
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

GUIDO PALLADINI, ELISABETTA RAFFAELLI

Fenomeni infiammatori e rigenerazione nervosa

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 44 (1968), n.6, p. 860–863.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1968_8_44_6_860_0>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Biologia. — *Fenomeni infiammatori e rigenerazione nervosa.*

Nota (*) di GUIDO PALLADINI ed ELISABETTA RAFFAELLI, presentata (**) dal Socio A. STEFANELLI.

RÉSUMÉ. — La présence d'un granulome inflammatoire produit par le talc entre les moignons d'une moelle épinière sectionnée d'un triton ou dans le strict voisinage de le point de section, produit un notable ralentissement de la régénération des fibres nerveuses, qui sont beaucoup moins nombreuses que dans les témoins et qui s'arrêtent à distance du foyer inflammatoire. La régénération de la substance grise est aussi ralentie. Les inhibitions persistent jusqu'à la disparition du granulome. Les Auteurs supposent que le phénomène soit dû à la diffusion, à partir di tissu pathologique, des metabolites tossiques et envisagent la possibilité que le phénomène joue un rôle dans l'empêchement de la régénération du système nerveux central des Mammiférés, ou les processus inflammatoires sont très importants.

È noto come la rigenerazione del sistema nervoso centrale, mentre è assai notevole nelle classi inferiori dei Vertebrati (Teleostei ed Anfibi Urodeli), diviene meno completa negli Anfibi Anuri e nei Rettili, mentre è assente o rarissima negli Uccelli e Mammiferi (Kirsche 1965 [1]).

Molte ipotesi sono state avanzate per spiegare le cause della mancanza di una duratura e vigorosa rigenerazione delle fibre nel sistema nervoso centrale di queste ultime classi, mentre essa avviene vivacemente nel sistema nervoso periferico. L'assenza di cellule neurolemmali, il danno vascolare, la formazione di una barriera cicatriziale glio-connettivale, impenetrabile alle fibre, sono a tutt'oggi ritenuti i principali responsabili del fenomeno.

In un precedente lavoro, condotto nel nostro Istituto (Palladini e Alfei, 1965 [2]), in cui si è tentato di inibire la proliferazione gliale mediante antimitotici, è stato messo in luce che la crescita delle fibre nervose era favorevolmente influenzata dall'uso di queste sostanze, mentre l'attività proliferativa, a livello del punto di sezione, della glia stessa non era affatto modificata. Tale risultato, in apparenza paradossale, venne attribuito all'assenza di fenomeni infiammatori dei monconi, dovuta all'agranulocitosi prodotta negli animali dalle sostanze somministrate.

Si è ritenuto pertanto interessante verificare il fenomeno, studiando l'azione della componente infiammatoria in sistemi nervosi che di norma presentano una vivace attività rigenerativa.

Il materiale scelto è stato il midollo spinale di *Triton cristatus* le cui capacità rigenerative elevatissime sono già state oggetto di indagine da parte di vari AA. (Stefanelli e Capriata 1943 [3], Stefanelli e Cervi 1946 [4], Piatt 1955 [5], Butler e Ward 1967 [6]) e le cui modalità sono pertanto ben note.

(*) Lavoro eseguito presso il Centro di Neuroembriologia del C.N.R. dell'Istituto di Anatomia Comparata «G. B. Grassi» dell'Università di Roma.

(**) Nella seduta dell'8 giugno 1968.

Sostanzialmente, come descritto da Stefanelli e Capriata 1943 [3] e confermato da Butler e Ward 1967 [6], si ha formazione tra i monconi, che possono essere distanti anche alcuni mm, di un connettivo mesenchimale, mentre le estremità dei monconi stessi si chiudono e si dilatano ad ampolle (*ampolle apicali*) per opera di cellule a provenienza ependimale; le ampolle si ricongiungono e si fondono mentre la proliferazione delle cellule nervose ependimali riforma (contrariamente a quanto affermato da Piatt 1955 [5]) la sostanza grigia, in modo più o meno completo; Un'abbondante proliferazione assonale ricostituisce infine le vie interrotte.

46 tritoni raccolti nella campagna di Roma sono stati operati di asportazione di un tratto di 3-4 mm di midollo spinale toracico e nel tratto fra i monconi sono state inserite quantità sufficienti a riempire il vacuo di talco, quarzo polverizzato o adiuvante di Freund (DIFCO).

Altri animali sono stati invece operati di interruzione del midollo a livello sacrale e contemporaneamente è stata prodotta una tasca granulomatosa con talco: *a*) a livello della cute addominale; *b*) a livello delle docce laterovertebrali della vertebra immediatamente craniale.

Con analoga tecnica sperimentale sono stati allestiti, per tutte le modalità di intervento suindicate, i relativi controlli, senza alcuna sostanza granulomatosa.

Gli esemplari, sacrificati a tempi scalari, erano fissati in Bouin e colorati sec. Mallory, Ellerman, PTH e con impregnazioni argentiche sec. Glees e Fitzgerald.

Delle tre sostanze impiegate per favorire l'instaurarsi di un processo granulomatoso, la più efficiente in questi animali è risultata il talco, che ha anche il vantaggio per la sua bassa durezza di consentire un agevole sezionamento dei frammenti. Al contrario di quanto osservato nel Mammifero, almeno nelle nostre condizioni sperimentali, l'adiuvante di Freund non ha alcuna azione produttiva infiammatoria.

Sintetizzando, si è osservato che fino al periodo di 2 settimane fra i monconi degli animali trattati (6 casi) si interpone un ricco tessuto granulomatoso cellulare, con modesta quota fibrillare; il materiale estraneo è presente in quantitativi variabili e non vi è rapporto diretto con l'abbondanza e la floridezza del tessuto granulomatoso. Tanto nel controllo come nel trattato, dalle ampolle apicali inizia la proliferazione delle fibre nervose rigenerate, esili e numerose; le differenze fra i due quadri (trattato e controllo) non sembrano significative.

È nel periodo di 3 settimane che le differenze si fanno rimarchevoli a questo proposito; infatti, mentre nel controllo la continuazione fra i due tratti è quasi completamente ristabilita da solidi ponti di fibre nervose, anche se non completamente ordinate, mentre la continuità del tubo nervoso è ristabilita dal saldarsi delle ampolle (Stefanelli e Cervi 1964 [4]) e dal già notevole ispessimento delle sue pareti, nei trattati (3 casi) in cui il materiale estraneo è scarso (e quindi è da escludere una azione meccanica di impedimento) mentre il focolaio granulomatoso è tuttora florido e poco fibrosizzato, le ampolle non si sono saldate e sono ancora relativamente lontane fra loro, la rigenerazione delle fibre è limitata di molto e le fibre stesse si arrestano a notevole distanza dal focolaio granulomatoso assumendo un aspetto scompaginato e spesso ricorrente (cfr. Tavola I, figg. 3 e 4).

Tale fenomeno si manifesta anche se il materiale patologico è separato dal focolaio rigenerativo dalla membrana durale, mantenutasi *in situ* (1 caso cfr. Tavola I, fig. 5).

Negli animali trattati con tasche granulomatose a distanza, i 3 casi che avevano la tasca nel sottocutaneo addominale non presentavano alcuna differenza con i controlli. Al contrario, i 3 casi operati di tasca granulomatosa all'altezza delle docce paravertebrali presentano un quadro inibitorio molto simile a quello suddescritto; l'inibizione è tanto più marcata quanto più prossimi sono i due focolai, infiammatorio e rigenerativo.

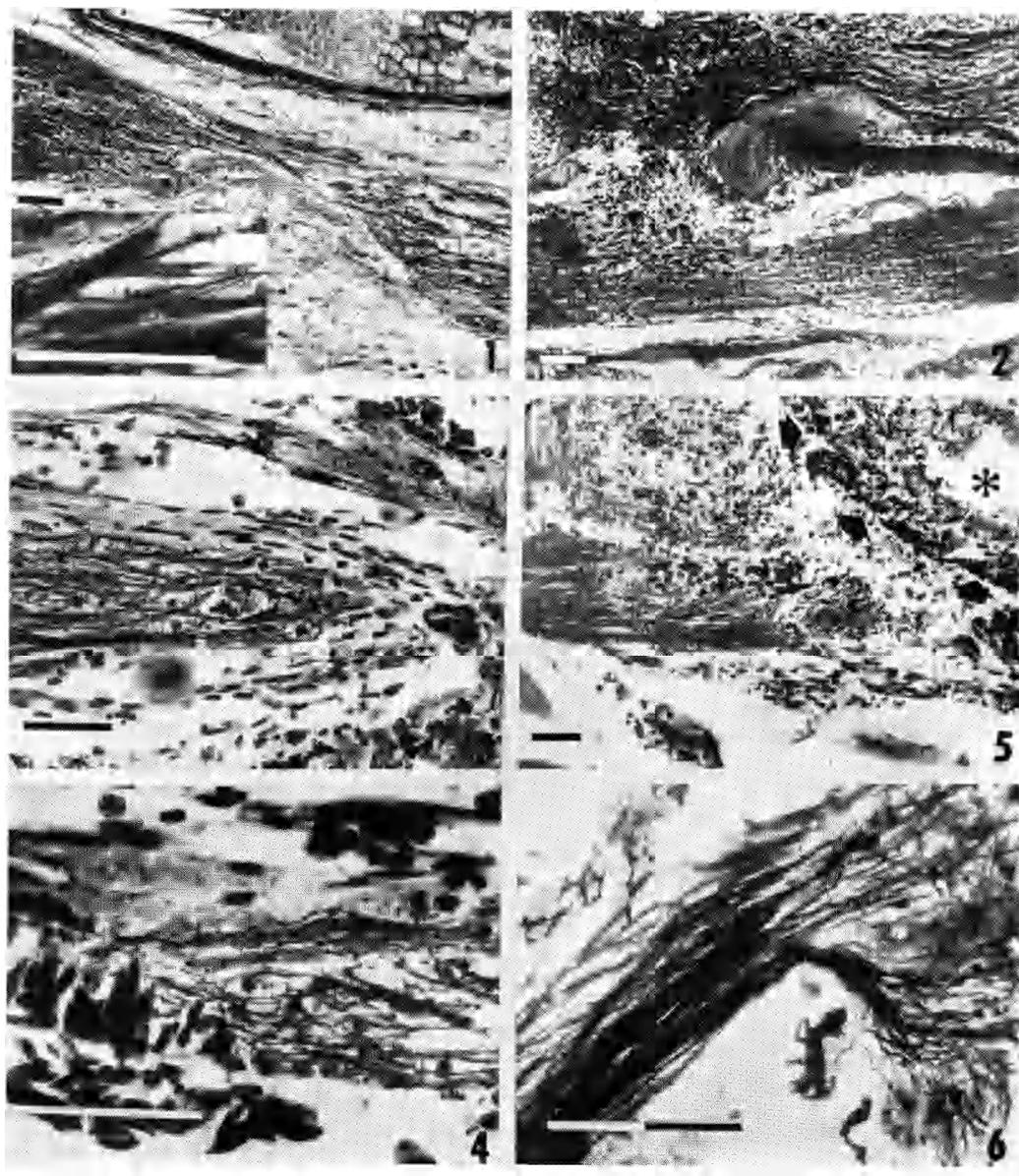
È solo con la scomparsa del tessuto granulomatoso (*45 giorni*) che la rigenerazione midollare riprende e si completa come nei controlli.

I risultati di questa prima serie di esperienze permettono fin d'ora alcune considerazioni. Appare evidente come la presenza di un focolaio infiammatorio attivo produca una inibizione dei normali fenomeni rigenerativi di un midollo, *per se* in grado di ricostituirsi completamente; questi fenomeni inibitori, la cui dipendenza dal fenomeno infiammatorio è svelata dal fatto che compaiono e scompaiono con esso, si attuano anche quando il granuloma non è ad immediato contatto col focolaio rigenerativo; è giustificato quindi ammettere l'ipotesi che sostanze diffuse dal focolaio granulomatoso siano responsabili dell'azione inibitoria a distanza, sui fenomeni rigenerativi midollari. È noto, infatti, come i focolai infiammatori siano sede di attivissimi processi biochimici che sono insieme causa e conseguenza del rimaneggiamento di ogni ordine di cui è sede il tessuto colpito (Delaunay e Bazin 1963 [7]). Tale ipotesi si accorda con i risultati ottenuti in precedenza da uno di noi (Palladini e Alfei 1965 [2]) nel Mammifero, in cui è nota la forte attività infiammatoria attorno ai monconi del midollo spinale sezionato, con il trattamento antimittotico di cui era stata constatata la potente azione antileucocitaria.

In conclusione, quindi, dalle nostre ricerche, tuttora in sviluppo, emerge la possibilità che la presenza di tessuto infiammatorio perilesionale provochi per via chimica una inibizione della rigenerazione nervosa centrale in un materiale (Urodelo) in cui il tessuto nervoso ha una capacità intrinseca di rigenerazione di altissimo grado, inibizione che cessa col cessare della formazione infiammatoria stessa.

Tale osservazione potrebbe fornire una spiegazione almeno parziale della mancata rigenerazione centrale nei Mammiferi, tenuto conto della forte attività infiammatoria attorno ai monconi del midollo leso, dovuta anche ai fenomeni necrotici delle estremità di sezione prodotti dalla peculiare vascolarizzazione spinale in questi animali.

Gli AA. ringraziano il Sig. Fulvio Biocca, allievo interno del nostro Istituto, per l'aiuto da lui prestato per l'esecuzione della parte iconografica.



BIBLIOGRAFIA.

- [1] KIRSCH W., « *Ergebn. Anat. Entwickl.* », 38, 143-194 (1965).
[2] PALLADINI G. e ALFEI L. in *Regeneration in animals and related problems*, Elsevier, Amsterdam 1965.
[3] STEFANELLI A. e CAPRIATA A., « *Ric. Morf.* », 20-21, 1-29 (1943).
[4] STEFANELLI A. e CERVI M., « *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* », 22, 756-757 (1946).
[5] PIATT J. in *Regeneration in the central nervous system*, Thomas Springfield, Ill. 1955.
[6] BUTLER E. G. e WARD M. B., « *Devel. Biol.* », 15, 464-486 (1967).
[7] DELAUNAY A. e BAZIN S. in *Histochemistry and Cytochemistry*, Pergamon Press, Oxford 1963.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA I

- Fig. 1. - Midollo di tritone (controllo) dopo 21 giorni dall'intervento. I monconi sono riuniti da ponti di fibre. Non visibili le ampolle apicali. Nell'*inserto*: particolare delle fibre reunienti, ordinate e rettilinee.
- Fig. 2. - Midollo di tritone (controllo) dopo 30 giorni dall'intervento. Quasi completa restituito ad integrum.
- Fig. 3. - Moncone rostrale del midollo in tritone portante vasto granuloma da talco fra i monconi, 21 giorni dall'intervento. Si noti la scarsezza delle fibre ed il loro andamento convoluto.
- Fig. 4. - Particolare a forte ingrandimento delle fibre nel moncone della foto precedente.
- Fig. 5. - Midollo di tritone, portante florido granuloma da talco fra i monconi (a destra, asterisco), 21 giorni dall'intervento. Si noti la scarsezza delle fibre nella zona presso il granuloma ed il loro andamento. Si osservi come il focolo granulomatoso sia separato dal midollo della spia (freccie).
- Fig. 6. - Particolare a forte ingrandimento della precedente, mostrandone l'andamento non rettilineo delle fibre.
Impregnazione argentea sec. Glees. *Il tratto in calce vale 100 micron.*