emoregolatrice, ed i suoi rapporti con la funzione respiratoria.

Nella vita intrauterina la milza svolge, come è noto, un'attività eritrogranulocitogena, mentre nella vita extrauterina è accertata la funzione linfocitogena, e probabilmente quella piastrinogena. Indiscussa pure è la funzione eritrolitica, leucolitica e piastrinolitica, sia essa extra od intra cellulare, e la funzione emocatenistica, sebbene diversi e contraddittori siano i quadri ematici riscontrati dopo splenectomia, e tale diversità sia probabilmente da riportare alla diversa età dei soggetti e degli animali in esperimento (PRINCIGALLI).

La comparsa nel sangue degli animali

aspleni di globuli rossi immaturi e giovani, la presenza in essi di una ipercromoemia, e talvolta al contrario di un'anemia clorotica, confermano la grande influenza esercitata dalla milza nella regolazione degli elementi figurati del sangue, e particolarmente di quelli della serie rossa, influenza che si ricollega all'azione regolatrice della milza sul metabolismo del ferro (aumento della siderosi degli organi, e dell'eliminazione di ferro con le urine e con le feci negli splenectomizzati), e alla funzione bilirubinogena dello splene.

La milza avrebbe anche una funzione emoregolatrice comportandosi come un deposito di globuli rossi e di emoglobina (fino ad 1/5 della massa totale di sangue secondo BARCREFT) che sarebbe a disposizione dell'organismo per le regolazioni del volume del sangue nella circolazione.

Tale funzione di deposito è stata ricollegata da alcuni alla funzione respiratoria, in quanto la milza potrebbe essere causa della iperglobulia asfittica ed anossiemica. È stato inoltre notato che negli aspleni è accorciata la durata dell'apnea volontaria.

Constatate queste correlazioni fra la milza ed i fattori regolatori della concentrazione idrogenionica del sangue, abbiamo ritenuta giustificata la ricerca.

Accingendoci ad essa, ci siamo proposti di studiare il comportamento dell'equilibrio acido basico, valutando il pH, perchè la così detta riserva alcalina che corrisponde al tasso dei bicarbonati nel sangue, pur essendo di dosaggio più facile e più pratico, non sempre rappresenta un indice esatto dell'equilibrio stesso, ma qualche volta rappresenta soltanto la messa in atto da parte dell'organismo di meccanismi di compenso a cause perturbatrici.

Naturalmente l'unico indirizzo di indagine consisteva nella splenectomia, dato che non è possibile realizzare una vera ipersplenia sperimentale perchè, pur ammettendo l'efficacia degli estratti splenici,

l'introduzione di essi non può evidentemente supplire ad alcune delle funzioni che sopra abbiamo ricordate.

GODERD, PALIOS e CADOUNIS si sono limitati a valutare il pH plasmatico in due conigli splenectomizzati in un intervallo di tempo massimo di sette giorni dopo l'intervento. In tale periodo hanno notato una tendenza del pH stesso verso l'alcalosi.

A. SEVERI, in un lavoro completo sull'argomento, ha studiato l'andamento della riserva alcalina e del pH del sangue e di vari tessuti (fegato, polmone, cuore, muscolo, pancreas) in undici conigli da lui operati di splenectomia per un periodo di tempo di trenta giorni dopo l'intervento.

Egli ha notato l'instaurarsi nel pH ematico di un vero periodo di alcalosi che dura per circa venti giorni dopo l'intervento, ed al quale fa seguito una tendenza all'acidosi che dura circa tre mesi. Analoghi risultati ottenne a carico dei tessuti.

Ci siamo serviti per gli esperimenti di 17 cani di età diversa, di cui 6 sono stati conservati come controllo, e gli altri 11 sono stati sottoposti a splenectomia. Tutti i cani vennero mantenuti sempre al medesimo regime alimentare. Nei cani operati l'intervento venne praticato con la seguente tecnica: anestesia morfieterea; incisione laparatomica mediana alta; lussazione della milza attraverso la breccia operatoria; legatura dell'arteria splenica; legatura della vena, previa espressione dell'organo per evitare un sovraccarico di sangue in essa, e quindi un'eccessiva sottrazione di sangue nell'organismo; sezione del peduncolo, previa legatura dei vasi gastro-splenicici; ricostruzione della parete astrati.

Aggiungiamo subito che in tutti gli animali operati si ebbe un regolare decorso post-operatorio, e che tutti gli animali sopravvissero all'intervento.

In tutti gli animali in esperimento, sia controlli che operati, ed in questi ultimi

cominciando subito dopo l'intervento operatorio, è stata praticata parallelamente, o a determinati intervalli di tempo, come risulta dalle tabelle, la determinazione del pH sanguigno. Per tale determinazione abbiamo adottato il seguente sistema:

potenziometro al chinidrone con elettrodo metallico con l'apparecchio di MORUZZI e FERRETTI, il quale presenta il vantaggio di essere particolarmente adatto per l'esame di liquidi organici per i quali è da evitare il contatto dell'aria.

Il prelevamento del sangue veniva effettuato mediante puntura del cuore D. con ogni precauzione per tenerlo al riparo dell'aria, di animali tenuti al riposo e a digiuno da qualche ora.

La siringa, resa sterile con ebollizione prolungata in acqua distillata, e poi asciugata in stufa a 70°C., veniva unta alle pareti con olio di paraffina neutro, allo scopo di evitare il contatto del sangue col vetro della siringa.

Il sangue aspirato dal cuore, nella quantità di 6 cmc., veniva subito versato in un tubo da centrifuga contenente 3 cmc. di soluzione di citrato di sodio, e circa 3 cmc. di paraffina liquida, badando ad introdurre l'ago nell'olio di paraffina contenuto nel tubo da centrifuga. Raccolto così il sangue al riparo dell'aria, si aggiungeva altro olio fino a riempire il tubo che veniva chiuso con un turacciolo di caucciù forato nel centro, e quindi anche il foro veniva chiuso da una bacchettina di vetro. Con centrifugazione della durata di 20' circa, ed a velocità non superiore ai 2000 giri al minuto, si otteneva la separazione del plasma dalla parte corpuscolata del sangue.

Per meglio comprendere le modalità di tecnica eseguite nelle mie ricerche, credo opportuno riportare il dispositivo ideato da MORUZZI e FERRETTI. Esso è costituito da un tubo ad U; nelle due branche A ed A' di detto tubo sono immerse due pipette B e B' affilate all'estremità inferiore, e mu-

nite nella parte inferiore di due rubinetti C e C'. In B e B' sono immersi due elettrodi costituiti da due tubetti D e D' ripieni di mercurio, e portanti all'estremità inferiore due fili sottili di platino liscio e brillante E e E'. Nella parte inferiore del tubo ad U si pone una soluzione satura di KCL in quantità tale che l'estremità B e B' siano appena immerse. Elettrodo, pipette e tubo ad U sono connessi fra loro mediante tappi di gomma a perfetta tenuta.

Con una goccia di plasma si bagnava uno degli elettrodi di platino, ad es. D, e dopo veniva immerso nel chinidrone e riposto nel tubo B. Ora togliendo B dal tubo ad U, ed aperta la provetta da centrifuga, si aspirava una porzione di quest'ultima, evitando il contatto con l'ambiente esterno; chiusura del rubinetto C, e riposizione rapida di D nel tubo ad U. L'altra pipetta B' veniva occupata da una soluzione tampone a pH noto che è bene sia costituita da acido acetico: acetato sodico perchè essa può conservare un valore di pH quasi costante da 0° a 50°; questa sostanza si può adottare nella proporzione di 1,8 che corrisponde ad un pH di 5,6 circa, il quale per altro viene accuratamente saggiato da ogni determinazione.

Dopo che tutto l'apparecchio era stato immerso in acqua alla temperatura di 40° (1), ed i due elettrodi erano stati messi in connessione col potenziometro, si procedeva alla lettura.

Per il calcolo si applicava la solita formula per l'elettrodo a chinidrone.

Le determinazioni erano fatte sempre ad una temperatura di 38° perchè è noto che i sistemi tampone del sangue (fosfati, bicarbonati) sono sensibili alle variazioni della temperatura. Quando i liquidi degli elettrodi erano saturi di chinidrone, si ini-

ziava la misurazione della forza elettromotrice della pila a concentrazione.

Degli indici ottenuti dalle determinazioni potenziometriche fatte ogni tre o quattro minuti, si consideravano utili solo quelli fissi. Per il calcolo della concentrazione idrogenionica del sangue si usava la formula seguente:

$$pH = pH \frac{n}{0,00019837 (273,09 t)}$$

in cui il valore noto della concentrazione idrogenionica della sostanza tampone adoperata corrisponde al secondo pH; l'indice del potenziometro ad n, e la temperatura delle soluzioni della pila a concentrazione a t.

Parallelamente ad ogni determinazione del pH veniva praticato il dosaggio dell'emoglobina, la conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi, e l'esame citologico degli strisci di sangue colorato col metodo di MAY GRUNWALD-GIEMSA al fine di accertare l'eventuale presenza di globuli rossi immaturi, di eritrociti granulo-filamentosi, di corpi di JOLLY e di CABOT. I risultati ottenuti sono stati i seguenti:

Esaminando i risultati ottenuti, e le successive condizioni di esperimento, è chiaro che detti risultati vanno interpretati tenendo conto di alcune cause di errore che possono verificarsi, e dello stabilirsi dei compensi che nell'organismo si instaurano dopo l'ablazione dello splene.

In un primo periodo, che corrisponde all'intervento operatorio, e alle altre cause di equilibrio organico che ad esse sono legate, intervengono cause modificatrici del pH che si possono così schematizzare:

*Anestesia.* - MENTEN e CRILE; COLLIP; VAN SLYKE; AUSTIN e CULLIN; AUSTIN, CULLIN, KORNBLUM e ROBINSON; LEAKE

(1) A 40° perchè precedenti prove avevano, messo in evidenza che con una temperatura ambiente di 40° si aveva una temperatura del liquido contenuto nelle camere di vetro di 38°.

## PROTOCOLLO DEGLI ESPERIMENTI

## CANE I - MASCHIO - MESI 6 - PESO KGR. 5.400

1 Novem. 1939	7,21	5.800.000	98	—
3 " "	7,20	5.900.000	100	—
6 " "	7,21	5.950.000	100	—
16 " "	7,21	5.800.000	98	—
1 Dicembre "	7,20	5.750.000	98	—
1 Gennaio 1940	7,22	5.800.000	100	—
1 Febbraio "	7,21	5.700.000	100	—
1 Marzo "	7,22	5.650.000	100	—
1 Aprile "	7,21	5.750.000	100	—
1 Maggio "	7,22	5.560.000	100	—

## CANE II - MASCHIO - ANNI 3 - PESO KGR. 12.400

3 Novem. 1939	7,35	100	6.000.000	—
4 " "	7,34	98	5.800.000	—
7 " "	7,35	94	5.900.000	—
17 " "	7,33	96	5.600.000	—
3 Dicembre "	7,34	98	5.600.000	—
3 Gennaio 1940	7,33	98	5.750.000	—
3 Febbraio "	7,35	96	5.900.000	—
3 Marzo "	7,34	100	5.800.000	—
3 Aprile "	7,33	100	5.900.000	—
3 Maggio "	7,35	98	5.600.000	—

## CANE III - FEMMINA - ANNI 9 - PESO KGR. 8.700

5 Novem. 1939	7,23	100	6.000.000	—
6 " "	7,20	98	5.800.000	—
9 " "	7,22	96	5.200.000	—
19 " "	7,20	98	5.500.000	—
5 Dicembre "	7,21	98	5.400.000	—
5 Gennaio 1940	7,23	96	5.100.000	—
5 Febbraio "	7,23	98	5.800.000	—
5 Marzo "	7,20	96	5.900.000	—
5 Aprile "	7,22	98	5.900.000	—
5 Maggio "	7,20	100	5.400.000	—

(segue - Protocollo degli Esperimenti).

## CANE IV - MASCHIO - MESI 7 - PESO KGR. 6

Splenectomizzato l' 1 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,24	5.700.000	98	—
Dopo »	7,15	5.000.000	98	—
3 Novem. 1939	7,30	4.700.000	94	Eritroblasti e corpi di Jolly in circolo
6 » »	7,42	3.900.000	72	Idem
16 » »	7,40	3.400.000	64	Abbondanti le forme imma- ture della serie rossa
1 Dicembre »	7,48	3.150.000	54	Idem
1 Gennaio 1940	7,46	3.200.000	54	Idem
1 Febbraio »	7,41	3.400.000	60	Idem. Numerosi reticolociti
1 Marzo »	7,32	4.850.000	90	Idem » »
1 Aprile »	7,25	5.650.000	98	Rare le forme immature e i reticolociti
1 Maggio »	7,24	5.600.000	100	Nulla di notevole
1 Giugno »	7,26	5.700.000	100	Idem

## CANE V - MASCHIO - MESI 5 E MEZZO - PESO KGR. 4.200

Splenectomizzato l' 1 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,34	5.300.000	100	—
Dopo »	7,30	4.900.000	98	—
3 Novem. 1939	7,36	3.600.000	74	Reticolociti e globuli rossi policromatofili in circolo
6 » »	7,38	3.100.000	64	Reticolociti, eritroblasti, corpi di Jolly
16 » »	7,35	3.500.000	72	Idem
1 Dicembre »	7,36	3.800.000	76	Idem
1 Gennaio 1940	7,35	4.200.000	85	Rare le forme immature. Qualche corpo di Jolly
1 Febbraio »	7,37	5.350.000	100	Idem
1 Marzo »	7,34	5.100.000	99	Idem
1 Aprile »	7,35	5.200.000	100	Idem

(segue - *Protocollo degli Esperimenti*).

CANE VI - MASCHIO - MESI 6 - PESO KGR. 5.000  
Splenectomizzato l' 1 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,30	6.230.000	100	—
Dopo »	7,26	5.800.000	100	—
3 Novem. 1939	7,26	5.000.000	98	Rari eritroblasti
6 » »	7,48	4.500.000	85	Eritroblasti, Corpi di Jolly
16 » »	7,51	4.150.000	73	Idem
1 Dicembre »	7,47	3.800.000	72	Idem
1 Gennaio 1940	7,46	4.050.000	74	Rari reticolociti, eritroblasti, corpi di Jolly
1 Febbraio »	7,30	5.100.000	90	Idem
1 Marzo »	7,30	5.900.000	98	Nulla di notevole
1 Aprile »	7,33	6.000.000	100	Idem
1 Maggio »	7,31	5.900.000	100	Idem

CANE VII - MASCHIO - ANNI 3 - PESO KGR. 14.000  
Splenectomizzato l' 1 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,14	6.500.000	100	—
Dopo »	7,16	6.100.000	100	—
3 Novem. 1939	7,20	5.900.000	98	Rare forme immature
6 » »	7,38	6.200.000	98	Qualche corpo di Jolly
16 » »	7,46	6.150.000	100	Idem
1 Dicembre »	7,42	6.250.000	100	Idem
1 Gennaio 1940	7,36	6.130.000	100	Rari reticolociti
1 Febbraio »	7,24	6.320.000	100	Nulla di notevole
1 Marzo »	7,16	6.200.000	100	Idem
1 Aprile »	7,15	6.050.000	100	Idem
1 Maggio »	7,18	6.120.000	100	Idem

(segue - *Protocollo degli Esperimenti*).

CANE VIII - MASCHIO - ANNI 4 E MEZZO - PESO KGR. 17.400  
Splenectomia il 3 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,18	6.700.000	100	—
Dopo »	7,16	6.200.000	98	—
6 Novem. 1939	7,48	6.530.000	99	Qualche eritroblasti
16 » »	7,47	6.650.000	100	Qualche eritroblasti policromatofilo
3 Dicembre »	7,49	6.070.000	99	Idem
3 Gennaio 1940	7,44	6.120.000	100	Idem
3 Febbraio »	7,47	6.230.000	100	Forma normale
3 Marzo »	7,17	6.320.000	100	Idem
3 Aprile »	7,18	6.140.000	100	Idem
3 Maggio »	7,17	6.300.000	100	Idem

CANE IX - MASCHIO - ANNI 3 E MEZZO - PESO KGR. 9.200  
Splenectomizzato il 3 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,28	5.120.000	100	—
Dopo »	7,40	5.275.000	98	—
6 Novem. 1939	7,50	5.470.000	98	Qualche reticolociti, eritro policromatofilo. Qualche corpo di Jolly
16 » »	7,49	5.075.000	100	Idem
1 Dicembre »	7,49	5.230.000	99	Idem
1 Gennaio 1940	7,44	5.370.000	100	Rari reticolociti. Rari corpi di Jolly
1 Febbraio »	7,45	5.475.000	100	Rari reticolociti
1 Marzo »	7,29	5.575.000	99	Forma normale
1 Aprile »	7,28	5.320.000	100	Idem
1 Maggio »	7,28	5.270.000	100	Idem

(segue - *Protocollo degli Esperimenti*).

CANE X - MASCHIO - ANNI 4 E MEZZO - PESO KGR. 12  
Splenectomizzato il 3 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,23	6.220.000	100	—
Dopo »	7,14	6.210.000	98	—
6 Novem. 1939	7,41	6.320.000	100	Qualche reticolocito. Qualche corpo di Jolly
16 » »	7,46	6.650.000	101	Idem
3 Dicembre »	7,44	6.800.000	99	Idem
3 Gennaio 1940	7,35	6.430.000	98	Idem
3 Febbraio »	7,21	6.800.000	100	Rari corpi di Jolly
3 Marzo »	7,25	6.730.000	100	Forme normali
3 Aprile »	7,22	6.820.000	100	Idem
3 Maggio »	7,24	6.540.000	100	Idem

CANE XI - MASCHIO - ANNI 5 - PESO KGR. 16.800  
Splenectomizzato il 3 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,24	6.150.000	100	—
Dopo »	7,26	5.900.000	98	—
6 Novem. 1939	7,25	6.540.000	100	—
16 » »	7,24	6.130.000	100	—
1 Dicembre »	7,25	6.700.000	100	—
1 Gennaio 1940	7,23	6.630.000	100	—
1 Febbraio »	7,24	6.540.000	100	—
1 Marzo »	7,24	6.400.000	100	—
1 Aprile »	7,25	6.340.000	100	—
1 Maggio »	7,24	6.220.000	100	—

(segue - *Protocollo degli Esperimenti*).

CANE XII - MASCHIO - ANNI 5 E MEZZO - PESO KGR. 8  
Splenectomizzato il 3 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,21	6.500.000	100	—
Dopo »	7,18	6.400.000	98	—
5 Novem. 1939	7,19	6.600.000	100	—
8 » »	7,22	6.800.000	100	—
18 » »	7,21	6.090.000	98	—
3 Dicembre »	7,20	6.500.000	99	—
3 Gennaio 1940	7,23	6.320.000	100	—
3 Febbraio »	7,19	6.070.000	100	—
3 Marzo »	7,21	6.320.000	100	—
3 Aprile »	7,18	6.120.000	100	—
3 Maggio »	7,20	6.220.000	100	—

CANE XIII - FEMMINA - ANNI 10 - PESO KGR. 7,800  
Splenectomizzato il 5 Novembre 1939

Prima dell'interv.	7,31	5.475.000	100	—
Dopo »	7,28	6.975.000	100	—
7 Novem. 1939	7,47	8.670.000	100	Qualche reticolocito. Qualche eritroblasto
10 » »	7,45	8.020.000	99	Idem
20 » »	7,51	8.360.000	40	Idem
5 Dicembre »	7,44	7.200.000	98	Forma normale
5 Gennaio 1940	7,46	7.070.000	99	Idem
5 Febbraio »	7,32	6.250.000	98	Idem
5 Marzo »	7,29	5.800.000	98	Idem
3 Aprile »	7,33	5.200.000	100	Idem
3 Maggio »	7,32	5.540.000	100	Idem

(segue - Protocollo degli Esperimenti).

CANE XIV - FEMMINA - ANNI 12 - PESO KGR. 9 Splenectomizzato il 5 Novembre 1939				
Prima dell'interv.	7,23	5.620.000	100	—
Dopo »	7,21	8.325.000	100	—
7 Novem. 1939	7,44	8.125.000	100	Scarsi reticolociti
17 » »	7,45	7.250.000	100	Idem
5 Dicembre »	7,44	6.500.000	100	Idem
5 Gennaio 1940	7,44	5.800.000	100	Idem
5 Febbraio »	7,28	5.600.000	100	Forme normali
5 Marzo »	7,23	5.550.000	100	Idem
5 Aprile »	7,22	5.450.000	100	Idem
5 Maggio »	7,23	5.550.000	100	Idem

C. D., LEAKE E. W. e KOEKLER; WYMER; BONOMO; BARCO; DE LA FUENTE e HYTA; LABBÉ e MOUZZAFFER; CALDWELL e CLEVELAND; KAUSAN e BLOOM; CUSTIN e JONAS; MORRIS; NOGARA; SACERDOTE e SPelta; CHABANIER, LOBE ONOLL e LELU; ecc., hanno notato una caduta del pH dopo narcosi con narcotici vari (etere, cloroformio, NO<sub>2</sub>, narcilene).

HANDERSON e HAGGARD hanno osservato dopo narcosi superficiale un aumento del pH dovuto, secondo la loro interpretazione, ad un'alcalosi gassosa. L'opposto hanno notato dopo narcosi profonda.

HAWKINS e MURHY usando etiluretano, hanno notato un aumento del pH nelle prime ventiquattro ore.

BRUGER BOURNE e DREYER con l'averina hanno notato una caduta del pH poche ore dopo l'intervento.

RAAB e WITENBECK hanno avuto risultati discordanti.

PREVENZANO non ha notato variazioni apprezzabili del pH. E così pure COLOMBO non attribuisce al fattore anestesia importanza decisiva.

DALLEMAGNE che ha sperimentato con luminal, etere, cloroformio, NO<sub>2</sub>, avertina, evipansodico, ha avuto anch'egli risultati discordanti.

Scarsa influenza pare possa esercitare l'anestesia locale.

*Shok traumatico.* - Non pare che possa modificare il pH (BONOMO), per quanto alcuni abbiano notato un aumento (MINTEN e CRILE), e altri una diminuzione (WEYGNER e BIGWOOD).

*Emorragia.* - Solo dopo emorragie profuse, e quindi non conseguenza di interventi chirurgici, si è notato da alcuni un abbassamento del pH (BENNET, RADICE,

HERTZMANN e GESELLE), e da altri un aumento (WEYMER), abbastanza proporzionale alla quantità del sangue sottratto. Ammettendo che la milza possa funzionare da serbatoio di deposito del sangue (fino ad  $1/5$  della massa totale), la splenectomia potrebbe anche teoricamente influire sul pH in questo senso.

*Trauma psichico.* - Potrebbe far diminuire il pH (MENTEN e CRILE).

*Digiuno pre- e post-operatorio.* - Non pare eserciti influenza sul comportamento del pH.

In complesso dopo l'intervento operatorio è stata in genere riscontrata una tendenza all'acidosi (LABBÉ e MOUZAFFER, NOGARA, SACERDOTE e SPELTA, CIMINATA e BICH, RAFF e VALLEBONA, BONOMO, SKOELD, RAAB e WITTENBECK, ZAPPA, DERANKAWA, LEVEUF e GALLAIS, BONOTTI e COLOMBO, CHARIN, CAZZAMALLI, ecc.).

Recenti ricerche però avrebbero dimostrato che dopo gli interventi chirurgici, ad una diminuzione iniziale del pH, farebbe seguito un'alcalosi (LABBÉ e MOUZAFFER, BAUMANN, ROSCHER, CHABANIER, COLOMBO).

Sotto l'azione di tante cause perturbatrici che prolungherebbero la loro influenza fino a diciotto giorni dopo l'intervento, è chiaro come non si possa dare alcun valore alle oscillazioni del pH da noi osservate in questo periodo, negli animali in esperimento.

Sono state, come risulta dalle tabelle, oscillazioni notevoli (da 7,15 a 1,50), irregolari, senza che nei diversi animali si potessero notare modificazioni costanti nei giorni successivi dopo l'intervento.

Per le su esposte ragioni noi, non possiamo attribuire un decisivo valore, in rapporto alla splenectomia, alle osservazioni di GODARD, PALIOS, CADOUNIS, limitate come sono ad un intervallo di tempo che rientra in pieno sotto l'influenza dell'operazione.

Dal 20° giorno in poi si può considerare scomparsa ogni influenza dell'intervento sull'equilibrio acido base del sangue. Durante un periodo di circa tre mesi l'organismo si trova in uno stato che potremmo chiamare di asplenia scompensata, in quanto appunto occorre un tale tempo perchè si instaurino i diversi compensi vicarianti da parte degli altri organi.

Questa fase ha la sua dimostrazione più facilmente evidenziabile delle modificazioni della formula ematica, nella comparsa in circolo di globuli rossi immaturi e giovani, e di corpi di Jolly nelle variazioni del tasso emoglobinico. I valori del pH in questo periodo sono pertanto l'espressione dell'equilibrio acido base del sangue in tale prima fase dell'asplenia.

Noi abbiamo riscontrato, come risulta dalle tabelle, ampie oscillazioni del pH sanguigno da 7,14 a 7,51, con molta prevalenza però dei valori intorno a 7,50.

Gradatamente intanto i compensi all'asportazione della milza dapprima insufficienti, assumono un'efficienza sempre maggiore. La funzione splenovicariante sembra sia in un primo tempo assunta per la massima parte dal fegato (PERAZZO).

VULPIUS, PIANESE, SILVESTRINI, VISHIKAVA e TAGUKI, ecc. avevano notato un aumento di volume del fegato dopo splenectomia, dovuto alla congestione che si instaurerebbe in un primo tempo.

Costantemente è stata riscontrata, all'esame istologico, una ricca proliferazione mesenchimale, con inizio, dopo circa dieci giorni (PERAZZO), nel connettivo periportale. Tale proliferazione si estenderebbe in seguito alle cellule di Kuffer intralobulari (LEIBESW, SCHMIDT, SILVESTRI, INTROZZI, DOMAGK, CARAVETTA, DIETRICH, TINOZZI, SILBERGER, WEISER, CIocca, PRINGIGALLI, PERAZZO, ecc.). Nelle zone di proliferazione si notano spesso accumuli linfoidi di forma varia; talora diffusi (PIANESE, BENTIVEGNA, FOÀ, INTROZZI).

ZI, TEDESCHI, KRE DOMAGK, CARAVETTA, PERAZZO, ecc.); talora invece con aspetto di veri e propri follicoli Malpighiani (FAERMANN, PFEIFFER, STANDENATH, SILVESTRI, LEIBERT, SCHMIDT, DIETRICH, SILBERGER, ecc..

Qualche volta negli stessi focolai di proliferazione si sono trovati polinucleati a tipo di cellule giganti eritrofagocitosi.

Queste modificazioni a carico del fegato raggiungerebbero il loro massimum dopo tre mesi, in capo ai quali gradatamente regredirebbero.

Intanto però importanti modificazioni si sono instaurate nelle linfoghiandole.

In questo, all'aumento di volume e alla iperplasia dei follicoli già notevole nel primo periodo (PIANESE, CARRETTA, CIOCCA, PRINCIGALLI, PERAZZO), avrà fatto seguito l'instaurarsi di un'attivo neoformazione vascolare, mentre la sostanza midollare avrà assunto uno speciale aspetto determinato dal delinearsi di cordoni di linfociti stipati fra loro (PERAZZO), uniti da un reticolo stromale ipertrofico, contenente nelle sue maglie leucociti, monociti, linfociti (CARRETTA, CIOCCA, PERAZZO). Attiva l'eritrofagocitosi (TINOZZI) anche nelle cellule stromali fisse e mobili.

È presumibile che le linfoghiandole, le cui modificazioni sono stabili, col regredire dell'attività vicaria del fegato, assumano quasi tutta su di sé (non bisogna dimenticare il timo ed il midollo osseo) la supplenza dello splene.

Noi abbiamo constatato l'esistenza dei compensi da parte degli organi vicarianti (fegato e linfoghiandole) servendoci di una III serie di tre cani che subirono la splenectomia contemporaneamente agli altri, e che furono sacrificati il primo tre mesi, il secondo tre mesi e mezzo, il terzo quattro mesi dopo l'intervento.

Le microfotografie allegate a questo lavoro dimostrano l'avvenuta trasformazione splenoide delle linfoghiandole e del fe-

gato. Siamo pertanto sicuri che i valori registrati dal IV mese in poi corrispondono ad un periodo in cui l'organismo aveva posto in opera tutti i compensi a sua disposizione per supplire all'asportazione dello splene.

Come risulta dalle tabelle, la concentrazione idrogenionica del sangue è risultata in questa fase compresa fra un minimo di pH 7,19 e un massimo di pH 7,36, con una frequenza maggiore degli indici compresi tra 7,20 e 7,25.

Questi risultati, come le tabelle mettono in evidenza, corrispondono esattamente a quelli osservati negli animali integri; in questi come in quelli si osservano valori presso che costanti per il singolo animale, mentre si notano differenze abbastanza notevoli quando si voglia tener conto dei valori appartenenti a tutti i soggetti in esame.

#### CONCLUDENDO

A prescindere dalle modificazioni che il pH subisce negli animali splenectomizzati subito dopo l'intervento operatorio, ed il cui valore è infirmato dalle cause perturbatrici ad esso intervento legate, noi abbiamo osservato nella maggioranza delle nostre esperienze, e nei primi tre mesi dopo la splenectomia, una tendenza del pH plasmatico verso l'alcalosi.

Questi risultati in linea di massima concordano con quelli già ottenuti da SEVERI; in parte invece se ne discostano.

Anche SEVERI ha notato che un innalzamento del pH segue alla splenectomia; ma tale innalzamento si protraeva nelle sue ricerche per soli 20 giorni, ed in capo a questo periodo si instaurava uno stato di acidosi che durava fino al terzo mese, e che l'A. interpreta come un fatto di ipercompenso. Nelle nostre esperienze invece la tendenza all'alcalosi si è protratta per



tutto il periodo di asplenia scompensata, mentre non si è notata una fase acidotica.

A noi sembra che queste nostre osservazioni possano bene essere inquadrare nel complesso di modificazioni organiche che fanno seguito alla splenectomia; infatti deviazioni del pH verso l'alcalosi si sono dimostrate persistenti per tutto il periodo in cui i compensi a l'ablazione dello splene si vanno instaurando, ma non sono ancora efficienti a raggiungere un completo stato di equilibrio; e sono scomparsi presso a poco parallelamente alla normalizzazione della formula ematica e alla riscontrata splenizzazione del fegato e delle linfoghiandole.

I nostri risultati pertanto rappresentano, ci pare, una non inutile conferma di quelli di SEVERI, anche perchè le modificazioni da lui osservate, limitandosi ad un periodo relativamente vicino all'operazione, potevano per tale fatto lasciare ancora adito a dubbi.

Volendo dare una spiegazione dei fatti osservati, è necessario richiamarsi a quanto abbiamo detto nella prima parte di questi lavori. Da una parte deve essere chiamata in causa, come giustamente osserva SEVERI, la funzione generatrice di ammino-acidi della milza. La soppressione brusca di un organo che immette abitualmente nel torrente circolatorio una notevole

quantità di acidi amminici, deve evidentemente esercitare una ripercussione sull'isoinonia plasmatica. Dall'altra a noi sembra però che non minore importanza debba attribuirsi alle complesse e non ancora del tutto ben chiare relazioni che esistono fra la milza e gli elementi rossi del sangue, sia direttamente, sia attraverso gli organi emopoietici; la soppressione dell'emocateresi splenica potrebbe forse bastare da sola a determinare le modificazioni osservate a carico del pH.

I nostri risultati possono pertanto essere riassunti così:

1°) l'asportazione della milza determina nella maggior parte, ma non in tutti i soggetti in esame, una tendenza del pH ematico verso l'alcalosi;

2°) tali modificazioni del pH si mantengono per un periodo di tempo variabile che può protrarsi fino a tre mesi. Nelle nostre esperienze alla fase dell'alcalosi non è seguita una fase acidotica;

3°) la spiegazione di questo fatto va ricercata nella funzione ammino-acidogena emoregolatrice ed emocateretica della milza;

4°) i compensi stabiliti nell'organismo da parte degli altri organi sono sufficienti a riportare stabilmente il pH nei suoi limiti normali.

#### RIASSUNTO

L'A., previa una rapida esposizione del significato della concentrazione idrogenionica del sangue e dei mezzi di aggiustamento della isoinonia, tratta delle ricerche eseguite su pH del plasma sanguigno di animali sottoposti alla splenectomia.

Dalle determinazioni eseguite col metodo elettrometrico, l'A. conclude che:

1) L'asportazione della milza determina nella maggior parte ma non in tutti i soggetti in esame una tendenza del pH ematico verso l'alcalosi.

2) Tali modificazioni del pH si mantengono per un periodo di tempo variabile che può protrarsi fino a tre mesi. Nelle nostre esperienze alla fase dell'alcalosi non è seguita una fase acidotica.

3) La spiegazione di questo fatto va ricercata nella funzione aminoacidogena emoregolatrice ed emocateretica della milza.

4) I compensi stabiliti nell'organismo da parte degli altri organi sono sufficienti a riportare stabilmente il pH nei suoi limiti normali.

BIBLIOGRAFIA

- BARCO - Atti XXXVI Congresso Società Ital. di Chirurgia, ottobre 1929.
- BIGWOOD - *Pubbl. Soc. Chimic. Biolog.* Paris 10, 1928, Masson, Paris.
- COLOMBO - *Archivio Italiano di Chirurgia*, 1936.
- DAUTEBRAND e Van den EEKHONDT - *C. R. de Soc. de Biol. T. C.*, 1929.
- ERRERA, REDING e SLOSSE - *C. R. de la Soc de Biol. T. C.*, III, 1930.
- LETULLE - *Presse Med.*, n. 30, 14 aprile 1934.
- LABBÉ e NEPVEUX - Masson e Comp. Edit. Paris, 1928.
- MORUZZI e FERRETTI - *Boll. Soc. Ital. di Biol. Sper.*, vol. VIII, fasc. 3, 1933.
- MICHAELIS - *Manual de techniques de physiochimie*. II ed., 1923. Masson, Paris.
- MORENA e SAVINO - *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 92, 1925.
- QUAGLIARIELLO - *Arch. di Sc. biolog.*, vol. VII. QUAGLIARIELLO - *Archivio Italiano di Biologia*, t. LVII, 1912.
- — *Arch. Italienne de Biolog.*, t. LVII, 1912.
- RAFFO e VALLEBONA - *Archivio Italiano di Chirurgia*, vol. XXII, 1928.
- RONDONI - *Elementi di Biochimica*. U.T.E.T., Torino, 1928.
- SEVERI - Rinnovamento medico. *Gaz. intern. di Chir.*, 15 gennaio 1936, n. 1, anno 46.
- TEICH - *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CII, 1929.
- Per quanto riguarda la parte bibliografica che si riferisce alla fisiopatologia della milza rimando ai lavodi di:
- PRINCIGALLI - *Ateneo Parmense*, vol. V, fasc. 3, 1933.
- — *Archivio Italiano di Chirurgia*, 1933.
- — *Rivista di Clinica Medica*, 1936.
- VERCELLANA: *Giornale di Clinica Medica*, anno XX, 1939.



60409





