

Museo B 77/49

PROF. ANGELO CESARE BRUNI

L'influenza della vascolarizzazione
sullo sviluppo e sulla involuzione di
alcuni organi

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.



ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - Vols. III, 1945-XXI

PROF. ANGELO CESARE BRUNI

L'influenza della vascolarizzazione
sullo sviluppo e sulla involuzione di
alcuni organi

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" ... VOL. III, 1945-XXI

ANGELO CESARE BRUNI

L'INFLUENZA DELLA VASCOLARIZZAZIONE SULLO SVILUPPO E SULLA INVOLUZIONE DI ALCUNI ORGANI

CHE esista una relazione diretta tra le condizioni della circolazione del sangue, ossia tra le condizioni di nutrizione, e l'evoluzione o l'eventuale involuzione dei tessuti e degli organi, è cosa ovvia. I termini correnti di « ipertrofia » e di « atrofia » sintetizzano questo concetto fondamentale, tanto intuitivo che il cercarne delle prove potrebbe persino sembrare superfluo.

Ma in realtà, quando ci addentriamo nello studio analitico di singoli organi in via di sviluppo o in via di regressione, senza trascurare le particolarità morfologiche che si riferiscono alla loro vascolarizzazione, possiamo rilevare dei fatti non sempre esattamente sovrapponibili e trovarci in difficoltà notevoli, se vogliamo stabilire l'intima natura del rapporto. Infatti, da un punto di vista teorico, possono darsi tre casi: 1° che lo stabilirsi del processo evolutivo o involutivo sia la conseguenza di condizioni preesistenti dell'apparecchio circolatorio; 2° che il primo impulso al processo evolutivo o involutivo sia dato da fattori insiti negli elementi costitutivi dell'organo e che la modificazione del circolo ne sia una conseguenza, determinata dalle aumentate o diminuite esigenze nutritive; 3° che i processi evolutivi o involutivi di un organo e le condizioni dei vasi sanguiferi ad esso pertinenti non stiano tra loro in rapporto di causa ed effetto, ma semplicemente coincidano per l'azione contemporanea sull'uno e sugli altri di un fattore esogeno tanto rispetto all'organo, quanto rispetto ai vasi.

Poichè nel corso di svariate ricerche, condotte da me personalmente o da miei collaboratori sotto la mia direzione, ho avuto occasione di rilevare dei dati, che possono servire come punto di partenza a chi voglia approfondire questo problema, riferirò brevemente di alcuni di essi. Si tratta invero di osservazioni di indole assai disparata, però tutte si prestano assai bene come esempio di quelle *correlazioni vascolari*, che a mio avviso dovrebbero essere tenute presenti, accanto alle *correlazioni armoniche* ed alle *correlazioni nervose*, come uno dei fattori non trascurabili dell'armonia di sviluppo, di forma e di funzione degli organismi animali.

Gli argomenti su cui vertono le osservazioni, delle quali riferisco, sono i seguenti: 1° Processi di ossificazione e di condricificazione; 2° sviluppo di ghiandole endocrine a cordoni epiteliali (paratiroidi, tiroide embrionale, adenoipofisi, ghiandole surrenali e abbozzi simpatico-feocromi); 3° morfogenesi della faccia; 4° morfogenesi dell'apparecchio gastroenterico; 5° evoluzione ed involuzione delle tonsille; 6° involuzione dei follicoli oofori, dei corpi lutei e delle intere ovaie.

REPERTI

I. - PROCESSI DI OSSIFICAZIONE E DI CONDRIFFICAZIONE.

È cosa universalmente nota che nei processi di ossificazione diretta di lamine connettive, il primo segno che permette di distinguere i centri, in cui avverrà la produzione di tessuto osseo, precedente anche la deposizione dei sali di calcio nella sostanza intercellulare, consiste nella comparsa di una più ricca vascolarizzazione per neoformazione di capillari sanguiferi. Anche nella ossificazione encondrale, la più precoce modificazione consiste nella formazione di condroclasti, che in molti casi, come ebbi occasione di notare fin dal 1911 [1], non sono altro che gemme di accrescimento di vasi sanguiferi, dotate di attività fagocitaria e capaci di esercitare un'azione litica sulla sostanza fondamentale cartilaginea.

In ricerche sperimentali, condotte dall'Annovazzi [2] sotto la mia guida, si riuscì ad ottenere la formazione di qualche placchetta

ossea in tendini del coniglio con iniezioni di glicerofosfato di calcio e vaste ossificazioni del pericondrio ed anche della cartilagine elastica del padiglione dell'orecchio, pure di conigli, nei quali, oltre alle iniezioni di glicerofosfato di calcio erano state praticate sulla cute pennellature di essenza di senape al 0,10 %, il che portava a concludere che « la presenza di sali di calcio e le condizioni circolatorie sono condizioni sufficienti perchè, in determinate forme di tessuto connettivo possa aver luogo un'ossificazione capace di invadere la cartilagine adiacente, pur non appartenendo questa al tipo della cartilagine ialina ». Che dunque le condizioni di circolo esercitino un'influenza sulla formazione del tessuto osseo appare evidente.

Ma la specificità di tale influenza per la formazione del tessuto osseo e del tessuto cartilagineo è risultata dalle prove sperimentali del Giuliani [3], che io ebbi occasione di seguire e di controllare durante tutto il loro svolgimento. Nel riprendere le note esperienze di Sacerdotti e Frattin [4] di legatura del peduncolo vascolare del rene, dalle quali era risultato che, in seguito all'ischemia, molto frequentemente si ottiene la formazione di tessuto osseo e di midollo osseo nel tessuto connettivo del seno renale, il Giuliani pensò di legare separatamente la sola arteria o la sola vena renale. I risultati furono diversi e assolutamente costanti nell'un caso e nell'altro. Precisamente, in seguito alla stasi venosa, provocata dalla legatura della vena, si ebbe formazione diretta di osso in seno al tessuto connettivo e comparsa di focolai di mielopoiesi estramidollare; in seguito

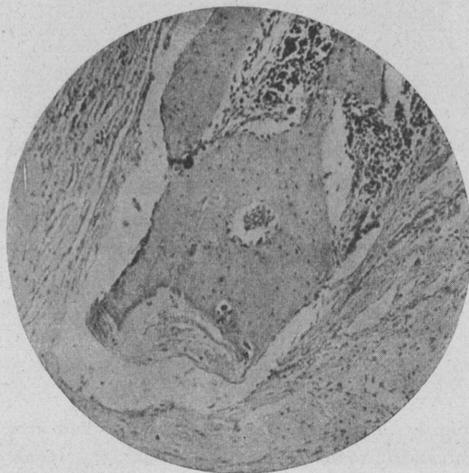


Fig. 1. - Microfotografia dimostrante l'ossificazione diretta del connettivo del seno renale di un coniglio, consecutiva alla legatura della vena renale (GIULIANI).

all'ischemia, provocata dalla legatura dell'arteria, si ebbe la formazione di isole di tessuto cartilagineo ed eventuale successiva trasformazione metaplastica di queste isole cartilaginee in tessuto osseo (figg. 1 e 2). Nella discussione dei suoi interessanti reperti

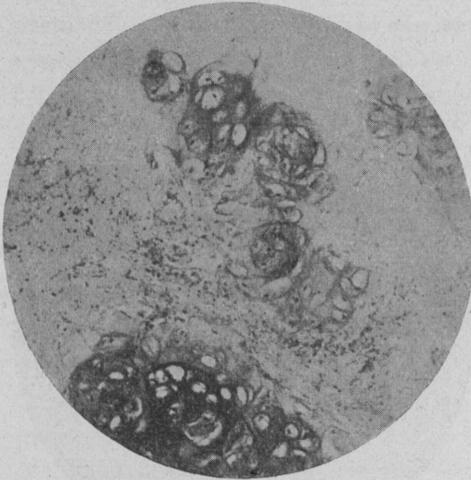


Fig. 2. — Microfotografia dimostrante delle aree di condriificazione del connettivo del seno renale di un coniglio, consecutive alla legatura dell'arteria renale (GIULIANI).

l'A. nota come dalle sue esperienze sia stata riprodotta una delle condizioni essenziali che presiedono alla ossificazione membranosa, alla formazione di focolai di mielopoiesi e alla condriificazione normali. Basta pensare che la legatura della vena renale ha per conseguenza immediata una stasi, che poi poco a poco si attenua, in seguito allo stabilirsi di un circolo collaterale venoso. Il rallentamento del circolo si constata normalmente in tutti gli organi ematopoietici ed è dimostrato dalla replezione dei vasi capillari

nei centri iniziali di ossificazione diretta. Nella condrogenesi normale i centri cartilaginei compaiono in aree del mesenchima prive di capillari sanguiferi.

II. — GHIANDOLE ENDOCRINE A CORDONI EPITELIALI.

a) *Paratiroidi.* — Nello studiare lo sviluppo degli organi endocrini derivati dall'intestino branchiale, ebbi occasione di fare un'osservazione degna di rilievo [5, a]. In un embrione bovino di mm. 12 di lunghezza C R, la terza tasca branchiale ectodermica è rappresentata da un lungo tubo a fondo cieco, che, partendo dalla faringe, dapprima si dirige lateralmente, poi volge in direzione caudale; la quarta tasca è rappresentata essa pure da un tubo a

fondo cieco, bifido, più breve, ma diretto nel medesimo modo, prima lateralmente e poi caudalmente. Nelle due tasche non vi è ancora traccia di differenziamento; esse constano in tutta la loro estensione di un epitelio cilindrico a più file di nuclei, piuttosto spesso.

Orbene, tanto per la terza quanto per la quarta tasca, il tratto che darà origine alla ghiandola paratireoidea corrispondente è soltanto quello che si trova in diretto contatto con un gomitol vascolare ben circoscritto, corrispondente per forma e volume alla ghiandola degli stadi successivi, e formato da una fitta rete di ampî capillari. Il gomitol aderente alla terza tasca è alimentato da diversi ramoscoli dell'arteria carotide esterna e da un ramo dell'arteria mascellare esterna; quello aderente alla quarta tasca riceve sangue da un ramoscello dell'arteria tireolaringea; l'uno e l'altro hanno per

via di scarico delle venule, che passano nelle vene viciniore (fig. 3). L'esame degli stadi successivi mi ha dimostrato in modo incontrovertibile, che soltanto in corrispondenza dell'area di contatto con gli accennati gomitoli vascolari, l'epitelio prolifera in forma di cordoni, che si spingono nelle maglie della rete vascolare; nelle rimanenti parti o regredisce, o si differenzia nel parenchima a piccole cellule degli abbozzi del timo e del corpo ultimobranchiale (fig. 4). La Anderson [6] si è trovata certamente di fronte a questo medesimo reperto, poichè nota che nei bovini compaiono vasi nella

L'INFLUENZA
DELLA VASCO-
LARIZZAZIONE
ECC.

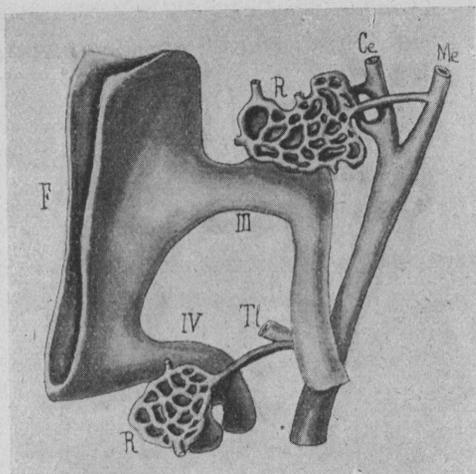


Fig. 3. - Ricostruzione plastica di un tratto della faringe (F) di un embrione bovino della lunghezza C, R di mm. 12, con le tasche branchiali terza e quarta (III e IV), che hanno assunto forma tubolare. R = rete di vasi capillari, addossata al tratto di ciascuna tasca che darà origine alla paratireoide. Ce = arteria carotide esterna. Me = arteria mascellare esterna. Tl = arteria tireolaringea.

sede che verrà occupata dalle paratiroidi, prima che questi organi siano in qualche modo abbozzati.

In altri mammiferi e nell'uomo non mi è riuscito di cogliere questo stadio di sviluppo, nè mi risulta che ciò sia riuscito ad altri ricercatori.

b) *Ghiandola tiroidea*. — Secondo la mia personale esperienza [5, 6] in embrioni di bue di mm. 9, l'abbozzo della ghiandola tiroidea è



Fig. 4. — Microfotografia che dimostra la continuità diretta tra timo e paratiroide, in un embrione bovino di 13 cm. C. R. La paratiroide, riconoscibile per la disposizione a cordoni delle sue cellule, occupa un breve tratto a destra dell'osservatore.

rappresentato da un cordoncino di cellule epiteliali, rigonfiato all'estremità distale. Il rigonfiamento è in rapporto con alcuni grossi vasi, la cui parete è formata soltanto dall'endotelio. In embrioni di 12 mm. il cordone longitudinale è in gran parte scomparso e l'abbozzo della ghiandola è rappresentato da una trabecola trasversale rigonfiata alle estremità e formata da cellule epiteliali. I rigonfiamenti sono in rapporto intimo con mesenchima molto ricco di vasi, mentre il tratto intermedio è in rapporto con mesenchima povero di vasi. Nell'ulteriore sviluppo si nota che dai rigonfiamenti sono derivati dei

cordoni epiteliali, che si frammischiano ai vasi, mentre il tratto intermedio rimane sottile e frequentemente scompare.

In uno studio, eseguito sotto la mia direzione dal Plancher [7] sul corpo ultimobranchiale dei bovini, è risultato che questo organo entra in rapporto diretto con l'abbozzo della ghiandola tiroidea in embrioni di 25-30 mm. Nel momento in cui si stabilisce il rapporto, la ghiandola tiroidea ha la caratteristica struttura embrionale a cordoni epiteliali, separati da connettivo con ampi vasi capillari, mentre il corpo ultimobranchiale, che non presenta tracce

di differenziamento, consta di una massa di cellule epiteliali stipate le une contro le altre intorno ad una piccola cavità centrale, priva di vasi, ed avvolta da un involucro di tessuto connettivo con cellule e fibre orientate concentricamente. Però, ad un attento esame, si può osservare che in alcuni punti l'involucro connettivale è in intimo contatto con i vasi sanguiferi dell'abbozzo tiroideo e precisamente in questi punti, esso emana delle gittate verso l'interno della massa epiteliale.

In uno stadio di poco più avanzato, la barriera connettivale è in buona parte scomparsa ed il materiale epiteliale, compenetrato da vasi e da connettivo, è risolto in cordoni identici a quelli tiroidei, ma orientati altrimenti.

Questo reperto è particolarmente notevole, perchè l'assimilazione del corpo ultimobranchiale alla tiroide non è un fatto generale per tutti i vertebrati, e neppure per tutti i mammiferi. Quando l'organo non assume intimo rapporto con la ghiandola tiroidea, o regredisce, o prende una struttura notevolmente differente da quella della tiroide.

c) *Adenoipofisi*. — Nel seguire lo sviluppo del lobo anteriore dell'ipofisi dell'uomo [8], ho notato che fino allo stadio di 20 mm. di lunghezza C R la vescicola ipofisaria presenta la parete formata da una lamina epiteliale compatta, senza traccia di differenziamento istologico. I primi cordoni compaiono in un embrione di 28 mm., nel quale la vescicola ha assunto la forma di una scodella a doppia parete, la cui cavità è divisa da un setto mediano in due

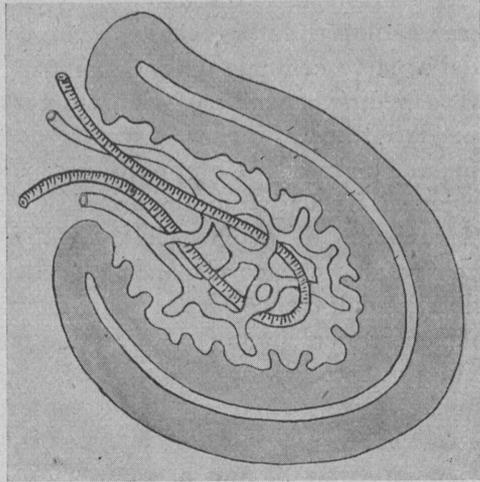


Fig. 5. — Schema di una sezione paramediana dell'abbozzo dell'adenoipofisi di un embrione umano di 28 mm. C R., per dimostrare i vasi dell'ansa vasculoconnettivale del recesso ipofisario e l'inizio della proliferazione dei cordoni epiteliali verso detti vasi. L'arteria è tratteggiata.

recessi simmetrici. Ciascun recesso è riempito da tessuto connettivo riccamente vascolarizzato. I primi cordoni epiteliali proliferano appunto verso questo connettivo, ricco di vasi, che, secondo recenti osservazioni del mio assistente Fumagalli [9], rappresenta l'abbozzo di quelli che il Fuchs denominò *fascicoli laterali* e che si dovrebbero indicare, più appropriatamente, come *anse vascolo-connettivali dell'ipofisi* (fig. 5).

Il Fumagalli dimostrò che le anse sono costituite da un'arteriola, che si ripiega senza dar rami, essendo destinata ad irrorare il peduncolo, e da parecchie venule collettrici dei capillari sinusoidi della parte centrale dell'adenoipofisi.

d) *Corticale surrenale*. — Per la corticale surrenale, mi riferisco ai dati ancora inediti, raccolti dalla Preto Parvis su embrioni umani, in gran parte appartenenti alla mia collezione. Per quanto riguarda i primi stadi (embrioni di 7 mm. C R), l'A. ha constatato il rapporto di grande vicinanza tra un ispessimento dell'epitelio celomatico, che corrisponde al primo abbozzo dell'organo, e l'endotelio del tronco della vena cardinale posteriore, confermando il reperto del Luna [10] che in un embrione della stessa lunghezza, ma alquanto più avanzato, almeno nei riguardi del surrene, aveva anche visto penetrare dalla vena cardinale nell'abbozzo corticosurrenale, già meglio circoscritto, un'evaginazione della stessa vena in forma di dito di guanto.

In stadii successivi (embrioni di mm. 11-13,5-15), la Preto vide formarsi nell'abbozzo corticosurrenale una rete di sinusoidi, che raggiunge il suo massimo sviluppo nel momento in cui anche l'abbozzo medesimo, che intanto si è risolto in cordoni epiteliali aderenti ai vasi, relativamente alla mole del corpo, ha raggiunto il massimo sviluppo (embrione di mm. 15). Dopo di questo momento, i sinusoidi si riducono notevolmente.

e) *Abbozzo simpatico-feocromo*. — Fin dal 1912, studiando lo sviluppo delle formazioni cromaffini in *Rana esculenta* [11, a] ho potuto constatare che le prime cellule dell'abbozzo simpatico-feocromo, nelle quali compare la caratteristica reazione feocroma, sono quelle che intimamente aderiscono ai vasi, che già prima della differenziazione delle cellule sono presenti in notevole quantità nel connettivo interposto tra la vena cava posteriore e l'aorta

addominale, confermando l'affermazione del Kohn, che il rapporto tra cellule cromaffini e vasi è molto intimo già nel periodo larvale (risp. fetale).

Questo reperto ricorda singolarmente quello del Pensa, riguardante la genesi delle isole pancreatiche. Il Pensa [12], infatti, dimostrò che la formazione delle isole pancreatiche ha inizio in embrioni bovini di 12,5 mm. di lunghezza con l'apparizione di cellule particolari, « che presentano fin dall'inizio della loro comparsa una speciale tendenza a disporsi ed orientarsi attorno alle lacune vascolari, scavate nello spessore della massa epiteliale, costituente la ghiandola pancreatica », e ricorda come tale rapporto con i vasi fosse già stato rilevato anche dal Giannelli [13] nel pancreas di embrioni di pollo. Nel discutere l'interessante reperto il Pensa così si esprime: « L'essere quelle cellule disposte ed orientate in modo da presentare particolari rapporti con i vasi sanguiferi, fa pensare che la differenziazione si sia compiuta appunto sotto l'influenza di tali rapporti vascolari, influenza che con tutta probabilità deve avere cominciato ad esercitare la propria azione prima ancora che il risultato della differenziazione possa essere rilevabile coi nostri mezzi di indagine, forse anche appena stabilitisi i primi rapporti tra i vasi sanguigni e gli elementi epiteliali dell'abbozzo ».

Continuando in rettili, uccelli e mammiferi lo studio dei primi stadi della formazione dello stesso sistema simpatico-feocromo [11, b], constatavo che il primo accenno di differenziazione del cordone limitante primitivo del simpatico si rende evidente nel luogo in cui i vasi segmentali si dipartono dall'aorta, e potevo anche notare la comparsa di una grande quantità di ampie lacune vascolari, esattamente nella regione in cui si formeranno il plesso celiaco ed il plesso aorticoaddominale.

La Preto Parvis [14], nel corso di una sua indagine sullo sviluppo della vena cava caudale dell'uomo, ha esaminato accuratamente la serie degli embrioni umani della mia raccolta ed ha rilevato che, mentre nello stadio di 13,5 mm. l'abbozzo del tronco del simpatico ha dimensioni assai modeste e la regione dei futuri plessi celiaco e aorticoaddominale è scarsamente vascolarizzata, nello stadio di 15 mm. nella stessa regione, e limitatamente ad essa,

appare un sistema di grandi lacune vascolari, circoscritte dal solo endotelio, collegate a plesso, alimentate da un ramo particolare dell'aorta addominale ed aventi il loro scarico nelle vene cardinali posteriori. Nello stesso embrione il tratto del tronco del simpatico che corre a questo livello ha assunto proporzioni grandissime, il che senza dubbio dipende dal concentrarsi qui del materiale che andrà a costituire i plessi celiaco e aorticoaddominale.

III. - SVILUPPO DELLA FACCIA.

Recentemente [15] ho avuto occasione di studiare un embrione umano anomalo di 44 mm. di lunghezza C R, che presentava anencefalia, labbro leporino, palatoschisi bilaterale. L'interesse del caso consiste in questo, che, mentre il processo frontale ed i processi mascellari sono atrofici in grado elevatissimo, le lamine palatine non sono atrofiche, ma soltanto deviate.

Che le anomalie accennate dovessero essere in relazione con qualche anomalia dell'apparecchio circolatorio era cosa intuitiva. Confesso che mi attendevo anche di trovare un arresto di sviluppo bilaterale delle carotidi interne, data l'esistenza dell'anencefalia. Invece, la ricostruzione grafica dell'apparecchio vascolare della testa mi ha dimostrato che, mentre le arterie carotidi esterne si comportavano in modo normale dai due lati, secondo la previsione, delle arterie carotidi interne era atrofica soltanto quella del lato destro.

Dato questo reperto, si spiega bene il grado avanzato dello sviluppo delle lamine palatine, in confronto della profonda atrofia dei processi frontale e mascellari. Sappiamo infatti che, nei primi periodi dello sviluppo della faccia, le arterie carotidi interne irrorano il processo frontale ed i processi mascellari, mentre le carotidi esterne irrorano la lingua. Successivamente, dopo che si è stabilita l'anastomosi tra l'arteria stapedia, ramo della carotide interna, e l'arteria carotide esterna, l'irrorazione del processo mascellare viene sotto il dominio della carotide esterna. Ciò accade precisamente in quel momento dello sviluppo, nel quale si formano le lamine palatine, perciò queste, nel caso nostro, hanno assunto

uno sviluppo quantitativo normale, ma, non avendo trovato spazio sufficiente fra i processi mascellari atrofici, hanno subito una deviazione dalla loro normale direzione.

Per quanto si riferisce all'atrofia dei processi frontale e mascellari, ci si sarebbe dovuto attendere di trovarla limitata al solo lato destro, corrispondente all'arteria carotide interna atrofica. Si comprende tuttavia agevolmente che tale asimmetria non si sia stabilita, se si tiene conto delle anastomosi tra i vasi dei due lati, che nei primordii dello sviluppo sono di gran lunga più ampie e numerose che negli stadii successivi. Per la presenza di tali anastomosi, il diminuito apporto di sangue, anche se dovuto al mancato sviluppo di un'arteria di un solo lato, si fa sentire uniformemente dai due lati.

*L'INFLUENZA
DELLA VASCO-
LARIZZAZIONE
ECC.*

IV. - MORFOGENESI DELL'APPARECCHIO GASTROINTESTINALE.

La Preto Parvis [16], studiando sotto la direzione del Livini lo sviluppo dell'apparecchio gastroenterico nel ratto, ebbe occasione di fare un rilievo di notevole interesse.

A un certo momento dello sviluppo, un'intensa proliferazione dell'epitelio, che si ispessisce enormemente, e la comparsa in seno all'epitelio stesso di lacune intercellulari, che, aprendosi, porteranno alla formazione di fossette e al ritorno della lamina epiteliale alla disposizione in un solo strato, si manifestano in due tratti ben circoscritti del condotto digerente, e precisamente nel tratto iustapilorico, corrispondente alla futura parte pilorica dello stomaco ed alla parte iniziale del duodeno, e nel tratto iustacecale, corrispondente alla parte terminale del tenue e a quella iniziale del crasso. Orbene, in questi tratti il connettivo periintestinale presenta una vascolarizzazione di eccezionale ricchezza, quale non si osserva in nessun'altra parte del condotto digerente. Esistono qui numerosissimi ed ampî spazi vascolari, alimentati dai rami terminali di due arterie, la celiaca e la mesenterica craniale. Per quanto l'A., con molta prudenza, dichiara che non sa « se sia lecito mettere in relazione causale la più intensa proliferazione dell'epitelio con la ricchezza in vasi dilatati del connettivo peri-

ferico, mentre non si nota un particolare sviluppo dei capillari, nel connettivo immediatamente sottostante all'epitelio », si deve tener presente che la struttura delle pareti della maggior parte dei vasi embrionali è simile a quella dei capillari e che la diffusione degli umori nutritizi attraverso il connettivo embrionale avviene con grande facilità, cosicchè non può esservi dubbio che l'epitelio dei tratti intestinali in questione sia molto meglio nutrito dei rimanenti.

Gomarasca [17], studiando nell'Istituto da me diretto la morfogenesi e l'istogenesi dell'intestino crasso, si fece la convinzione che i vasi sanguiferi esercitano una considerevole influenza tanto sul crescere e sul ramificarsi dei villi transitori di questo tratto del condotto gastroenterico, quanto sulla successiva scomparsa dei villi stessi e sull'appianamento della mucosa.

Durante la fase di accrescimento, la rete vascolare, sottostante all'epitelio, dell'apice dei villi è ricchissima e molto dilatata; quando le sommità dei villi tendono a farsi bifide, una bifidità di gran lunga più accentuata si osserva da parte del groviglio assiale dei vasi sanguiferi.

Nel periodo di appianamento della mucosa, appena due villi vicini sono venuti a contatto per una certa estensione della loro superficie, si vedono propaggini dei loro vasi spingersi l'una verso l'altra e stabilire delle anastomosi, le quali diventano in seguito delle reti tanto dilatate e piene di sangue, da poter essere scambiate con stravasi sanguigni, ed immediatamente al disopra di queste reti vascolari l'epitelio distendersi come una lamina pianeggiante. Già prima altri AA. (Nagy, Patzelt j.) avevano fatto cenno all'importanza morfogenetica dei vasi sanguiferi nello sviluppo dell'apparecchio digerente.

V. - TONSILLE.

In questi ultimi anni, ho fatto eseguire una serie di ricerche sistematiche sulla struttura, sullo sviluppo e particolarmente sull'istofisiologia delle tonsille palatine.

Da queste ricerche è risultato, tra l'altro, che tanto nelle tonsille ipertrofiche, quanto in quelle normali ed anche in quelle ipotro-

fiche, oltre all'infiltrazione di linfociti isolati nell'epitelio superficiale e in quello delle cripte, ha luogo un'infiltrazione massiva a focolai disseminati (Guaragna e Ricci [18], Gomarasca [19]), nella quale il fatto obbiettivo dominante è rappresentato da un'iperplasia localizzata delle papille connettive e particolarmente della rete vascolare in esse contenuta. Sembra anzi che proprio dallo spingersi verso la superficie dell'epitelio delle anse di capillari, accompagnate da elementi connettivi e da linfociti, dipenda lo scompaginamento dello strato basale e degli strati medi dell'epitelio stesso. Io inclino a ritenere che l'iperplasia della rete capillare, nei focolai d'infiltrazione linfocitaria massiva, sia determinata da stimoli locali, appunto per la sua distribuzione a focolai sparsi.

Dalle medesime ricerche di Guaragna e Ricci era risultato che, già dal primo manifestarsi dei segni di involuzione, nelle tonsille palatine si verifica un ispessimento delle pareti dei vasi, che può giungere fino all'obliterazione del lume. Allo Zanzucchi [20] ho affidato lo studio più approfondito di questa particolare questione. È risultato che in quei tratti delle stesse tonsille involute, nei quali il tessuto linfatico non presenta segni evidenti di regressione, le piccole arterie conservano caratteri giovanili fino alla più tarda età, non potendosi considerare come segno di alterazione il notevole spessore delle pareti, dovuto all'abbondanza del tessuto collagene, perchè questo è un carattere proprio delle arteriole tonsillari, già evidente nelle tonsille dei piccoli bambini e in quelle ipertrofiche. Invece, in quelle aree, nelle quali il tessuto linfatico regredisce e scompare, lasciando al suo posto tessuto fibroso, aumenta di molto la quantità delle fibre elastiche anche nelle piccole arterie, tanto nell'intima quanto nella media, e ben presto le fibre elastiche stesse tendono a colliquarsi, mentre di pari passo procede l'ispessimento della parete e la parziale occlusione del lume vasale. È dunque evidente la correlazione tra involuzione del tessuto linfatico e alterazione dei vasi arteriosi.

Per quanto sia difficile stabilire quale dei due fenomeni abbia la precedenza, mi sembra tuttavia molto significativo il fatto che in due soggetti adulti, uno di 23 e l'altro di 57 anni, nei quali l'involuzione delle tonsille non era apprezzabile, nessuna delle arterie,

comprese quelle della capsula e dei setti, presentava quelle modificazioni, che vengono generalmente considerate come senili, mentre queste erano accentuate nelle tonsille in involuzione accidentale di un bambino di sette anni e mezzo.

VI. - OVAIE.

Degne della massima considerazione sono le modificazioni che si manifestano nella parete dei vasi sanguiferi arteriosi delle ovaie, durante il ciclo sessuale. Già parecchi anni or sono, avevo avuto occasione di notarle nella specie bovina [21] e ne ero rimasto colpito in modo tale, da ritenermi autorizzato a parlare di correlazioni vascolari, accanto alle correlazioni ormoniche nel ciclo sessuale femminile. In seguito feci estendere le indagini dai miei allievi Ferroni e Ferri [22] alle ovaie della donna ed i risultati ottenuti, anche se non collimanti in tutti i particolari con quelli desunti dallo studio delle ovaie delle bovine, mi fecero ancor più convinto dell'importanza che i vasi assumono nei complicati processi evolutivi ed involutivi che si svolgono nelle gonadi femminili. Prima di riassumere brevemente le conclusioni degli studi in questione, non sarà inutile dare uno sguardo al complesso delle correlazioni ormoniche, che oggi si ritiene siano in giuoco durante l'attività sessuale, allo scopo di stabilire in qual modo le modificazioni vascolari si ingranino nel ciclo delle correlazioni ormoniche.

L'inizio della pubertà pare debba essere riferito al fatto che, da parte dell'adenoipofisi, aumenta gradatamente la produzione di un ormone gonodotropo A (follicolinizzante) ed ha inizio la produzione di un ormone gonodotropo B (luteinizzante), con l'effetto di stimolare la maturazione del primo dei follicoli oofori che giungerà alla deiscenza, e, nello stesso tempo, di promuovere, da parte dell'ovaia, la produzione di un'ingente quantità di follicolina, la quale indurrà nell'utero le prime modificazioni della mucosa, atte a favorire l'eventuale annidamento dell'ovo fecondato, e nello stesso tempo inibirà la produzione dell'ormone follicolinizzante (cosicchè cesserà la produzione di nuova follicolina) e stimolerà quella dell'ormone luteinizzante da parte dell'adenoipofisi. Infatti, avvenuta la deiscenza del follicolo, si forma ed entra subito in funzione il

corpo luteo, con la produzione di luteina, che, tra l'altro, fa ulteriormente progredire le modificazioni preparatorie dell'utero alla gravidanza. Se la fecondazione ha avuto luogo ed il prodotto del concepimento si impianta nella mucosa uterina, comincia da parte di quest'ultima la produzione di scarso prolan A e di abbondante prolan B, il quale ultimo si sostituisce all'ormone luteinizzante ipofisario, che cessa di prodursi col venir meno della formazione di follicolina nelle ovaie, per mantenere l'attività del corpo luteo. A gravidanza inoltrata, pare che la decidua uterina cessi di produrre prolan e produca invece follicolina, che sensibilizza l'utero all'azione della ossitocina, prodotta dalla neuroipofisi e destinata a provocare le contrazioni dell'utero e ad agire sulle mammelle. Se la fecondazione non ha avuto luogo, la produzione di ormone luteinizzante da parte dell'adenoipofisi si riduce senza compenso e, per conseguenza, anche il corpo luteo cessa ben presto di funzionare e regredisce; la mucosa uterina si riporta rapidamente, con la mestruazione, allo stato di relativo riposo, mentre l'ipofisi, cessata l'influenza inibitrice della follicolina, riprende a produrre ormone gonodotropo follicolinizzante e determina per il tramite di questo la maturazione di un nuovo follicolo e l'inizio di un nuovo ciclo. Dal punto di vista morfologico, le modificazioni preparatorie dell'utero, in ultima analisi, si riducono all'effetto di uno stato congestizio di tutta la sfera genitale. Secondo le mie osservazioni sul ciclo sessuale delle bovine, la maturazione del follicolo ooforo, che decorre parallelamente alle modificazioni dell'utero, dipende anch'essa dallo stato congestizio di tutto l'apparecchio genitale. Infatti, questo stato viene risentito in modo più accentuato dall'ovaio, per la presenza all'ilo di una specie di organo erettile - il bulbo ovarico del Rouget - il quale agisce come un moltiplicatore delle variazioni circolatorie. Anche la rapidissima formazione del corpo luteo trova una condizione favorevole nello stato congestizio, che persiste per tutta la durata della gravidanza, se l'ovulo viene fecondato e si impianta nell'utero. Ma, se la fecondazione non ha luogo, la congestione uterina persiste soltanto per qualche giorno, poi rapidamente declina. A questo declino corrisponde una specie di svuotamento di sangue da parte dell'ovaio. Allora le pareti dei vasi del corpo luteo subiscono un grandissimo aumento dello spes-

sore delle loro pareti ed una grandissima riduzione del lume, simili a quelle che si osservano nei vasi fetali, che cessano di funzionare dopo la nascita. Le cellule luteiniche regrediscono in relazione con il diminuito afflusso di sangue.

Dalle ricerche nelle ovaie di donna è risultato che già in soggetti giovanissimi (14 anni) si trovano delle piccole arterie con focolai

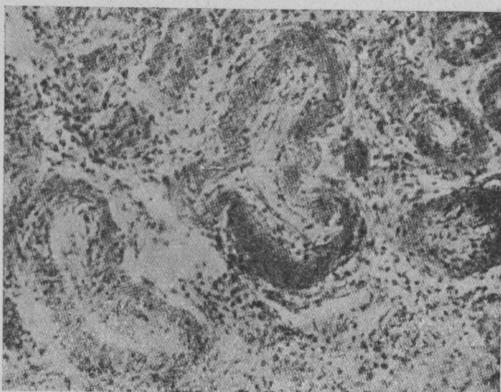


Fig. 6. — Microfotografia, che rappresenta un gruppo di arteriole con degenerazione ialina della loro parete. Queste arteriole sono pertinenti ad un follicolo atresico dell'ovaio di una donna di anni 28, hanno un calibro di circa 0,20 mm. e sono situate nella midollare. (FERRONI e FERRI).

di degenerazione ialina e di infiltrazione grassosa. Le alterazioni compaiono dapprima in arteriole della parte profonda della sostanza corticale ed interessano soltanto alcuni gruppi di vasi, verosimilmente in rapporto con singoli corpi lutei in involuzione, o con singoli corpi atresici; in seguito il processo di alterazione delle pareti delle arterie interessa un numero sempre maggiore di gruppi e si estende, lungo i singoli vasi, verso la midollare

(fig. 6), portando rapidamente alla obliterazione del lume. Già in giovanette di 17 anni si incontrano delle arterie quasi completamente obbliterate ed altre con iperplasia e colliquazione delle fibre elastiche e vastissime aree di degenerazione ialina. Molto prima della menopausa, intorno ai corpi albicanti, si vedono interi gruppi di arterie totalmente obbliterate.

In fondo si tratta dello stesso processo, che io avevo osservato nelle bovine, con una differenza di localizzazione. Nelle bovine, infatti, l'alterazione dei vasi si osserva anche, e principalmente, nell'interno dei corpi lutei; nella donna principalmente all'esterno dei corpi lutei e dei corpi atresici.

Ma anche per la donna la causa delle alterazioni vasali deve ricercarsi, con molta probabilità di essere nel vero, negli squilibri di pressione, cui sono soggetti i vasi ovarici. È poi molto verosimile che, quando il processo obliterativo ha invaso un grande numero di arterie e soprattutto si è esteso a quelle della midollare, abbia per conseguenza un'insufficienza vascolare globale dell'ovaio, tale da non consentire la maturazione di nuovi follicoli, diventando uno dei fattori importanti, se non l'unico, dello stabilirsi della menopausa.

*L'INFLUENZA
DELLA VASCO-
LARIZZAZIONE
ECC.*

DISCUSSIONE DEI REPERTI

Passando ora ad un tentativo di interpretazione dei dati fin qui esposti, comincerò da quelli che parlano in modo più chiaro per un'influenza tale della vascolarizzazione, da permettere di considerare quest'ultima come fattore di realizzazione per il differenziamento di alcuni tessuti e di alcuni organi.

In tale gruppo possiamo senz'altro annoverare i processi di ossificazione e di condricificazione. Le cellule da cui si formano il tessuto osseo ed il tessuto cartilagineo sono elementi mesenchimali, dotati di potenzialità multiple, essendo capaci di differenziarsi in elementi connettivi, in osteoblasti, in condroblasti, in cellule muscolari lisce. Esse attuano una di queste potenzialità, quando trovano nell'ambiente determinate condizioni favorevoli. Anche aprioristicamente, si deve ammettere che principalmente due fattori abbiano importanza nel determinare tali condizioni: i vasi sanguiferi, con l'apportare o il non apportare determinate sostanze, e le sollecitazioni meccaniche, in quanto rappresentano uno stimolo diretto sugli elementi in via di differenziamento.

Per quanto riguarda i vasi sanguiferi, le esperienze del Giuliani sono tra le più probative che si possano desiderare, perchè, essendosi con esse ottenuti due risultati diversi, in seguito a due modificazioni diverse del circolo, hanno messo in luce non soltanto una influenza generica del circolo stesso sui processi studiati, ma una influenza specifica, intimamente legata al tipo di modificazione.

Tra i dati desunti dallo studio degli organi endocrini a cordoni epiteliali, i più suggestivi sono quelli riguardanti le paratiroidi dei

bovini. In questo caso l'organo definitivo è preceduto, nella sua sede e per un'estensione esattamente corrispondente, da una rete circoscritta di capillari sanguiferi, il che è quanto dire che, cronologicamente, prima si forma la rete vasale dell'organo endocrino e poi si differenziano i cordoni epiteliali. Questo fatto è di per sè notevole, ma non basterebbe, da solo, a provare in modo sicuro l'influenza morfogenetica della rete vascolare sull'epitelio indifferente della tasca branchiale, se non si constatasse ancora che della considerevole massa epiteliale della tasca medesima, soltanto ed esclusivamente il tratto limitato, che viene in contatto con la rete capillare preformata, prolifera in forma di cordoni paratiroidi, mentre la rimanente parte, che per lungo tempo resta in continuità diretta, senza interposizione di alcuna barriera connettiva, con la paratiroide, si differenzia in parenchima timico (fig. 4).

È persino probabile che anche la formazione dei timociti epiteliali, che compongono per intero l'abbozzo timico appena formatosi, stia in relazione con la vascolarizzazione dell'ambiente, piuttosto scarsa; infatti, la forma rotonda e la piccolezza dei timociti è favorevole per la nutrizione con un afflusso non abbondante di materiali nutritivi, il che permette di supporre che rappresenti un adattamento alle non buonissime condizioni di circolo.

Ho accennato che un reperto simile a quello riguardante il modo di insorgere delle paratiroidi dei bovini non è stato rilevato nello studio dello sviluppo delle paratiroidi dell'uomo e di altri mammiferi. Può darsi che ciò dipenda dal trattarsi di uno stadio molto fugace e pertanto molto difficile da cogliere in atto; ma è più probabile che nella maggior parte dei mammiferi lo sviluppo dei capillari e dei cordoni epiteliali paratiroidi sia contemporaneo ed avvenga in modo che la rete vascolare si sviluppi non in vicinanza dell'epitelio indifferenziato della tasca branchiale, ma nell'interno di esso. Se è così, bisogna stabilire se si tratta di un processo di intercrescenza o della penetrazione di capillari, che scompongono la massa epiteliale compatta in cordoni.

Il processo di intercrescenza è quello che, secondo Lewis [23], porta alla formazione dei sinusoidi e consiste nel fatto che tuboli o trabecole epiteliali di un organo, proliferando a contatto di larghi vasi embrionali con pareti esclusivamente endoteliali, penetrano

verso il lume dei vasi stessi e lo suddividono, spingendo innanzi a sè l'endotelio; d'altra parte il vaso spinge i suoi rami a circondare i tuboli o i cordoni. Per questa ragione i sinusoidi sono o puramente venosi, o puramente arteriosi e tra di essi e l'epitelio manca completamente il tessuto connettivo. In modo tipico questo processo sembra essere in giuoco nello sviluppo del fegato.

I capillari si formano altrimenti, per proliferazioni di arterie e di vene, che si spingono le une verso le altre e si anastomizzano, stabilendo una connessione arterovenosa.

Per il caso delle paratiroidi, che ora ci interessa, si può senz'altro affermare che non si tratta di un processo di intercrescenza, perchè la rete vascolare è fin dal principio una rete capillare vera, in quanto è intercalata tra arterie e vene. Così stando le cose la differenza rispetto ai bovini, negli altri mammiferi, consiste soltanto nel tempo e nella sede della formazione della rete dei vasi; infatti, alla rete stessa rimane sempre l'ufficio di dare la spinta al differenziamento del componente epiteliale.

Una circolazione veramente sinusoide, come quella del fegato, sembra si stabilisca nelle prime fasi dello sviluppo della corticale surrenale, stando ai dati del Luna e della Preto Parvis. In questo caso non si può parlare di un'influenza morfogenetica esercitata dai vasi sull'epitelio, ma al più di un'influenza reciproca dell'epitelio sui vasi e dei vasi sull'epitelio.

La compenetrazione dell'epitelio indifferenziato da parte di vasi capillari è anche un fattore del differenziamento della ghiandola tiroidea, che, nella forma embrionale, è tipicamente costituita da cordoni epiteliali solidi. Anche quando, come si verifica nei bovini, il corpo ultimobranchiale viene assimilato alla tiroide, l'orientamento del materiale epiteliale in cordoni e il differenziamento delle cellule di quell'organo sembrano essere determinati dalla invasione dei capillari tiroidei. A provarlo sta il fatto che il differenziamento procede di pari passo con la scomparsa della barriera connettivale, che appunto separava il corpo ultimobranchiale dai capillari tiroidei e principalmente il fatto che l'assimilazione alla tiroide non si stabilisce in quegli animali, nei quali il corpo ultimobranchiale non viene in diretto rapporto con il parenchima e con i capillari della ghiandola tiroidea.

Nella tiroide l'influenza della circolazione si manifesta anche in una forma più generica, in quanto le parti che si evolvono in un ambiente più vascolarizzato (lobi) procedono regolarmente nel loro sviluppo, mentre quella che si evolve in ambiente meno vascolarizzato (istmo) resta indietro, o anche regredisce.

L'adenopofisi, almeno per quanto riguarda quei cordoni epiteliali che, nell'uomo, proliferano verso i recessi della vescicola ipofisaria, contenenti le anse vascoloconnettivali, si comporta durante il suo sviluppo in una maniera simile a quella riscontrata per le paratiroidi dei bovini, anche se la rete vascolare verso cui si dirigono i cordoni epiteliali non è costituita da capillari veri e propri, ma soltanto da vene, e in un secondo tempo potrà, forse, essere compenetrata dai cordoni epiteliali per un processo di intercrescenza. Per gli abbozzi simpaticofeocromi, l'influenza organizzatrice dei vasi sanguiferi si manifesta in due modi: 1° in quanto gli elementi migranti dalla cresta gangliare e dal nevrasse sembrano attratti verso aree particolarmente vascolarizzate, nelle quali avviene anche un differenziamento degli elementi mesenchimali locali; 2° in quanto la reazione cromaffine compare in quelle cellule, che sono in più intimo contatto con l'endotelio dei capillari sanguiferi, analogamente a questo il Pensa ha rilevato per il differenziamento delle cellule insulari del pancreas.

Nei casi che abbiamo fin qui considerato, eccezion fatta per quello della corticosurrenale, il comportamento dei vasi può essere invocato tra i fattori di realizzazione di una determinata disposizione anatomica, i cui fattori di determinazione sono insiti nelle cellule, non ancora morfologicamente differenziate, del futuro parenchima. Invece, nel caso dello sviluppo dei processi della faccia, il modo di comportarsi dei vasi può essere invocato soltanto come un fattore dell'accrescimento, poichè esso dimostra semplicemente che una parte del corpo ha la possibilità di crescere più o meno in stretta relazione con la quantità di sangue che riceve.

Lo stesso si può dire anche per quanto riguarda la constatazione che, nello sviluppo dell'apparecchio digerente, ispessimento e differenziamento dell'epitelio, rigoglioso accrescimento e suddivisione dei villi si manifestano più precocemente nei tratti meglio nutriti.

Forse alquanto diversa è l'interpretazione che si può dare del modo di comportarsi dei vasi durante la scomparsa dei villi e l'appiannamento della mucosa del crasso; qui verosimilmente ci troviamo di fronte ad un parallelismo di adattamento dei vasi da una parte, dei tessuti dall'altra alle particolari condizioni meccaniche, che si stanno determinando nell'organo, quale, ad esempio, la grande distensione, dovuta all'accumulo di meconio.

Anche durante l'evoluzione delle tonsille, i vasi, che, proliferando, trascinano con sé elementi connettivi e linfociti e determinano la formazione dei focolai di compenetrazione linfoepiteliale massiva, sembra abbiano un'importanza più formale che causale, dovendo probabilmente ricercarsi la causa del processo globale in stimoli di natura chimica o batterica, che agiscono localmente.

Veramente notevole è invece il repertorio di alterazioni del tipo di quelle che vengono considerate « senili » nelle pareti delle arterie di organi soggetti ad involuzione fisiologica (tessuto linfatico, corpi lutei, follicoli ovarici atresici), in modo assolutamente indipendente dall'età del soggetto.

Naturalmente non è facile stabilire, soltanto in base alla osservazione diretta, se il processo involutivo dei vasi preceda, segua o semplicemente accompagni quello del parenchima. Nel caso speciale dei corpi lutei e dei corpi atresici, si può supporre con qualche fondamento che una medesima causa, e precisamente una grande diminuzione di afflusso di sangue, a sua volta dipendente da influenze ormoniche, agisca contemporaneamente sui tessuti, che passerebbero in involuzione per diminuito afflusso di sostanze nutritive, e sui vasi, che tenderebbero ad obliterarsi, perchè in essi diminuisce la pressione. La modificazione dei vasi renderebbe poi permanente l'ischemia, dovuta inizialmente all'influenza ormonica. Ed è anche ovvio che, quando una grande quantità di vasi, pertinente a parecchi follicoli oofori, è andata incontro ai fenomeni regressivi, tutto l'apparecchio vascolare dell'ovaio diventi insufficiente, causando l'atrofia generale dell'organo.

Anche se ulteriori studi potranno modificare questa interpretazione, mi pare importante l'aver stabilito che, almeno nei casi presi in considerazione, il processo involutivo fisiologico ci si presenta come un processo di senescenza precoce, cui un organo o una parte

di un organo soggiace, insieme con tutto l'apparato vascolare di sua pertinenza, in modo assolutamente indipendente dall'età, tanto da potersi affermare che, come è già dimostrato per le cellule, esiste, anche per gli organi, una senilità indipendente da quella dell'intero organismo.

CONCLUSIONE.

Risulta, dunque, della considerazione dei reperti che ho brevemente illustrati, come esista una relazione tra lo sviluppo e l'involutione di alcuni organi e il comportamento dei relativi vasi sanguiferi. La natura di questa relazione varia, anche per organi molto affini. Vi sono casi, in cui le condizioni circolatorie sembrano rappresentare un fattore di realizzazione, per il quale, in masse cellulari ancora indifferenziate, si rende manifesta l'influenza dei fattori determinanti insiti nelle cellule stesse. Ciò risulta con grande chiarezza per la genesi dei tessuti cartilagineo ed osseo, in relazione e rispettivamente con l'ischemia e con la stasi venosa dell'ambiente, e anche per il differenziamento delle paratiroidi dei bovini, del corpo ultimobranchiale degli stessi bovini, che si assimila alla ghiandola tiroidea, dell'adenoipofisi dell'uomo (almeno in parte) e degli abbozzi simpaticofeocromi. Sebbene meno chiaramente, risulta anche per le paratiroidi dell'uomo e di altri mammiferi e per la ghiandola tiroidea.

Ma per la corticosurrenale, che è pure una ghiandola endocrina a cordoni epiteliali, si verifica piuttosto, come per il fegato, l'inverso, cioè l'influenza del parenchima sui vasi, oppure un'influenza reciproca.

In altri casi la disposizione dell'apparecchio vascolare ci si palesa soltanto come fattore dell'accrescimento e non del differenziamento. Tali quelli che riguardano lo sviluppo del tubo digerente e quello della faccia.

In alcuni organi sembra che vasi e tessuti, più che influenzarsi reciprocamente, soggiacciano insieme all'influenza di fattori estrinseci meccanici, chimici, o di altra natura. Ciò avverrebbe nel crasso, durante l'appianamento della mucosa e nelle tonsille, quando si formano i focolai di compenetrazione linfoepiteliale massiva.

Ciò avverrebbe anche nei casi considerati di involuzione fisiologica di organi (tonsille, corpi, lutei, follicoli atresici), accompagnata da alterazioni senili precoci dei vasi corrispondenti.

Questi ultimi casi hanno un particolare interesse, perchè dimostrano come, indipendentemente dalla senescenza dell'organismo intero, si possa parlare di una senescenza precoce fisiologica, limitata a singoli organi o parti di organi, ed interessante anche il relativo apparecchio vascolare.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

- [1] BRUNI A. C., *Sullo sviluppo dei corpi vertebrali e delle loro articolazioni negli Annioti*. « Arch. f. Entw.-mech. der Organismen », 1911, Bd. 32, pag. 89.
- [2] ANNOVAZZI G., *Produzione sperimentale di osso mediante iniezione di un sale di calcio*. « Arch. Ital. di Chir. », 1929, V. 23, pag. 537.
- [3 a] GIULIANI G. M., *L'influenza della vascolarizzazione nell'osteogenesi connettivale e nella formazione di cartilagine (condrogenesi)*. Ibid. 1934, V. 38, pag. 645; b) *Condrogenesi ed osteogenesi provocate sperimentalmente nei reni del Coniglio*. « Anat. Anz. », 1935, Bd. 79, pag. 401.
- [4] SACERDOTI e FRATTIN *Sulla produzione eteroplastica dell'osso*. « Giorn. della R. Acc. di Med. di Torino », 1901, Anno 64°, S. 4, V. 7, pag. 825.
- [5 a] BRUNI A. C., *Rapporti tra vasi ed entoderma nello sviluppo delle paratiroidi*. « Boll. Soc. It. di Biol. sper. », 1936, V. 11, pag. 399.; b) *Ricerche sul timo*. « Mem. R. Acc. delle Sc. dell'Istituto di Bologna », 1935-36. S. 9, T. 3, pag. 185; 1936-37, S. 9, T. 4, pag. 39.
- [6] ANDERSON E. L., *The Development of the pharyngeal derivata in the calf (Bos taurus)*. « Anat. Rec. », 1922-23, V. 24, pag. 25.
- [7] PLANCHER C. A., *Sui rapporti tra corpo ultimobranchiale e tiroide nell'uomo e in alcuni altri mammiferi*. « Monit. zool. Ital. », Anno 45°, 1934, pag. 52.
- [8] BRUNI A. C., *Sullo sviluppo della porzione ghiandolare dell'ipofisi nell'uomo*. « Arch. Ital. di Anat. e di Embriol. », 1916, V. 15, pag. 129.
- [9] FUMAGALLI Z., *La vascolarizzazione dell'ipofisi umana*. « Zeitsch. f. Anat. u. Entw. », 1941, Bd. 3, pag. 266.
- [10] LUNA E., *Lo sviluppo della circolazione sinuoidale nelle ghiandole surrenali dell'uomo*. « Intern. Monatsch. f. Anat. u. Physiol. », 1910, Bd. 27, pag. 52.
- [11 a] BRUNI A. C., *Sullo sviluppo delle formazioni cromaffini in Rana esculenta, Linn.* « Anat. Anz. », 1912, Bd. 42, pag. 153; b) *Appunti sullo sviluppo del sistema nervoso simpatico negli Annioti*. « Arch. per le Sc. med. », 1916-17, V. 40, n. 9.
- [12] PENZA A., *Lo sviluppo del pancreas e delle vie biliari extraepatiche in « Bos taurus »*. « Arch. Ital. di Anat. e di Embriol. », 1914-15, V. 13, pag. 401.
- [13] GIANNELLI L., *Contributo allo studio dello sviluppo del pancreas negli uccelli, 1909*, Ibid., V. 7, pag. 533.

- [14] PRETO PARVIS, V., *Il trapasso dal sistema delle vene cardinali posteriori a quello della vena cava inferiore nell'embrione umano.* « Atti Acc. med. Lombarda », Anno 3, n. 9, 1941-XX. (Il lavoro in esteso è in corso di stampa in « Arch. Ital. di Anat. e di Embriol. »).
- [15] BRUNI A. C., *Nota sul comportamento delle arterie carotidi in un feto anencefalo con labbro leporino e palatoschisi bilaterale.* « Monit. zool. Ital. », 1940, V. 51, pag. 228.
- [16] PRETO V., *Sul significato della presenza di vacuoli intercellulari nell'epitelio durante lo sviluppo dello stomaco e dell'intestino.* « Arch. Ital. di Anat. e di Embriol. », 1937, V. 38, pag. 78.
- [17] GOMARASCA P., *Contributo alla conoscenza dell'istogenesi della mucosa dell'intestino crasso.* *Ibid.*, 1941, V. 45, pag. 155.
- [18] GUARAGNA C.; RICCI F., *Osservazioni sulla anatomia microscopica e sulla istofisiologia delle tonsille palatine.* « Arch. Ital. di Otol. Rinol. e Laringol. », 1940-XVIII, V. 52.
- [19] GOMARASCA P., *Note sulla istogenesi delle tonsille palatine.* « Boll. Soc. Ital. di Biol. sper. », 1940-XVIII, V. 15, pag. 840. (Il lavoro in esteso è in corso di stampa in « Arch. Ital. di Otol. Rinol. e Laringol. »).
- [20] ZANZUCCHI G., *Osservazioni istologiche sui vasi sanguiferi, sui noduli linfatici e sulle eventuali inclusioni di tessuto cartilagineo ed osseo nelle tonsille palatine in rapporto con le età della vita.* « Arch. Ital. di Otol. Rinol. e Laringol. », 1940-XVIII, V. 52, f. 9.
- [21 a] BRUNI A. C., *Correlazioni ormoniche e correlazioni vascolari nel ciclo sessuale femminile.* « Giorn. di Biol. e Med. sper. », 1925, V. 2, pag. 3; b) *Le basi anatomiche delle correlazioni ovariche.* Nel volume « La funzione endocrina delle ghiandole sessuali », edito a cura dell'Istituto Sieroterapico Milanese, 1925; c) *Osservazioni e considerazioni sui vasi del corpo luteo di Bos taurus.* « Arch. Ital. di Anat. e di Embriol. », 1926, V. 22, pag. 586.
- [22] FERRONI C.; FERRI F., *Alterazioni delle arterie delle ovaie in rapporto con l'età.* *Ibid.*, 1939, V. 41, pag. 411.
- [23] LEWIS T. F.; *The question of Sinusoids.* « Anat. Anz. », 1904, Bd. 25, pag. 261.

RIASSUNTO

Da studi personali e di suoi collaboratori sul comportamento dei vasi sanguiferi durante i processi di ossificazione e di condriificazione, durante lo sviluppo di organi endocrini a cordoni e del tubo gastroenterico, durante la formazione e l'accrescimento della faccia, durante l'evoluzione delle tonsille e durante l'involutione delle stesse tonsille e delle ovaie, l'A. deduce che le condizioni circolatorie e la disposizione dei vasi a volte esercitano un'influenza realizzatrice sul differenziamento di tessuti e di organi, altre volte subiscono un'analogia influenza da parte degli elementi parenchimali; talora l'influenza appare reciproca, e vi sono dei casi in cui rappresentano solo un fattore di accrescimento. Nei processi involutivi delle tonsille e delle ovaie si osservano costantemente delle modificazioni delle pareti delle arterie, simili a quelle caratteristiche della senilità, anche in soggetti giovanissimi, tanto che si può parlare di *senilità precoce fisiologica*, limitata a singoli organi o parti di organi.

