

# La Clinica

*DIRETTORI:*

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE  
DELLA R. CLINICA MEDICA  
PADOVA

ON. 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

SEGRETARIO DI REDAZIONE  
E. BERNABEO

ANNO QUARTO  
1938

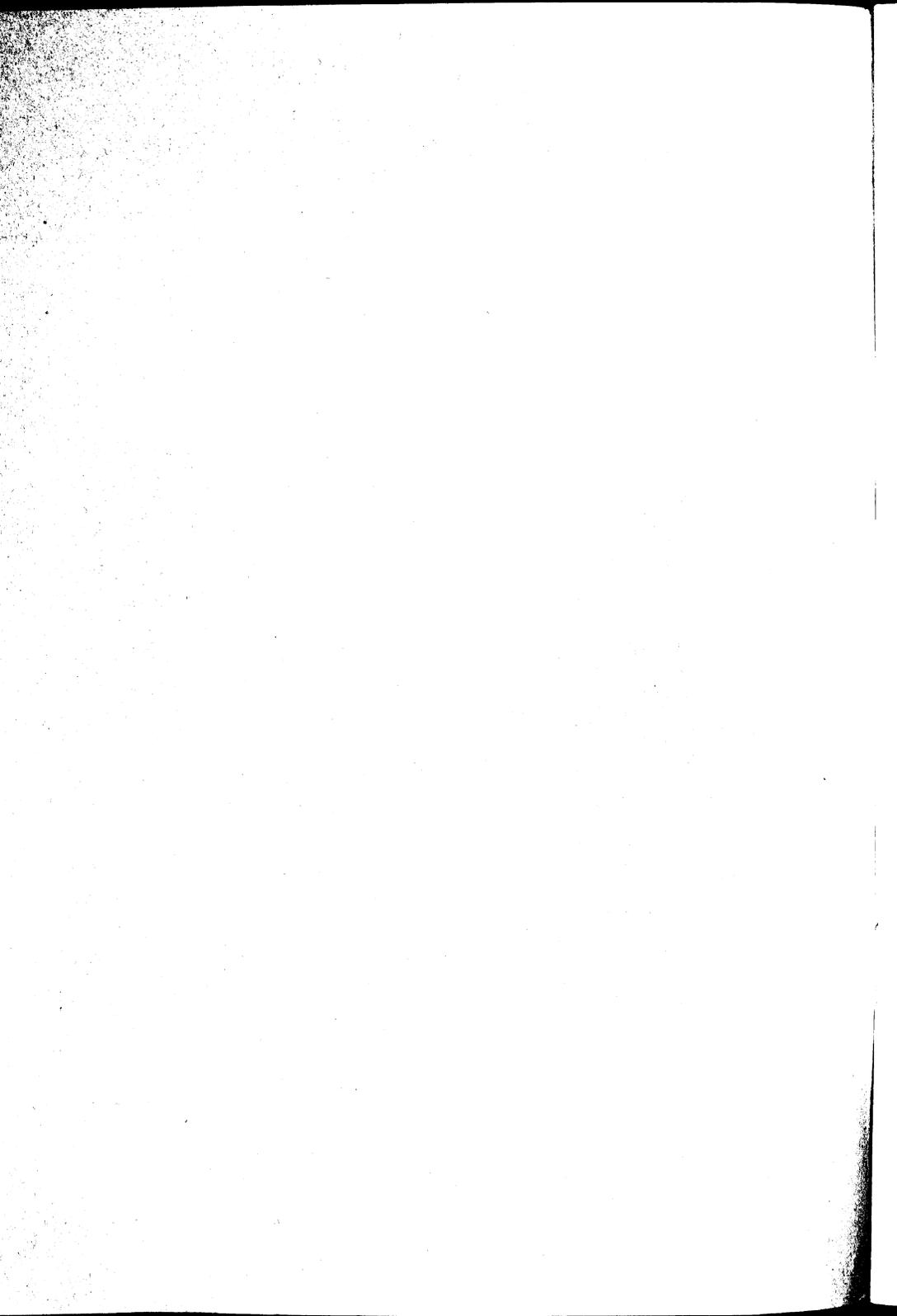
*M. B.*  
*57*  
*27*



L'influenza della resezione gastro-  
duodenale sulla funzionalità pancrea-  
tica negli ulcerosi gastro-duodenali.

PROF. MASSIMILIANO MONTANARI-REGGIANI  
AIUTO E LIBERO DOCENTE

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA







## L'influenza della resezione gastro-duodenale sulla funzionalità pancreatica negli ulcerosi gastro-duodenali.

PROF. MASSIMILIANO MONTANARI-REGGIANI

AIUTO E LIBERO DOCENTE

I moderni progressi della chirurgia addominale, migliorando le conoscenze anatomo-patologiche sul vivente con l'osservazione quotidiana delle alterazioni viscerali, hanno contribuito a dimostrare come varie affezioni chirurgiche addominali, da prima considerate ciascuna a sè, possono invece essere intimamente collegate a lesioni funzionali ed anatomiche di organi vicini o di organi che fanno parte di sistemi lontani. In altre parole al principio localistico sul quale si imperniavano fino a pochi anni or sono la diagnostica e la terapia, si è sostituito oggi il concetto cor-relativistico. Questa nuova concezione della patologia moderna ha assunto in questi ultimi anni grandissima importanza ed ha fatto rilevare fattori dapprima sconosciuti, strettamente legati alla patogenesi, alla diagnosi ed anche alla terapia, di alcune delle più gravi affezioni chirurgiche viscerali. Non mancano nella letteratura, sebbene non numerosi, i contributi di ricerche fisiologiche sperimentali che hanno tentato di stabilire i rapporti fisiopatologici tra i vari organi dell'addome superiore. I risultati di queste ricerche ci hanno dimostrato come l'apparato digerente debba essere considerato non solo come unità anatomica con differenziamento dei suoi vari segmenti in rapporto alle diverse esigenze fisiologiche, ma anche dal lato funzionale

noi siamo oggi tratti a pensare che i vari organi di questo apparato siano così strettamente legati fra di loro, che, in condizioni fisiologiche, la collaborazione fra di essi nelle funzioni alle quali sono adibiti, sia perfettamente armonica. Passando dal campo fisiologico a quello patologico deriva che, data l'intima correlazione di questi organi, è talora assai difficile localizzare e precisare il punto di partenza di un processo morboso, trovandoci qualche volta di fronte ad un complesso di influenze che s'intrecciano e si riflettono a vicenda determinando, nella stessa malattia, una notevole varietà di quadri morbosi. Fra le più importanti correlazioni fisiologiche e patologiche che intercorrono fra i vari organi addominali, ricordiamo quelle tra stomaco, duodeno e pancreas, messe in evidenza dalle ricerche del BOLDYREFF, che più ci interessano nel presente studio. Con queste ultime è stata dimostrata una perfetta sinergia e collaborazione tra questi organi che si verifica per l'alternarsi della funzione della secrezione acida dello stomaco e della secrezione alcalina del duodeno. È ora ben nota infatti l'importanza del reflusso duodenale alcalino attraverso il piloro per neutralizzare l'acidità gastrica, mentre d'altra parte la secrezione acida dello stomaco agisce sia direttamente, sia attraverso la formazione

di secretina che provoca una secrezione pancreatica non soltanto esterna ma anche interna. In altre parole queste ricerche hanno messo in evidenza l'importanza del riflesso cloridrico pancreatico, sia esocrino che insulare, dimostrando in questo modo una perfetta correlazione tra secrezione gastrica, secrezione pancreatica e secrezione duodenale. Sulla base di queste conoscenze fisiologiche, risulta che quando nel campo della patologia digestiva parliamo di ulcera gastrica o duodenale, non dobbiamo arrestarci a questo punto, ma studiare la funzione di altri organi, fegato, milza e soprattutto pancreas che per le loro correlazioni fisiologiche possono partecipare alle lesioni ulcerative dello stomaco e del duodeno. Negli ulcerosi infatti, specie in quelli duodenali, è stato riscontrato un eccesso della secrezione esterna del pancreas, ed anche un iperinsulinismo con ipoglicemia secondaria (PENDE). Che gli ulcerosi gastro-duodenali siano individui ipersecretivi non solo per quanto si riferisce alla secrezione acida ed alla secrezione duodenale, ma anche a quella insulinica, è stato da tempo dimostrato da GALLI, PECCO e POLACCO della Scuola del DONATI, da recenti ricerche della Scuola del PENDE e da recentissime ricerche del COZZUTI. Tutti questi AA., occupandosi della secrezione insulare, rilevabile soprattutto con lo studio della glicemia, hanno osservato in alcuni ulcerosi una ipoglicemia da iperinsulinismo che trova la sua spiegazione nei riflessi gastro-duodeno-insulari e nel vagotonismo. Dalle ricerche di queste Scuole risulta che con una certa frequenza è facile riscontrare nell'ulcera gastro-duodenale alterazioni più o meno accentuate delle funzioni pancreatiche nel senso di un'alterata secrezione sia esterna che interna. Di fronte a questi risultati è logico che il chirurgo debba valutare nella sua giusta portata lo stato di ipoglicemia e di iperinsulinismo o comunque di alte-

razione della funzione pancreatica che accompagna molti ulcerosi, perchè queste condizioni rappresentano un fattore importantissimo della resistenza di un ammalato all'intervento operatorio. Se questi casi non vengono giustamente valutati e se non si praticano delle adatte cure preventive si può assistere allo stabilirsi nel decorso postoperatorio, di uno shock ipoglicemico con tutte le conseguenze che è facile prevedere.

Per ben comprendere l'importanza dei rapporti del tubo digerente in genere e dello stomaco e del duodeno in particolare con la secrezione pancreatica, è bene ricordare, sia pure brevemente, alcune ricerche antiche e recenti, che dimostrano gli stretti legami della funzionalità di questi organi. È nozione ormai acquisita che la secrezione del succo pancreatico si verifica con il passaggio del contenuto gastrico nel duodeno, che specialmente per la presenza di acido cloridrico stimola maggiormente tale secrezione. Ricerche successive di FREUD e SAADI hanno inoltre dimostrato che iniettando una soluzione di acido cloridrico nel duodeno non solo si provoca un aumento della secrezione pancreatica, ma anche un abbassamento della glicemia. Questi risultati oltre ad essere stati confermati da vari studiosi (COEHOLO e OLIVEIRO), sono stati più tardi ripresi da GLEY e HAZARD, ZUNZ e LA BARRE, i quali sono inoltre riusciti a precisare con ricerche sperimentali il meccanismo umorale con il quale la secretina agisce sulla glicemia. Ulteriori ricerche di BOATTINI, LA BARRE e HOUSSA, MARINO e ROMEO, MICHELAZZI, LUCCHI, ecc. hanno successivamente dimostrato che anche con l'introduzione di acido cloridrico per via orale si viene a determinare una ipoglicemia di notevole grado. Questa constatazione ha molta importanza perchè ci permette di concludere che se la formazione di secretina è provocata dall'acido cloridrico, siamo autorizzati a pensare che tut-

te le condizioni che determinano un aumento della secrezione gastrica sono in grado di agire ugualmente sulla glicemia provocando il passaggio in circolo di secretina. Del resto, al PENDE, che fino dal 1932 aveva osservato con relativa frequenza uno stato ipoglicemico in alcuni ulcerosi, non era sfuggita la grande analogia esistente fra la sintomatologia inerente a questa forma morbosa e quella dell'iperinsulinemia e poichè potè osservare che ambedue scompaiono con introduzione di cibo, sospettò l'esistenza di un riflesso legato allo stato irritativo del duodeno, rappresentato dalla lesione ulcerativa. A questo riflesso l'A. ha dato il nome di riflesso duodeno-insulare. Con ricerche sull'uomo, nel quale studiò la glicemia dopo l'introduzione di una sondina nel duodeno, e con ricerche nel cane, nel quale introdusse direttamente nel duodeno un cristallino di acido fenico, egli osservò in entrambi i gruppi di prove una costante ipoglicemia che venne così a comprovare l'esistenza del riflesso duodeno-insulare. Secondo l'A. e secondo recenti ricerche di un suo allievo (DE FLORA), il fenomeno sarebbe di natura riflessa e del tutto indipendente dal riflesso umorale che si realizza attraverso la secretina. Successive ed ancor più recenti ricerche del COZZUTI hanno dimostrato che anche il semplice sondaggio gastrico è sufficiente a provocare abbassamenti della glicemia pressochè analoghi dopo il sondaggio duodenale, tanto che l'A. è portato ad ammettere, accanto al riflesso duodeno-insulare, anche l'esistenza di un riflesso gastro-insulare, per il quale la documentazione sperimentale apparirebbe anche più probativa.

Passando all'interpretazione dell'ipoglicemia provocata dal sondaggio gastrico o duodenale l'A. ritiene che accanto al riflesso nervoso invocato dal PENDE, possa intervenire anche quello umorale, realizzatosi cioè attraverso la secretina. Il COZ-

ZUTI pensa infatti che se la semplice presenza di una sonda nelle prime vie digestive è sufficiente a stimolare la secrezione gastrica in modo più o meno notevole a seconda dello stato di ipocloridria o ipercloridria del soggetto, è logico ammettere che l'acido cloridrico così secreto, formi, giungendo a contatto della mucosa di questo tratto dell'intestino, la secretina, la quale stimola le isole del pancreas determinando ipoglicemia. L'A. è perciò tratto a concludere dalle sue ricerche personali che l'ipoglicemia da stimolazione meccanica dell'esofago, dello stomaco e del duodeno, è probabilmente determinata da riflessi che partono da vari punti stimolati e giungono al pancreas o direttamente (riflessi esofago-insulare, gastro-insulare, duodeno-insulare), o indirettamente attraverso la stimolazione della mucosa gastrica, quanto da un riflesso umorale (acido cloridrico e secretina) che può intervenire per ognuna di queste tre differenti stimolazioni (esofago, stomaco, duodeno).

I risultati delle ricerche fin qui esposte dimostrano chiaramente quanto intimi siano i rapporti tra stomaco, duodeno e pancreas, ma ad illuminare ancor meglio queste reciprocità di funzioni hanno contribuito le ricerche di LA BARRE, DESTREE, DECESPÉDÉS, MULINOS, OKASA, ecc. con le quali è stata dimostrata un'azione eccitante dell'insulina sulla motilità e sulla secrezione gastrica, mentre con la stimolazione dello stomaco è stata provocata insulinemia. OKADA, AOYAMA, SUGITO, GABRIELLI, ecc. hanno inoltre rilevato che le semplici variazioni del tasso glicemico influenzano nettamente la secrezione gastrica. Questi AA. infatti innalzando il tasso glicemico con introduzione di glucosio hanno osservato un'evidente inibizione della secrezione gastrica, mentre LA BARRE e DESTREE abbassando la glicemia con l'asportazione del fegato e con la somministrazione di incretina (LA BARRE) hanno

notato aumento dei movimenti dello stomaco, nella secrezione gastrica e nei suoi valori di acidità.

Dal complesso di queste ricerche si può pensare che gli stimoli meccanici portati su una sezione del tubo digerente, determinano azioni riflesse sulle altre sezioni e soprattutto sullo stomaco, mentre gli stessi stimoli, portati sulla mucosa gastrica o su quella duodenale, esercitano un'azione più o meno evidente anche sulla porzione inusuale del pancreas.

Queste constatazioni permettono di intravedere in generale una vasta serie di correlazioni tra i vari organi presi in considerazione ed in particolare ci permettono di interpretare alcuni fenomeni morbosi come l'iperglicemia (PENDE, GALLI, PECCO, POLACCO), che con una certa frequenza si osservano negli ulcerosi gastro-duodenali. L'indubbia esistenza di queste correlazioni funzionali fisiologiche, ci induce a ritenere con ogni verosimiglianza che i fatti infiammatori che colpiscono questi vari organi possono apportare a disfunzione non solo dell'organo colpito, ma di tutti gli organi con i quali quest'ultimo è in stretta reciprocità di rapporti funzionali.

Nelle presenti ricerche ci limiteremo a studiare il comportamento della funzionalità pancreatica negli ulcerosi, occupandoci in primo luogo di stabilire l'entità anatomo-patologica delle lesioni pancreatiche che si possono osservare in questi pazienti.

Con quale frequenza il pancreas partecipi con fatti infiammatori acuti o cronici alle lesioni ulcerative gastro-duodenali, non è facile stabilirlo soprattutto per la difficoltà, da tutti riconosciuta, di diagnosticare in vivo le lesioni pancreatiche.

TRUHART (1909), FRITSCH (1910), BORELIUS (1912), NIOSI (1912), KÖRTE (1922), GRÉGOIRE (1923), hanno riferito e descritto osservazioni di necrosi acuta del pancreas da ulcere gastriche perforate. WIL-

LIAMS (1897), ROBSON (1908-1911), NICOLAS (1912) e FLETCHER (1918) osservarono vari casi di pancreatite acuta suppurativa secondari ad ulcere duodenali. THIÉREELDER (1890) e CARNOT (1898) riportarono casi di pancreatite acuta in ulcere gastriche che, perforata la parete posteriore dello stomaco, avevano raggiunto in pieno lo spessore del parenchima ghiandolare pancreatico.

Da questi e da un discreto numero di casi riferiti da altri AA. non è facile precisare, sia pure in modo relativo, con quale percentuale il pancreas partecipi ai fatti infiammatori negli ulcerosi gastro-duodenali; tuttavia, poichè i casi descritti non sono numerosi, è facile dedurre che se la *partecipazione acuta del pancreas* non si può ritenere una evenienza rara, non deve però neppure credere che sia concomitanza frequente.

Dato il carattere nettamente cronico delle lesioni ulcerative dello stomaco e del duodeno, sembrerebbe logico pensare che più frequenti dovessero essere le lesioni infiammatorie croniche del pancreas, ma anche sulla frequenza di queste complicazioni le statistiche sono tutt'altro che concordanti.

CAMMIDGE e SEHLBACH (1890-1911) ritengono che nel 54 % dei casi di ulcera duodenale i dotti pancreatici ed il pancreas vi partecipano con un'infiammazione cronica, se non che la relazione di CAMMIDGE dalla quale risultarono le citate statistiche, non ha più, dopo le ricerche di VICINI, CHIARUGI, WIPPLE, RUSSEL, CARNOT, SORRENTINO, ecc. alcun valore nè scientifico nè pratico. Secondo KAUFMANN l'estendersi dei processi flogistici cronici al pancreas, da lesioni ulcerative dello stomaco e del duodeno, rappresenta un elemento abbastanza frequente: l'A. pensa che oltre ai casi nei quali l'ulcera perforandosi provoca per continuità lesioni pancreatiche, i fatti infiammatori perigastrici e pe-

riduodenetici, estendendosi progressivamente anche al pancreas, vi provochino delle lesioni croniche con sclerosi connettivale. SOWKOFF (1922) ritiene che nel 45 % dei casi di ulcersi duodenali, si possono osservare lesioni pancreatiche croniche. SCHMIEDEN e SEBEMYNG (1927) studiarono 408 casi di pancreatite cronica ed in due soli casi riscontrarono, quale fattore eziologico, l'ulcera duodenale. GALLI, PECCO, POLACCO in 9 casi su 28 osservarono alterazioni del meccanismo glicoregolatore o della diastasi, ottenendo in ulcerosi gastro-duodenali, una percentuale del 32 % di disfunzioni pancreatiche. Gli AA. sono perciò tratti a concludere che la presenza dell'ulcera non porta di per sè come conseguenza un'alterazione della iperglicemia, ma che pur tuttavia negli ulcerosi si possono riscontrare con questa prova delle alterazioni del meccanismo glicoregolatore, le quali con notevole frequenza sono dovute a lesioni pancreatiche. GASBARRINI (1931) nella sua relazione al 37° Congresso di Medicina Interna riporta 4 casi di pancreatite cronica accertati con intervento operatorio, in due dei quali le lesioni del pancreas erano secondarie ad ulcera duodenale. Di particolare interesse sono le ricerche del CANNAVA, il quale occupandosi diffusamente dell'argomento, è giunto alla conclusione che nei processi ulcerativi gastro-duodenali si possono distinguere due gruppi di lesioni pancreatiche:

a) pancreatiti chirurgiche nelle quali la flogosi del pancreas proviene dall'ulcera per continuità dopo aver superato la barriera opposta della sierosa e si continua con l'organo vicino; b) pancreatiti mediche consistenti in una lentissima flogosi, estesa probabilmente per via linfatica a tutto l'organo, caratterizzate anatomico-patologicamente da un processo di neoformazione connettivale e rilevate da sofferenza della secrezione interna (diabete di media gravità) ed esterna.

A risultati molto diversi da quelli fin qui esposti è giunto TRIVELLINI in 16 individui affetti da ulcera, 7 dei quali da ulcera gastrica e 9 da ulcera duodenale: nessuno degli ammalati di ulcera gastrica presentò variazione di particolare importanza nella funzione pancreatica saggiata con la ricerca dei fermenti nel siero e nelle urine: tra i 9 pazienti affetti da ulcera duodenale, 2 presentarono all'intervento pancreatite cronica rilevata in precedenza dagli esami funzionali; in uno di questi ammalati poté anche eseguire l'esame istologico dei vari segmenti della ghiandola (testa, corpo, coda) che rivelò la presenza di una pancreatite sclerotica.

ROSSI (1933) ha studiato le alterazioni funzionali del pancreas nelle sindromi associate dell'addome destro venendo alla conclusione che nel 50 % dei casi di dette sindromi si rilevarono i segni di una lieve insufficienza funzionale esterna del pancreas, che si presenta con la stessa frequenza tanto nella sindrome addominale destra semplice quanto in quella con ulcera duodenale e gastrica, che nelle colecistiti. Le lesioni secondo l'A., appartengono al tipo della pancreatite cronica interstiziale a lento decorso, con scarsa alterazione dell'elemento nobile del pancreas. Se l'accordo è pressochè completo nell'ammettere la possibilità di lesioni pancreatiche in individui affetti da ulcersi gastriche o duodenali, insorgono i contrasti allorchè si tratta di stabilire con quale frequenza dette lesioni si verificano. Ciò è dovuto, come accenneremo brevemente, a vari fattori.

Abbiamo già parlato della non lieve difficoltà di giungere ad una diagnosi pancreatica certa. Anche la lesione pancreatica più classica, quella che per la sua gravità esige un'immediata decisione operatoria, la necrosi acuta emorragica dell'organo, raramente può venire diagnosticata con sicurezza, venendo invece a costituire il più delle volte il reperto impre-

visto di una laparatomia. La facilità con la quale l'affezione di alcuni organi (stomaco, duodeno, colecisti), possono esercitare la loro influenza sullo stato anatomico e funzionale del pancreas, e d'altro lato le ripercussioni che le alterazioni primarie di questa ghiandola possono esercitare alla loro volta sulla funzione di altri organi o distretti dell'organismo, spiegano, come già accennammo, le difficoltà, talora insormontabili dal lato clinico, di giungere ad una diagnosi certa di pancreatite cronica. La valutazione del sintomo dolore, in riferimento sia alla sede che alla intensità, al carattere ed alle sue irradiazioni, ha uno scarso valore clinico, mentre l'indagine radiologica può rappresentare qualche ausilio solo in lesioni grossolane della ghiandola. Oltre a ciò l'impossibilità di esplorare il pancreas con manovre palpatorie, data la sua sede profonda, rende l'esame clinico semeiologico di scarso valore per ammettere o no una lesione pancreatica specie ad andamento cronico. Soltanto in caso di tumori o di grossi cisti, o di una pancreatite cronica ad evoluzione ipertrofica, nella quale ultima è possibile il rilievo di un grosso pancreas, la semeiologica ci fornisce dati che si possono ritenere di una certa esattezza. La diagnosi di lesione pancreatica col metodo anatomico non fornisce elementi di sicuro giudizio, se basato sul solo reperto macroscopico (NIKOLL e PRATT), mentre l'esame istologico rappresenta una delle ricerche più esatte senza rappresentare, secondo la maggior parte degli AA. eccessivi rischi (NIKOLL, DONATI, LEFAS, HARTMANN, BERRARD, LECÈNE, LEREUF, CORACHAN e VILAROEEL, BROCCO e MIGINIAC, LEOTTA, etc.). Recentemente PETTINARI ha eseguito biopsie del pancreas in alcuni casi di colecistiti, di ulcere gastro-duodenali, di appendiciti e perivisceriti. Le ricerche eseguite negli ulcerosi, riguardano 5 ulcere gastriche e 7 duodenali: in queste il pancreas

prelevato a distanza dall'ulcera era perfettamente normale in tutti i suoi componenti e non presentava nessun segno di sofferenza, salvo in qualche punto un leggero ispessimento della capsula, il cui reperto apparve così costante da non uscire dai limiti del fisiologico.

Le alterazioni osservate dall'A. negli altri casi sono così distinte:

1°) aumento del connettivo con sclerosi perilobulare e più raramente intralobulare in due casi riguardanti, il primo un individuo di 45 anni con una grossa ulcera medio gastrica aderente al pancreas; il secondo un ammalato di 34 anni con una enorme ulcera della curva precordiale perforata nel fegato e nel pancreas;

2°) infiltrazione linfocitaria in un caso riguardante un individuo di 55 anni con ulcera della piccola curva prepilorica, con pancreas macroscopicamente indenne.

Considerando i risultati ottenuti dal PETTINARI, piuttosto rare e di ben poco conto risulterebbero le lesioni istologiche del pancreas concomitanti alla presenza di ulcere gastro-duodenali. A parte il fatto che queste ricerche, per essere confermate, vorrebbero estese ad un certo numero di ammalati, è indubitato che il rapporto fra lesioni pancreatiche ed alterazioni della sua funzionalità, non appare così stretto come a prima vista si potrebbe sospettare. GALLI, PECCO e POLACCO, nelle loro conclusioni sulle ricerche della funzionalità pancreatica negli ulcerosi, affermano che le lesioni che sembrano macroscopicamente le più gravi (ulcere perforate nel pancreas) non sempre sono causa di una insufficienza pancreatica rilevabile con la iperglicemia, mentre lo possono essere delle lesioni non riconoscibili all'atto operatorio. Anche le presenti ricerche, come vedremo, sembrano confermare questa affermazione.

Senza dubbio oltre all'esistenza di lesioni infiammatorie più o meno rimarchevoli del pancreas, lo stato funzionale dell'or-

gano è legato all'azione di riflessi nervosi (PENDE) od umorali, che ci possono spiegare indipendentemente dalle lesioni pancreatiche, le più ampie oscillazioni funzionali, alle quali non possiamo per questo non riconoscere la più grande importanza. Pur riconoscendo grande valore alla prova biopsica del pancreas, specie se praticata in più punti della ghiandola, noi riteniamo che la ricerca della funzionalità pancreatica rimanga sempre la prova clinica di più alta praticità, perchè ci indica, con sufficiente attendibilità, lo stato funzionale dell'organo, ancor prima che noi ci accingiamo all'intervento operatorio.

I metodi più in uso per la ricerca della funzionalità pancreatica sono di due ordini:

a) glicemia a digiuno e con prova di carico per la determinazione della funzione endocrina;

b) ricerca dei fermenti pancreatici (aminolitico, lipolitico e triptico) per la funzione esocrina.

A questo metodo si è aggiunto abbastanza recentemente il dosaggio dell'azoto, dell'amido e del grasso delle feci (metodo di ZOIA).

Anche lo studio della lipasi atoxil-resistente, la ricerca della glicerina nelle urine, secondo CAMMIDGE, non sempre sono attendibili (GASBARRINI, TUSINI, FORNI) perchè anche in individui sani possono talora presentare variazioni simili a quelle che si osservano in corso di infiammazioni acute o croniche del pancreas.

Fra queste varie prove di indagine funzionale, noi abbiamo scelto quelle che l'esperienza clinica ha dimostrato essere le più attendibili e cioè la glicemia a digiuno e con prova di carico per la funzionalità endocrina; il fermento diastatico nel sangue e nelle urine per lo studio della funzione endocrina. Quest'ultima ricerca è ancor oggi di uso corrente dopo che il WOLGEMUTH ed il NOGUCHI, ne segnalavano la

utilità per la diagnosi di lesioni pancreatiche.

Sulle possibili cause di errore di queste due prove non insistiamo perchè sono ormai ben note: basterà ricordare per la prova glicemica che esistono forme di diabete grave senza lesioni del pancreas o con lesioni minime e che possono esistere lesioni pancreatiche senza che si possa parlare di diabete. Alla ricerca della diastasi pancreatica tutti riconoscono un indubbio valore, però alcuni AA. sostengono che essa risponde meglio per lo studio delle pancreatiti acute e subacute che per quelle ad andamento cronico (SKOGG, SIMON e SEGENSCHMID, LASCHEGRASSBERGER), mentre per altri AA. (FILLINSKI, POLACCO, etc.) si verificherebbe un aumento della diastasi anche nelle pancreatiti croniche.

L'aumento della diastasi oltrechè riscontrarsi in tutte le lesioni distruttive dell'organo (MARINO, PETERASCHEWSKAJA) si può osservare in tutte le affezioni morbose che producono forte stasi, sia nel campo della vena porta che in quello della circolazione generale (FICHERA). La stasi agirebbe disturbando fortemente l'attività secretiva delle cellule pancreatiche e forse, in secondo tempo, eccitando la probabile reazione connettivale sclerogena (FICHERA).

Malattie che determinano un abbassamento del fermento diastatico nel sangue e nelle urine sono specialmente il diabete (ACHARD, CLERC, NOGUCHI, LÉPINE) e le nefriti croniche (WOHLGHEMUTH, NOGUCHI, MARINO, BETTONI). Secondo MARINO si osserverebbe una diminuzione del fermento anche nell'anemia perniciosa e nell'anemia secondaria. L'intossicazione infine, specie la saturnina, quella da tumori maligni (FICHERA, MARINO ed altri) si accompagnerebbe sempre a lesioni funzionali del pancreas.

Tenuto conto di queste varie condizioni morbose che possono essere in gran parte escluse con un attento esame clinico del

soggetto, noi riteniamo che l'unione delle due ricerche, determinazione del tasso glicemico ed unità diastatica nel sangue e nelle urine, possano fornirci un giudizio abbastanza esatto sulle condizioni funzionali del pancreas.

La ricerca della glicemia è stata praticata da diversi AA. in ammalati di ulcera gastrica e duodenale, con risultati talora contraddittori.

Secondo alcuni le alterazioni funzionali del pancreas sono frequenti (LE NOIR, RICHTER, MATHIEU, DE FOSSEI, STEGENDEEK, FAN HEUKELOM, GALLI, PECCO e POLACCO, ROSSI): secondo le ricerche di altri studiosi (FRIEDEVALD, GROUDEL, SCHERK, ec.) il meccanismo glicoregolatore di questi ammalati sarebbe sempre normale. Il NOGUCHI poté osservare alterazioni della diastasi del sangue e delle urine in lesioni gastriche interessanti il pancreas (ulceri benigne o neoplastiche penetranti nella ghiandola).

GALLI, PECCO e POLACCO affermano che spesso negli ulcerosi i dati della diastasi hanno la possibilità di svelare lesioni pancreatiche, anche là dove queste lesioni non si fanno menomamente risentire nella prova della iperglicemia.

Per ROSSI, al contrario, nelle sindromi associate dell'addome destro, ivi comprese le ulcere gastriche e duodenali, mentre i valori della diastasi pancreatica sarebbero aumentati solo in una scarsa percentuale dei casi, quelli della lipasi risulterebbero aumentati nel 50 % dei casi.

I risultati discordanti e talora contraddittori degli studiosi che si sono occupati dell'argomento, e soprattutto l'interesse pratico dello studio dell'alterata funzionalità pancreatica, ci hanno indotto a riprendere in esame se il pancreas partecipi o no ed in qual misura alle lesioni ulcerative gastro-duodenali. Si potrà in questo modo ritardare od anticipare l'intervento operatorio a seconda dei dati derivati sulla

funzionalità pancreatica, e del miglioramento che può seguire nel caso che esista un'alterazione di detta funzionalità dopo avere istituito una adatta cura medica.

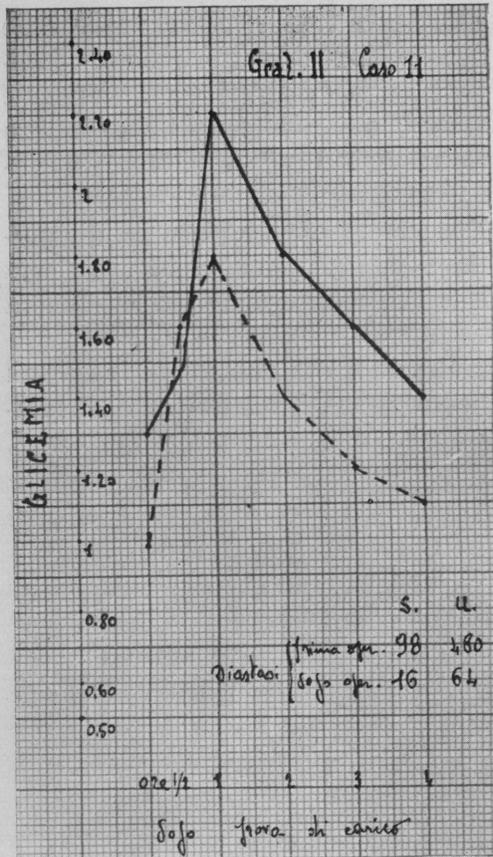
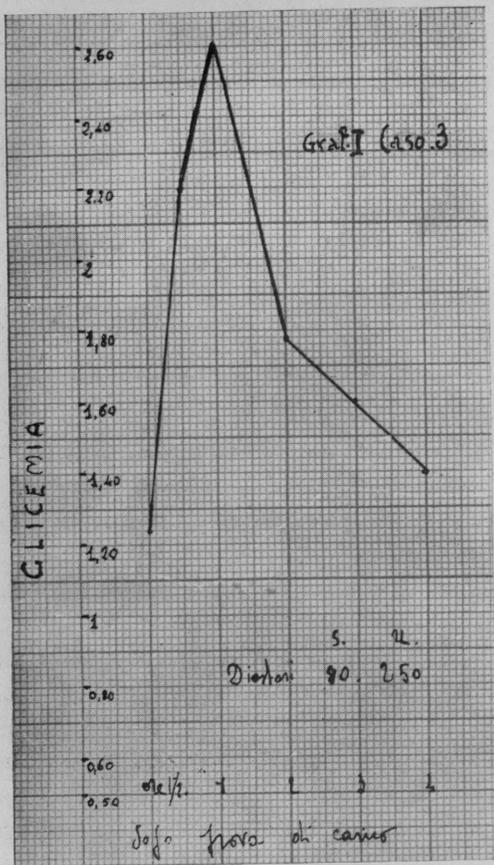
Convinti dell'interesse e della grande utilità delle due prove ora accennate ci siamo proposti di servircene nelle presenti ricerche per stabilire, non solo la frequenza di queste lesioni, ma anche di ricercare se esse, almeno dal punto di vista funzionale, siano o no reversibili di fronte ad un intervento demolitore, quale è quello rappresentato dalla resezione gastro-duodenale.

Riguardo alla tecnica della ricerca abbiamo praticato il metodo di FOLIN-WU, per la determinazione del glucosio nel sangue e quella di FEHLING per la ricerca del glucosio nelle urine. Abbiamo avuto cura di eseguire gli esami sempre nelle stesse condizioni, cioè in soggetti a digiuno da 12 ore. La presa di sangue veniva poi effettuata al mattino prima e subito dopo la somministrazione per via orale di gr. 100 di glucosio purissimo sciolto in 250 cc. di acqua. Abbiamo quindi determinato il tasso glicemico di mezz'ora in mezz'ora, finché la reazione iperglicemica apparve ultimata: alla distanza di 4-8 ore dall'inizio della prova esaminammo le urine per la ricerca del glucosio, non trascurando questo esame anche nelle urine delle 24 h.

Per la ricerca della diastasi pancreatica abbiamo usato la prova di Wolgemuth, seguendo tutti i particolari di tecnica che di recente quest'A. ha indicato per il suo metodo e stabilendo come cifra normale nel sangue 8 (minimo di 2 u. d. e massimo di 16 u. d.), nelle urine di 28 (minima 4 u. d. massima 65 u. d.). Anche questa prova è stata eseguita in soggetti a digiuno dalla sera precedente ed un giorno prima della prova di carico del glucosio.

Nell'unita tabella riportiamo i risultati ottenuti nei 24 casi di ulcerosi gastro-duodenali presi in esame.

La ricerca della glicemia e della diastasi



furono eseguite prime dell'intervento operatorio in tutti i casi: dopo l'intervento queste prove si sono potute effettuare alla distanza di due mesi soltanto in 16 casi. La diagnosi di ulcera gastrica o duodenale è stata in tutti i casi confermata dall'intervento operatorio.

Le presenti ricerche condotte su 24 ulcerosi gastro-duodenali (vedi tabella), ci dimostrano che le prove praticate sono risultate normali in 15 casi.

Prima di considerare i risultati da un punto di vista generale crediamo però utile fare qualche considerazione per ciascun caso nel quale la ricerca ha dimostrato una disfunzione o a carico del meccanismo glicoregolatore, o a carico della diastasi pancreatica o dell'una e dell'altra prova insieme.

Nel caso numero 3 (ulcera duodenale

perforata nel pancreas) osserviamo una iperglicemia a digiuno (1,25 per mille): dopo somministrazione di 100 gr. di glucosio la glicemia è salita rapidamente dopo un'ora (2,60 per mille) e neppure alla quarta ora si osserva un ritorno alla cifra di partenza mantenendosi il tasso glicemico sensibilmente superiore (1,40 per mille).

La ricerca del glucosio nelle urine ci ha dimostrato la presenza di tracce soltanto alla seconda ora, mentre le successive ricerche furono tutte negative.

La successione dei diversi valori glicemici osservati sta ad indicare la grave disfunzione esistente a carico del ricambio dei carboidrati.

Mentre infatti a digiuno il tasso glicemico si presenta di poco elevato al di sopra della norma, i valori ottenuti dopo la somministrazione di glucosio alimentare dimo-

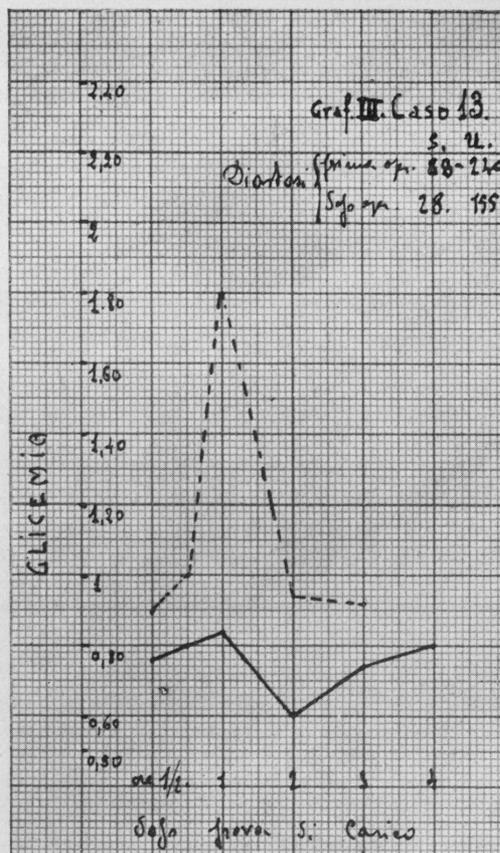
iperglicemia a digiuno (1,30 m/mg. per mille) e la curva glicemica dopo somministrazione di glucosio alimentare, raggiunge dopo un'ora un notevole elevamento (2,20 m/mg. per mille) che neppure alla quarta ora si abbassa alla cifra di partenza: analogamente anche i valori diastatici risultano elevati tanto nel sangue (98 u. d.) che nelle urine, nelle quali si osserva la elevata cifra di 480 u. d. L'intervento operatorio consistente in un'ampia resezione gastro-duodenale alla Polya-Finsterer ha portato un miglioramento netto della funzione glicoregolatrice: gli esami praticati alla distanza di due mesi dall'intervento hanno dato valori pressochè normali residuando soltanto il prolungarsi di una moderata iperglicemia dopo la seconda ora. Per quanto si riferisce al comportamento della diastasi pancreatica rileviamo cifre normali per la diastasiemia, cifre ancora un po' elevate per la diastasiuria.

Nel caso 13° (ulcera duodenale aderente al pancreas), non solo osserviamo un tasso glicemico elevato, ma addirittura un lieve stato ipoglicemico a digiuno, mentre la curva glicoregolatrice è rappresentata da cifre alquanto inferiori alla norma.

Le unità diastatiche si sono presentate in notevole aumento sia nel sangue che nelle urine, confermando anche qui i dati strano palesemente l'insufficienza glicoregolatrice, poichè si sono raggiunte cifre assai elevate e ciò che più conta si osserva iperglicemia anche alla quarta ora.

Anche le cifre riferentisi alle unità diastatiche riscontrate sia nel sangue (80 u. d.) che nelle urine (250 u. d.) parlano evidentemente di una grave lesione a carico di uno degli organi adibiti al meccanismo glicoregolatore.

Durante l'intervento infatti abbiamo potuto renderci conto che il processo infiammatorio, rappresentato dall'ulcera duodenale era largamente esteso anche al pan-

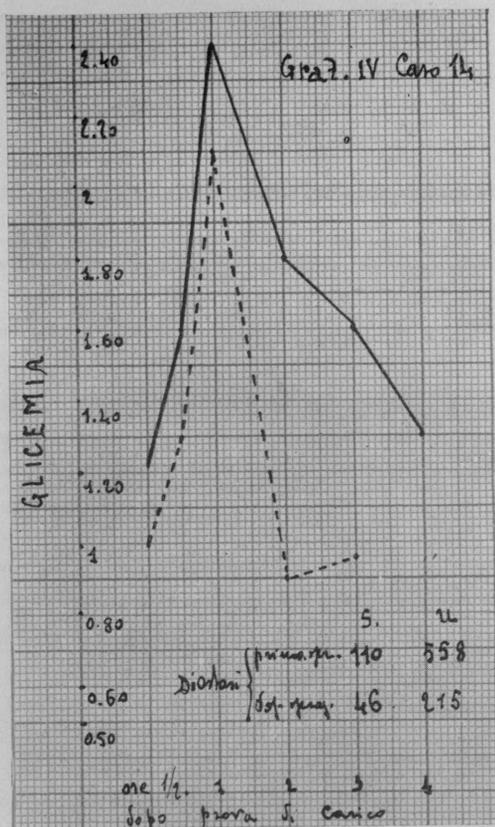


creas, che appariva nella sua porzione a contatto con l'ulcera, aumentato di volume e friabile.

Assai concordi sono invece i risultati delle due prove nel caso 11°, (ulcera duodenale semplice), nel quale si osserva una del reperto operatorio che dimostravano l'esistenza di una pancreatite cronica.

È probabile che in questo caso più di lesioni distruttive del pancreas si sia trattato di una transitoria insufficienza del meccanismo glicoregolatore.

Quest'ultima affermazione viene infatti ad essere confermata dai dati ottenuti nelle prove eseguite dopo due mesi dall'intervento operatorio i quali ci dimostrano che ad uno stato ipoglicemico, dovuto probabilmente ad un transitorio iperpancreatismo, sono subentrati un tasso glicemico ed una curva glicemica normali, mentre i



valori della diastasemia e della diastasia pure essendo ancora elevati, tendono però nettamente a riportarsi a cifre normali.

Il costante stato iperglicemico a digiuno da noi riscontrato in ripetuti esami nel caso 14° parla di una indubbia partecipazione della funzione pancreaticca alle alterazioni del meccanismo glico-regolatore, ma in questo paziente anche tutti gli altri dati ottenuti parlano chiaramente per una lesione di quest'organo; osserviamo infatti salita rapida e notevole della glicemia sino alla 4<sup>a</sup> ora, comparsa della glicosuria dopo 8 ore (1,80 per mille), diastasemia e diastasia elevate. Lesioni pancreaticche a tipo cronico vennero riscontrate all'intervento.

Le varie prove ripetute alla distanza di due mesi dimostrano che l'intervento operatorio ha anche in questo caso apportato la sua benefica influenza sulle condizioni funzionali del pancreas.

A digiuno notiamo infatti una glicemia normale e la curva di glicoregolazione ci dimostra che la funzione endocrina dell'organo è ritornata entro limiti fisiologici. Questo ci viene anche confermato dal fatto che nelle urine prelevate durante questa ricerca non si osserva presenza di zucchero.

Sia la glicemia a digiuno che la curva glicoregolatrice osservate nel caso 16° non dimostrano alcuna alterazione funzionale del pancreas; al contrario i valori diastasi sia del sangue che delle urine risultano assai elevati (90 u. d. nel sangue, 230 nelle urine).

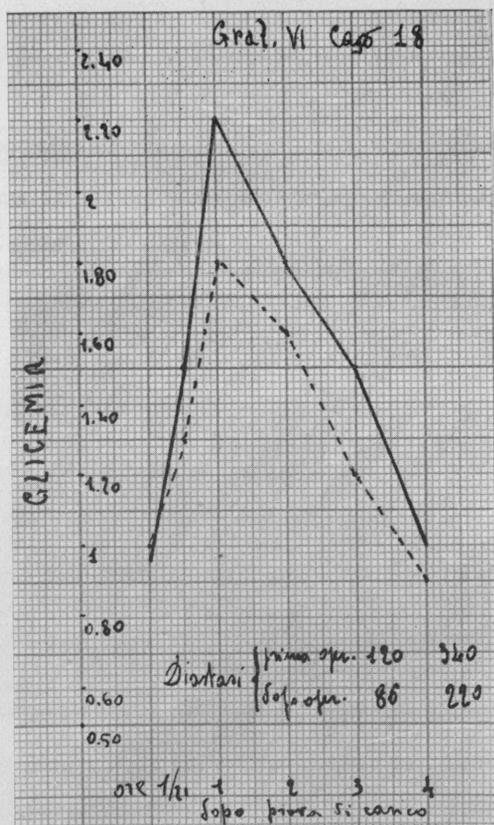
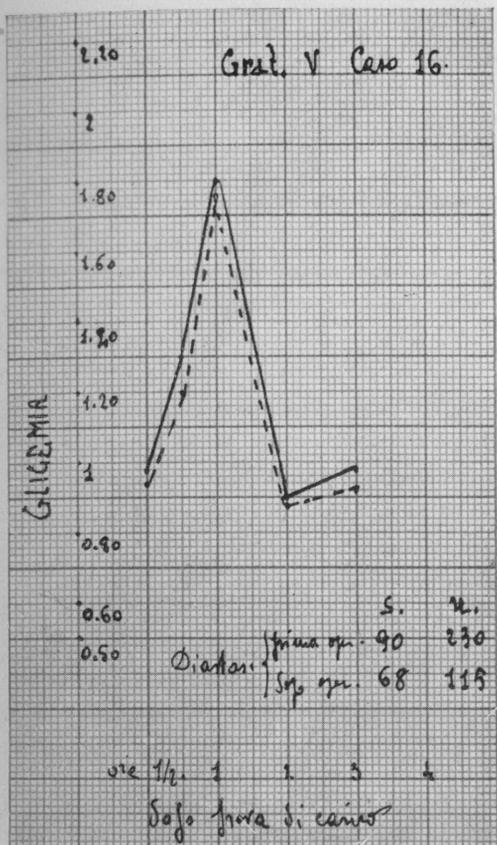
Il reperto operatorio ci dà ragione di questi dati: il pancreas fu infatti trovato ingrossato in corrispondenza della testa ed alla palpazione risultò bernoccolato e di consistenza aumentata.

Le ricerche eseguite dopo due mesi dall'operazione ci dimostrano che i valori diastasi sono sensibilmente migliorati in confronto di quelli precedenti (68 u. d. nel sangue, 115 u. d. nelle urine), dandoci conferma da una parte dell'esistenza di un'alterata funzionalità pancreaticca in relazione con la lesione ulcerativa del duodeno, dall'altra della benefica influenza esercitata dalla asportazione dell'ulcera sulla funzione diastasemica del pancreas.

Nel caso 18° osserviamo glicemia normale a digiuno mentre dopo la somministrazione del glucosio alimentare compaiono valori che, sia per le elevazioni osservate alla prima ed alla seconda ora, sia per il prolungarsi della glicemia alla quarta ora, rilevano la grave disfunzione del ricambio del glucosio.

In più anche la diastasemia e la diastasia presentano valori altissimi e confermano la disfunzione notevole del pancreas.

I risultati di queste prove sono in netto contrasto col reperto operatorio, il quale permise di rilevare che il pancreas non



presentava alcuna alterazione macroscopicamente apprezzabile.

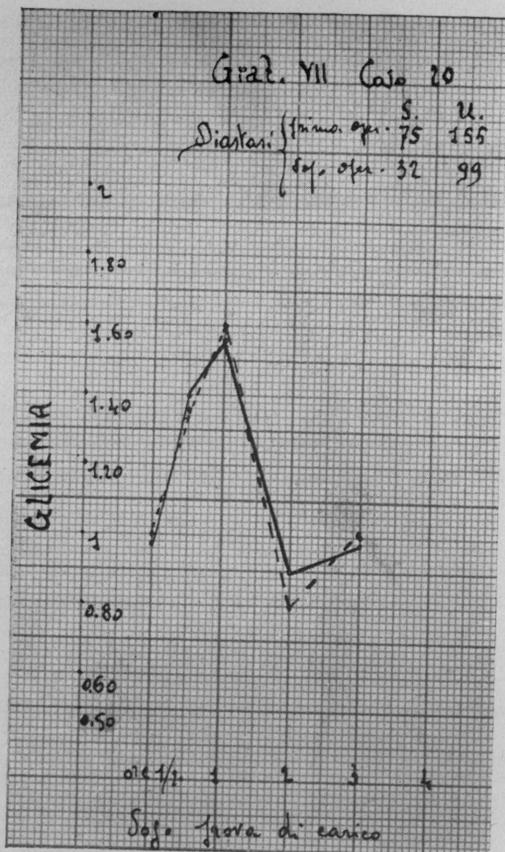
In più vi è da rilevare che nelle urine prelevate durante questa ricerca si ebbe comparsa di zucchero nella proporzione di 2,20 per mille.

Come spiegare allora il netto contrasto del reperto operatorio coi risultati delle prove della funzionalità pancreatica?

Noi siamo indotti a pensare che un'ulcera duodenale, anche senza dare lesioni del pancreas, macroscopicamente apprezzabili, possa provocare un'insufficienza sia pure temporanea dell'organismo; il semplice riflesso duodeno-insulare (PENDE) od umorale possono, come si disse, spiegarci l'esistenza dell'alterata funzionalità pancreatica. Che questa evenienza sia verosimile ce la dimostrano i risultati delle prove eseguite ad una certa distanza di tempo dall'intervento operatorio.

Osseviamo infatti un sensibile miglioramento delle successive glicemie (a digiuno 1,00; 1,30‰ dopo mezz'ora; 1,80‰ dopo un'ora; 1,60‰ dopo due ore; 1,20‰ dopo tre ore; 0,90‰ dopo quattro ore), specie nei valori terminali ed un notevole abbassamento della diastasi sia nel sangue che nelle urine, insieme alla scomparsa della glicosuria, osservata nelle urine durante la prova di carico del glucosio.

Benchè nel caso ventesimo si trattasse di una vecchia ulcera duodenale aderente al fegato ed al pancreas e quest'ultimo organo apparisse anche aumentato di volume non abbiamo osservato valori anormali nè del tasso glicemico a digiuno, nè della curva glicoregolatrice, tanto che si sarebbe indotti a pensare che non esista alcun rapporto diretto tra le lesioni macroscopicamente apprezzabili del pancreas



ed il suo grado di funzionalità.

I risultati di queste prove ci fanno però ritenere che il tessuto insulare in alcuni ammalati di pancreatite cronica, per quanto alterato, conservi tuttavia una funzione sufficiente a mantenere il tasso glicemico in condizioni normali.

La ricerca della diastasi si è invece, anche in questo caso, rilevata più sensibile in rapporto alle lesioni pancreatiche tanto che, pur non avendo osservato valori elevatissimi, ci siamo trovato di fronte a cifre che parlano in modo sicuro di una alterata funzione del pancreas. I dati riferentisi alla glicemia, ripetuta dopo due mesi dall'intervento operatorio, risultano pressochè invariati, mentre i valori della diastesemia e della diastasuria appaiono sensibilmente migliorati in confronto con quelli precedenti.

Nel caso 22° notiamo: mancanza di gli-

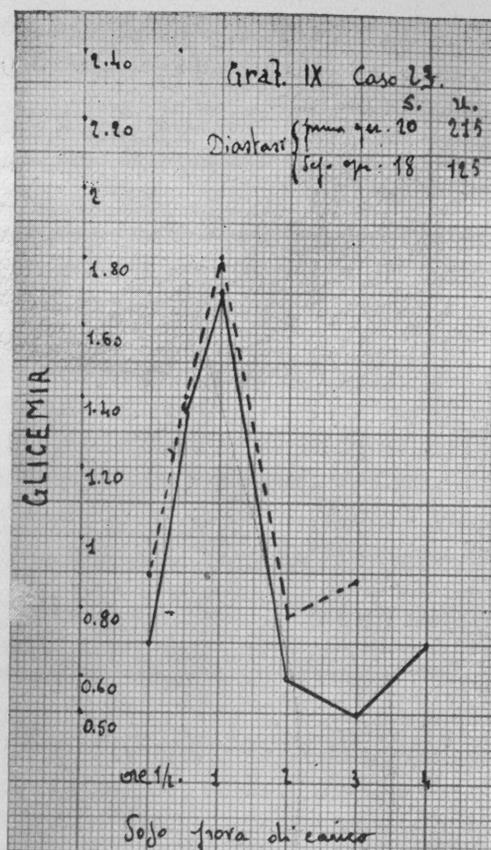
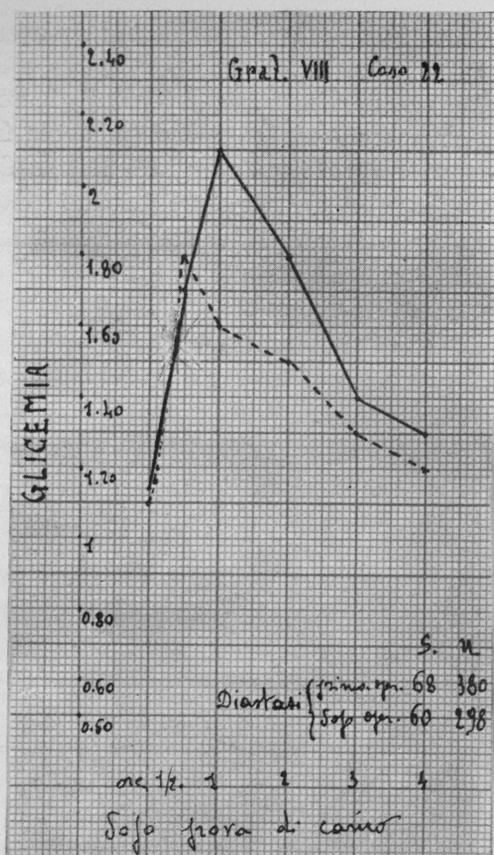
cemia spontanea e dopo somministrazione di 100 gr. di glucosio, lieve, ma costante iperglicemia e notevole alterazione della curva iperglicemica. Nella prima ora infatti la glicemia è salita rapidamente molto in alto (1,70-2,10 per mille), poi si è iniziata una discesa molto lenta che non ha riportato il tasso glicemico alla cifra di partenza neppure alla quarta ora (1,40 per mille). La disfunzione dell'organo ci viene ad essere confermata dalla ricerca della diastasi che sia nel sangue (68 u. d. che nelle urine (380 u. d.) è risultata notevolmente aumentata.

Anche in questo caso benchè non si siano osservate all'intervento operatorio lesioni macroscopicamente apprezzabili del pancreas, i risultati delle ricerche non ci lasciano dubbi sullo stato di notevole disfunzione dell'organo.

Gli esami ripetuti alla distanza di due mesi dalla resezione gastro-duodenale ci dimostrano un lieve miglioramento della iperglicemia provocata però non così notevole come nei casi precedenti, persistendo ancora una glicemia superiore alla cifra di partenza alla quarta ora di osservazione. Anche i valori della diastesemia e della diastasuria risultano piuttosto elevati tanto che può, in questo caso, insorgere il dubbio di non trovarci di fronte a lesioni pancreatiche a carattere reversibile, come nei casi precedenti.

Soltanto con successivi esami, che ci duole di non aver avuto la possibilità di ripetere, avremmo potuto aver il modo di concretare un giudizio abbastanza presuntivo sul carattere delle lesioni pancreatiche, secondarie alla presenza dell'ulcera duodenale.

Nel caso 23° la ricerca della diastasi si è dimostrata di grande utilità: infatti con glicemia a digiuno piuttosto bassa tanto da far pensare ad uno stato di iperpancreatismo, senza glicosuria provocata, con prova iperglicemica dimostrante uno stato di



notevole ipoglicemia, ha confermato la esistenza di una compromissione, per lo meno funzionale, dell'organo.

Nelle ricerche ripetute due mesi dopo l'intervento operatorio notiamo che la glicemia a digiuno è notevolmente migliorata (88 m/mg. per mille) e la prova iperglicemica ha pure subito un notevole miglioramento. La diastasiemia ha raggiunto cifre pressochè normali, mentre la diastasiuria pure avendo subito un notevole miglioramento mantiene i suoi valori piuttosto alti.

Questo notevole miglioramento specie della glicemia a digiuno e della prova iperglicemica, ci conduce a pensare che l'intervento operatorio abbia troncato la disfunzione pancreaticca.

In complesso su 24 individui affetti da ulcera gastrica o duodenale, in 5 casi abbiamo riscontrato alterazioni del meccanismo glicoregolatore (28 per cento); in no-

ve casi abbiamo osservato alterazioni della diastasi (37 per cento).

Quest'ultima ricerca perciò sembra dunque abbia la possibilità di rilevare lesioni o quanto meno disfunzioni del pancreas anche in quei casi nei quali queste lesioni non esercitano alcuna ripercussione sulla prova della iperglicemia.

Che la ricerca della diastasi sia più sensibile a svelare alterazioni pancreatiche, ci viene del resto confermata indirettamente dalla constatazione che in nessun caso, nel quale la prova della iperglicemia alimentare fu alterata, osservammo valori normali ed il reperto operatorio confermò sempre in modo più o meno evidente la fondatezza dei fatti forniti dalla diastasi.

Le turbe glicemiche sono risultate più frequenti nelle ulcere duodenali (4 su 15) che nelle ulcere gastriche (1 su 9); analogamente alle alterazioni diastasiche che si

sono osservate nella proporzione di sette su 15 nelle ulcere duodenali, e di 2 su 9 nelle ulcere gastriche.

La ricerca del glucosio nelle urine durante la curva iperglicemica è risultata positiva solo in tre casi (14 %) per cui non può assegnarsi grande valore a questa prova nel rilevare le variazioni del metabolismo del glucosio; va tuttavia osservato che in tutti e tre i casi essa fu sempre accompagnata da alterazioni sia della curva iperglicemica che della diastasi. Anche le deviazioni glicemiche osservate e digiuno nei nostri pazienti sono risultate tanto modeste da doverle considerare inutilizzabili a scopo diagnostico.

Esse ci permettono di concludere che il tessuto insulare negli ulcerosi gastro-duodenali, con lesioni pancreatiche, conserva tuttavia nella maggior parte dei casi una funzione sufficiente a mantenere il tasso glicemico in condizioni normali.

Questo equilibrio, come abbiamo già osservato, viene invece a mancare nella prova di carico del glucosio alimentare che si è rivelata una ricerca molto utile a svelare insufficienze funzionali del pancreas sia pure modeste. I valori alquanto bassi sia della glicemia a digiuno, che della curva iperglicemica osservati in due casi ci spingono ad ammettere che in alcune pancreaticiti croniche degli ulcerosi gastro-duodenali possono instaurarsi transitori periodi di iperpancreatismo, forse quale primo segno della alterata funzionalità del pancreas.

L'utilità di aver aggiunto alla iperglicemia la ricerca delle unità diastasiche ha grande importanza anche per l'attendibilità delle deviazioni glicemiche osservate. È infatti noto che la prova di carico del glucosio può essere alterata da numerosi fattori, estranei alla funzione pancreatiche e non tutti clinicamente rilevabili, per cui le alterazioni diastasiche oltre ad avere importanza come ricerca a sè, ci hanno dato anche la possibilità di attribuire al pan-

creas con certezza le deviazioni della curva iperglicemica.

In base ai risultati delle presenti ricerche appare perciò confermata la notevole frequenza delle deviazioni glicemiche e dell'aumento della diastasi nel sangue e nelle urine negli ulcerosi gastro-duodenali.

Dal punto di vista pratico, mentre non possiamo trarre conclusioni utilizzabili nella diagnosi di pancreatite cronica, dai dati della glicemia e della glicosuria, abbiamo invece rilevato che tra questa forma morbosa e curva di glicoregolazione ed unità diastasiche del sangue e delle urine, esistono dei rapporti che se probabilmente non sono sempre in proporzione alle lesioni istopatologiche della porzione insulare del viscere, sono però sufficienti a fornirci un giusto criterio sullo stato funzionale del pancreas.

Passiamo ora a considerare quale influenza ha esercitato l'intervento operativo, consistente in un'ampia resezione gastro-duodenale con l'asportazione dell'ulcera, sull'evoluzione delle lesioni pancreatiche accertate con le prove della iperglicemia e della diastasi.

Nel caso n. II, con notevole deviazione della prova iperglicemica, con iperglicemia, a digiuno, e con forte aumento delle unità diastasiche nel sangue e nelle urine, la resezione gastro-duodenale ha apportato senza dubbio una netta modificazione nel meccanismo glicoregolatore, nel quale osserviamo, quale residua alterazione, una modesta iperglicemia alla quarta ora (1,10 per mille), mentre i valori della diastase-mia e della diastasi si sono ridotti a cifre pressochè normali.

La resezione gastro-duodenale ha determinato una netta modificazione del meccanismo glicoregolatore anche nel caso numero 13 nel quale alla curva iperglicemica che ci indica un manifesto iperpancreatismo vediamo sostituirsi una curva pressochè normale; le unità diastasiche nel san-

gue e nelle urine conservano ancora valori un po' alti, ma il miglioramento è più che evidente.

Nel caso 14° l'intervento operatorio avendo determinato il ripristino completo della funzionalità pancreatica induce a pensare che in questo paziente l'ulcera più che aver determinato vere e proprie lesioni dell'organo abbia provocato soltanto una sua temporanea disfunzione.

Si trattava infatti di un paziente nel quale la sintomatologia da ulcera era insorta da soli sei mesi ed all'intervento operatorio non si osservarono fatti infiammatori a carico del pancreas. La disfunzione quindi potrebbe in questo caso spiegarsi con la semplice esistenza di un'alterazione del riflesso duodeno-insulare od umorale.

Il forte aumento della diastasi nel sangue e nelle urine osservato nel caso numero 16, è sensibilmente diminuito a distanza di due mesi dall'intervento, però i valori ottenuti ci stanno ad indicare che la funzionalità pancreatica è ancora alterata.

Nel caso 18° osserviamo un netto miglioramento della glicemia a digiuno e della curva iperglicemica, però a dimostrazione della anormale funzione del pancreas persiste una elevata glicemia alla seconda ora (1,60 per mille) che persiste, sia pure in grado minore, alla terza ora (1,20 per mille), per ritornare alla norma solo alla quarta ora.

Anche la diastasemia e la diastasia mantengono, per quanto migliorati, i loro valori piuttosto elevati. Da notarsi la scomparsa della glicosuria osservata durante la prova iperglicemica.

Più notevole appare il beneficio apportato dall'intervento operatorio nei valori diastatici nel caso 20°, nel quale le cifre osservate si avvicinano ad un tasso diastatico pressochè normale.

Anche nel caso 22° è evidente, nella pro-

va praticata dopo due mesi, il sensibile miglioramento delle successive glicemie, specie nei valori terminali, miglioramento che si osserva, sebbene in modo meno sensibile, a carico dei valori della diastasemia e della diastasia.

La prova iperglicemica praticata prima dell'intervento nel caso 23° parla per uno stato di iperpancreatismo accompagnato da un netto aumento delle unità diastatiche nel sangue e nelle urine.

Le prove ripetute dopo due mesi ci parlano anche qui chiaramente del notevole miglioramento apportato dalla resezione gastro-duodenale.

La glicemia a digiuno è infatti notevolmente migliorata. La prova iperglicemica è normale, i valori della diastasemia si possono pur considerare normali, mentre ancora elevata appare la diastasia.

Dalla casistica ora dettagliatamente esposta risulta quindi che su 8 casi nei quali si osservarono alterazioni funzionali del pancreas rilevate da deviazioni della curva iperglicemica e da elevamento delle unità diastatiche nel sangue e nelle urine, in due casi abbiamo riscontrato una completa ripresa dell'attività funzionale dell'organo; in tre i valori diastatici sono notevolmente migliorati e la curva iperglicemica presenta valori successivi che tendono a quelli che si osservano in condizioni normali: in due casi il miglioramento osservato è evidente, ma assai meno netto: in un ultimo caso non abbiamo osservato un miglioramento degno di qualche rilievo.

Questi risultati ci dimostrano quindi che l'intervento operatorio e più precisamente la resezione gastro-duodenale, con l'asportazione dell'ulcera, può in realtà esercitare una notevole influenza sull'evoluzione delle lesioni pancreatiche degli ulcerosi gastro-duodenali.

Quando, come nei casi 11 e 16 si osserva la quasi completa reintegrazione della

funzionalità pancreatica a così breve distanza dall'intervento operatorio, è logico pensare che non ci si trovi di fronte a lesioni anatomiche del pancreas, ma a semplici disfunzioni forse dipendenti da semplice stasi sanguigna, che ecciterebbe secondo alcuni AA. l'attività secretiva delle cellule, o dalla penetrazione per via sanguigna o linfatica di sostanze tossiche che potrebbero agire disturbando transitoriamente le normali funzioni dell'organo, od anche per semplici alterazioni del riflesso duodeno insulare od umorale.

Quando per il persistere di queste condizioni si vadano lentamente determinando modificazioni della struttura anatomica del pancreas (neoformazione connettivale sclerogena) i vantaggi della terapia chirurgica non possono essere così decisivi e saranno tanto meno sensibili quanto più grave e più esteso sarà il processo infiammatorio cronico.

Poichè nella grande maggioranza dei casi osserviamo, in un periodo relativamente breve, la facile reversibilità di sofferenze pancreatiche rilevabili con la prova della iperglicemia e della diastasemia, noi siamo tratti a pensare che negli ulcerosi gastro-duodenali l'alterazione dell'organo sia in un certo numero di casi semplicemente funzionale. In più si deve tener presente che anche nei casi in cui non si è verificato un vantaggio molto manifesto non possiamo precisare, data la precocità degli esami postoperatori, se le condizioni funzionali osservate siano definitive o se in seguito si possono verificare ulteriori modificazioni.

Quale sia il meccanismo patogenetico con il quale negli ulcerosi gastro-duodenali si vengono a stabilire semplici disfunzioni od alterazioni anatomiche del pancreas, non è facile stabilire. Noi siamo tratti a pensare che questo meccanismo non sia unico, ma complesso, e possa variare da caso a caso: talora la flogosi potrà rag-

giungere il pancreas, specie nelle ulcere duodenali per continuità, superando semplicemente la barriera opposta dalla sierosa peritoneale: tal'altra la flogosi potrà raggiungere ed estendersi a tutto l'organo per via linfatica. La teoria però che secondo noi può trovare più credito, specie a spiegare le turbe leggere, transitorie, sia del meccanismo glicoregolatore, che delle unità diastasiche, è quella dei disturbi circolatori che sempre si stabiliscono negli organi vicini, specie quando questi sono irrorati da vasi che hanno la stessa origine. Data la diretta dipendenza e gli intimi rapporti di vascolarizzazione tra stomaco, duodeno e pancreas, ben si comprende come all'iperemia ed alla stasi dei due primi visceri ora menzionati, si possa accompagnare quella pancreatica, che, come abbiamo già accennato, può, a seconda della sua intensità e durata determinare da sola, sia semplici turbe funzionali, sia vere e proprie lesioni della struttura anatomica dell'organo. I risultati delle nostre ricerche ci inducono perciò a ritenere che, nella maggior parte dei casi, le alterazioni del pancreas, siano semplicemente funzionali, ovvero che se esistono anche lesioni pancreatiche, esse siano completamente reversibili. Questo ce lo dimostra il miglioramento osservato nella funzionalità pancreatica in quasi tutti i casi presi in osservazione alla distanza di appena due mesi dall'operazione. Accanto al fattore operatorio, al quale va riconosciuta la parte principale nel determinismo della migliorata funzionalità pancreatica, possiamo segnalare la dieta opportuna del periodo postoperatorio alla quale vengono sottoposti gli ulcerosi e che rappresenta senza dubbio una delle condizioni favorevoli per il ripristino funzionale dell'organo. A questa dietetica non possiamo però assegnare molta importanza perchè la maggior parte degli ulcerosi, anche prima dell'intervento operatorio, viene in molti casi sottoposta

ad una dieta più o meno rigorosa, senza che per questo si verificchino sensibili miglioramenti della funzionalità pancreatica.

Al fattore operatorio quindi prevalentemente, se non quasi esclusivamente, noi dobbiamo attribuire il rapido e deciso miglioramento che abbiamo osservato nella maggior parte dei casi da noi presi in esame.

Con quale meccanismo esso agisca sulla funzionalità pancreatica, non è facile dirlo: noi siamo tratti a pensare che numerosi siano i fattori che vengono ad essere tratti in campo.

Se noi infatti pensiamo che tra il pancreas ed il tubo digerente ed in particolar modo tra il pancreas, lo stomaco ed il duodeno esiste un insieme di correlazioni al quale partecipano le fibre efferenti ed afferenti del vago, la secretina, l'ormone insulare ed il tasso, glicemico, non ci sarà difficile rendersi conto come la resezione gastro-duodenale *interessando i due organi* (stomaco e duodeno) principalmente legati alla funzione pancreatica, possa agire su quest'ultimo attraverso la via nervosa od umorale, modificandola profondamente. Che così avvenga ce lo dimostra il notevole squilibrio glicemico che si verifica in tutti i resecati nei primi giorni dopo l'intervento operatorio. A questo transitorio periodo, che dalle nostre ricerche risulta abbastanza breve, succede ben presto, con l'adattamento funzionale di tutti gli organi interessati dall'intervento, una modificazione profonda anche della funzione pancreatica, che, secondo i nostri risultati, si concreta nella maggior parte dei casi in un netto miglioramento.

La descrizione dettagliata e la discussione dei risultati ottenuti nelle presenti ricerche, ci permettono di giungere alle seguenti conclusioni:

1°) Negli ulcerosi gastro-duodenali abbiamo messo in evidenza alterazioni pan-

creatiche nel 37 % dei casi; infatti in 5 casi abbiamo riscontrato alterazioni del meccanismo glicoregolatore ed elevamento delle unità diastasiche nel sangue e nelle urine (28 %): in 4 casi abbiamo invece osservato soltanto elevamento delle unità diastasiche nel sangue e nelle urine.

2°) La ricerca della glicemia a digiuno non si è dimostrata di utilità pratica, nella diagnosi di lesioni pancreatiche, mentre assai più probativa è risultata la prova della iperglicemia. La ricerca delle unità diastasiche nel sangue e nelle urine, si è dimostrata la prova più sensibile: risulta pertanto molto utile associare le due prove in parola.

3°) Le lesioni pancreatiche non sono sempre facilmente rilevabili al tavolo operatorio, e la loro gravità ed estensione non è sempre stata svelata con la prova dell'iperglicemia.

4°) L'intervento operatorio, consistente in una resezione gastro-duodenale alla Pölya-Finsterer, ha portato un completo ripristino della funzionalità pancreatica nel 25 % dei casi; nel 62 % il miglioramento è stato più o meno manifesto; nel 13 % dei casi le modificazioni osservate sono risultate trascurabili. Queste cifre non possono però ritenersi definitive data la precocità degli esami postoperatori, potendosi in ulteriori osservazioni verificare più considerevoli miglioramenti.

5°) Oltre al fattore operatorio la migliorata funzionalità pancreatica deve in una certa misura essere attribuita alla opportuna dieta postoperatoria alla quale costantemente sono stati sottoposti gli individui in esame.

6°) Il meccanismo attraverso il quale la resezione gastro-duodenale apporta un miglioramento della funzionalità pancreatica, si può identificare nelle profonde modificazioni nervose od umorali determinate dallo stesso intervento operatorio.

n.º	NOME	DIAGNOSI	GLICEMIA (Prova di carico)								GLUCOSIO NELLE URINE				DIASTASI		
			Digiuno	Dopo 1/2 h	Dopo 1 h	Dopo 2 h	Dopo 3 h	Dopo 4 h	Digiuno	Dopo 2 h	Dopo 8 h	Dopo 24 h	Sangue	Orine			
1	P. A.	Ulcera pilorica	0.90	1.40	1.76	0.89	—	—	—	—	—	—	—	12	55		
2	C. S.	Ultera medio gastrica	0.84	1.02	1.52	0.80	—	—	—	—	—	—	—	16	64		
3	A. G.	Ultera duodenale perforante nel pancreas	1.25	2.20	2.60	1.78	1.60	1.40	—	—	—	—	—	80	250		
4	C. A.	Ultera duodenale	0.98	1.10	1.60	0.74	—	—	—	—	—	—	—	14	46		
5	P. A.	Ultera gastrica d. picc. curva	0.96	1.00	1.50	0.94	—	—	—	—	—	—	—	8	38		
6	D. A.	Ultera duod. ader. al pancreas	0.88	0.90	1.40	0.86	—	—	—	—	—	—	—	16	367		
7	A. A.	Ultera duodenale	1.00	1.20	1.80	0.99	—	—	—	—	—	—	—	6	48		
8	Z. P.	Ultera gastrica	0.92	1.10	1.60	0.94	—	—	—	—	—	—	—	16	32		
9	F. M.	Ultera duodenale	0.98	1.30	1.80	0.99	—	—	—	—	—	—	—	19	58		
10	S. A.	Ultera piccola curva	0.86	0.98	1.48	0.82	—	—	—	—	—	—	—	10	44		
		Due mesi dopo l'operazione	0.89	1.10	1.60	0.92	—	—	—	—	—	—	—	12	36		
11	M. M.	Ultera duodenale	1.30	1.48	2.20	1.80	1.60	1.40	—	—	—	—	—	98	480		
		Due mesi dopo l'operazione	0.99	1.60	1.80	1.40	1.20	1.10	—	—	—	—	—	16	63		
12	P. A.	Ultera duodenale	0.95	0.98	1.80	1.10	0.86	—	—	—	—	—	—	12	45		
		Due mesi dopo l'operazione	0.94	1.10	1.90	0.80	—	—	—	—	—	—	—	14	40		
13	S. L.	Ultera duod. ader. al pancreas	0.76	0.80	0.84	0.60	0.74	0.80	—	—	—	—	—	88	240		
		Due mesi dopo l'operazione	0.90	0.99	1.80	0.96	0.94	—	—	—	—	—	—	28	155		
14	P. B.	Ultera pilorica gastro duod.	1.22	1.60	2.40	1.80	1.60	1.30	—	—	—	—	—	110	558		
		Due mesi dopo l'operazione	0.99	1.30	2.10	0.90	0.96	—	—	—	—	—	—	46	215		
15	M. A.	Ultera duodenale	0.82	0.98	1.30	0.86	—	—	—	—	—	—	—	14	48		
		Due mesi dopo l'operazione	0.90	1.00	1.20	0.82	0.90	—	—	—	—	—	—	14	50		
16	F. S.	Ultera duodenale perforante nel pancreas	0.98	1.30	1.80	0.90	0.99	—	—	—	—	—	—	90	230		
		Due mesi dopo l'operazione	0.94	1.20	1.75	0.88	0.92	—	—	—	—	—	—	68	115		
17	M. A.	Ultera medio gastrica	0.70	0.90	1.35	0.80	0.78	—	—	—	—	—	—	18	45		
		Due mesi dopo l'operazione	0.85	1.20	1.80	0.82	0.88	—	—	—	—	—	—	16	32		
18	B. R.	Ultera duodenale	0.95	1.50	2.20	1.80	1.50	1.00	—	—	—	—	—	120	340		
		Due mesi dopo l'operazione	1.00	1.30	1.80	1.60	1.20	0.90	—	—	—	—	—	86	220		
19	M. P.	Ultera duodenale	0.95	1.20	1.70	0.80	0.94	—	—	—	—	—	—	16	55		
		Due mesi dopo l'operazione	0.99	1.20	1.80	0.88	1.00	—	—	—	—	—	—	14	46		
20	R. A.	Ultera duodenale aderente al fegato e al pancreas	0.99	1.40	1.56	0.90	0.98	—	—	—	—	—	—	75	155		
		Due mesi dopo l'operazione	1.00	1.35	1.60	0.80	1.00	—	—	—	—	—	—	32	99		
21	R. V.	Ultera piccola curva	0.88	0.98	1.40	0.80	0.90	—	—	—	—	—	—	18	60		
		Due mesi dopo l'operazione	0.89	1.10	1.60	0.78	0.88	—	—	—	—	—	—	16	60		
22	D. L.	Ultera duodenale	1.15	1.75	2.10	1.80	1.60	1.40	—	—	—	—	—	68	380		
		Due mesi dopo l'operazione	1.10	1.80	1.60	1.50	1.30	1.20	—	—	—	—	—	60	298		
23	C. A.	Ultera duodenale	0.69	1.36	1.70	0.60	0.50	0.70	—	—	—	—	—	28	215		
		Due mesi dopo l'operazione	0.88	1.40	1.80	1.78	0.89	—	—	—	—	—	—	18	125		
24	M. A.	Ultera medio gastrica	1.10	1.60	1.90	0.80	1.00	—	—	—	—	—	—	16	64		
		Due mesi dopo l'operazione	0.90	1.40	1.70	0.86	0.92	—	—	—	—	—	—	14	60		

RIASSUNTO

L'A. con la prova della iperglicemia provocata e con la ricerca delle unità diastatiche nel sangue e nelle urine ha messo in evidenza, negli ulcerosi gastro-duodenali, lesioni pancreatiche nel 37% dei casi. L'intervento operatorio, consistente nella resezione gastro-duodenale, ha apportato un completo ripristino della funzionalità pancreatica nel 25% dei casi: nel 62% il miglioramento è stato più o meno manifesto, mentre nel 13% dei casi le modificazioni osservate sono risultate trascurabili. L'A. identifica il meccanismo del miglioramento osservato dopo l'intervento nelle profonde modificazioni nervose ed umorali determinate dallo stesso intervento operatorio.

BIBLIOGRAFIA

- ALGLAVE - *Soc. de Chir.*, 9 luglio 1930.  
 ARENA - *Rinascenza Med.*, n. 20, 15 ott. 1926.  
 ARNSPERGER - *Path. u. Ther der Gallenstein-  
 kraukheit* Halle a. S., 1911.  
 BANG - *Der Blutzucker* Wiesbaden, 1913.  
 BINET, BROCA et UNGAR - *Presse Méd.*, n. 52,  
 1929.  
 BORELIUS - *Brunns Beitr.*, Bd. LXXIII, Heft 2.  
 BRINCK - *Zentralbl. f. innere Medizin*, T. 55,  
 S. 40, 6 oct. 1934.  
 BROCCQ et MIGINIAC - *Les pancréatites chroni-  
 ques*. XXIX Congrès de Chir., 1930.  
 — et VARANGOT - *Journ. de Chir.*, t. I, p. 178,  
 1937.  
 CALVERT - *The Lancet*, pag. 1310, 20 apr. 1924.  
 CALZAVARA - *Le Pancreatiti*. Stab. Pol. Riun.  
 Bologna, 1924.  
 — *Arch. It. Malattie App. Dig.*, T. I, pag. 281-  
 291, 1932.  
 CAMMIDGE - *Lancet*, I, pag. 1475, 1910; I, pa-  
 gina 1434, 1911.  
 CAMMIDGE e SEMOU - *Lancet*, I, pag. 368, 1920.  
 CARNOT - *Presse Méd.*, t. I, n. 40, pag. 249,  
 1898.  
 CARPI - *Il Policlinico, Sez. Prat.*, 1923.  
 — *Congresso Ital. di Med. Intern.*, 1924.  
 CELLA C. - *Revisita de Chir. Bucarest*, XXVIII,  
 a. 37, n. 9-12, pag. 5-17, sett.-dic. 1935.  
 CICERI - *Ann. It. di Chir.*, t. 12, pag. 242-251,  
 1933.  
 CLAUDE - Citato da RATHERY.  
 COHN - *Arch. f. Verdauungskrankungen*, Bd.  
 XXXIX, S. 199-211, nov. 1926.  
 COZZUTI - *Minerva Medica*, vol. I, n. 4, pag. 90.  
 DEAYER e PFEIFFER - *The Amer. Journ. of the  
 med. Sciences*, 1912.  
 DONATI - *Boll. e Mem. della Soc. Piem. di Chir.*,  
 n. 9, pagg. 143-473, 1911.  
 EINHORN - *Berlin Klin. Vochenschr.*, H. 49,  
 1914.  
 FISCHLER - *Munch. Med. Woch.*, 1923.  
 FOLIN e BERGLUND - *J. Biol. Chem.*, 1922.  
 FORNI - *Arch. e Atti della Soc. Ital. di Chir.*,  
 pag. 708, 1931.  
 FRITSCH - *Brunns' Beitr.*, Bd. LXVI, H. I, 1910.  
 GABRIELLI - *Ann. It. di Chir.*, pag. 473, 30 aprile  
 1933.  
 GALLI G., PECCO R. e POLACCO E. - *Arch. It.  
 di Chir.*, a. XX, pag. 680.  
 GASBARRINI - *Arch. e Atti della Soc. Ital. di  
 Chir.*, pag. 373-433.  
 GEINITZ R. - *Zentbl. f. Chir.*, H. 23, S. 2069,  
 1928.  
 GIBB W. E. e LOGAN W. - *Archiv of Internal  
 Med.*, n. 3, 1929.  
 GILBERT e BAUDOIN C. R. - *Soc. Biol.*, 1908;  
*Paris Méd.*, 1911; *Boll. Soc. Méd. des Hôp.*,  
 1910.  
 GIBSON e LARIMER J. - *J. of Am. Med. Ass.*,  
 9 febbraio 1924.  
 GRAY - *Arch. of Intern. Med. Boston*, vol. 31,  
 1923.  
 GREEN, SNELLE e WALTSMANN - *Arch. of Inter.  
 Med.*, vol. 36, n. 2, 1923.  
 GREGOIRE - *Anat. Méd. Chir. de l'abdomen*.  
 Ballière, Paris, 1923.  
 GROSS - *Arch. f. Path. u. Pharm.*, 58, 1908;  
*Munch. Med. Wochenschr.*, S. 51, 1797, 1912.  
 HANSEN - *Acta med. Scandinavica Copenhagen*,  
 1923.  
 HARRIS - *J. of Am. Med. Ass.*, n. 10, 1925.  
 HEIBERG - *Die Krankheiten d. Pankreas*. Wie-  
 sbaden, 1914.  
 HJIMANS VAN DER BERCK e SIEGENBEEK VAN  
 HEUKELOM - *Deutsche Med. Woch.*, 17-IV-  
 1925.  
 HEUSS - *Verein f. Inn. Med. und Kinderheil-  
 kunde*, Berlin, Sitzung.  
 — *Verein f. Inn. Med. und Kinderheilkunde*,  
 I-III-1926.

- HUNT - *New-England Journ. of Med.*, t. 198, pag. 610-613, 1928.
- INTROZZI - *I problemi della nutrizione*, a. I, n. 2, 1925.
- KACZANDER - *Deut. Med. Woch.*, 1931.
- KATSCH - *Klin. Wochenschr.*, 12-II-1925.
- KIRCHEIM - *Arch. f. experim. Path. u. Med. Pharmacol.*, 1911.
- KOCK - *Zentr. f. Chir.*, H. 23, S. 1453, 1931.
- KÖRTE - Verletzungen u. Chirurgische Krankheiten der Leber der Gallenblase des Pankreas, u. der Milz. Leipzig, 1922.
- JORNS G. - *Zent. f. Chir.*, H. 8, S. 462, 1928.
- LABBÉ M., LABBÉ H. e NEPVEUX - *C. R. Soc. Biol.*, pag. 397, 1921; pag. 1014, 1922.
- LANGER - *Wiener Klin. Woch.*, H. 9, 1913.
- LEAN - Modern Methods in the Diagn. and treat. of glycosurie and diab. London, p. 93, 1922.
- LE NOIR, CH. RICHET (figlio) e MATHIEU DE FOSSEY - XV Congresso Francese di Med. di Strasburgo, ottobre 1921.
- LÉPINE - Le sucre de sang. Paris, 1921.
- LIEFMANN e STERN - *Bioch.*, I, 1906.
- LOCATELLI - *Poliocl., Sez. Prat.*, pag. 1330, 1930.
- MARCUS - *Klin. Wochenschr.*, H. 29, 1923.
- MARKUS - *Zentr. f. Chir.*, H. 33, 1925.
- MATTHAES - *Arch. f. Klin. Chir.*, a. 166, S. 266-271, 1931.
- MORACCHINI - *Minerva Med.*, 20 gennaio 1925.
- *Minerva Med.*, 31 gennaio 1927.
- MUGGIA - *Rif. Med.*, pag. 138, 1925.
- NIKOLL - *Brit. Med. Journ.*, n. 3072, 15 nov. 1919.
- NIOSI - *La Clinica Chirurgica*, a. XXII, n. 13, 1914.
- NOGUCHI - *Arch. f. Klin. Chir.*, S. 98, 535, 1912.
- OPIE e ALFORD - Citati da GREEN.
- OURY e TECON - *Paris Méd.*, 22-XI-1924.
- PENDE - *La Riforma Medica*, n. 24, giugno 1926.
- *Soc. Lomb. di Med.*, 1937.
- PLIVERIC V. - *Ref. Zent. f. Chir.*, S. 927, 1845.
- POLACCO - *Arch. It. di Chir.*, vol. XVIII, 1927.
- e PECCO - *Klin. Woch.*, n. 39, S. 1867-68, 1928.
- POLONOWSKI e DUHOT - *Presse Méd.*, num. 6, 1923.
- *C. R. Soc. Biol.*, pag. 501, 1921.
- POLLAK - *Erg. des inn. Med. und Kind.*, Bd. 23, 1923.
- PRATT - *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, 1922.
- RATHERY - *Nutrition*, t. I, pag. 75-94, 1931.
- e FROMENT - *Paris Médical*, n. 24, 1926.
- REDVITZ - Tagung der Dehtske Gessellschaft t. *Chir. Zent. f. Chir.*, H. 23, S. 1437, 1927.
- RINDONE - *Riforma Med.*, pag. 1105, 1931.
- ROBSON - *Berl. Klin. Woch.*, pag. 426, 1908.
- *The Lancet*, pag. 19, 3, 26, 3, 2-4, 783, 845, 911, 1904.
- e CAMMIDGE - The pancreas, its. surgery and pathology. *Pilh. u. London*, 1907.
- ROCCHINI C. - *Soc. Lombarda di Chir.*, 19 marzo 1937.
- RONA - *Klin. Wochenschr. Jahrg.*, I, H. 48, 1922.
- ROSSI C. - *Il Policlinico*, a. XL, pag. 272, 1933.
- SACUTO - *Riforma Medica*, pag. 224, 1922.
- SAHLI - Klinische Untersuchungsmethoden. Lipsia, 1921.
- SANTENOISE - Citato da RATHERY.
- SCHMIDT - *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1911.
- *Arch. f. Klin. Chir.*, 174, S. 510-524, 1933.
- SCHMIEDEN e SEBENING - Congr. della Soc. Tedesca di Chirurgia. *Arch. f. Klin. Chir.*, 1927.
- SEHLBACH - *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 39, 1810, 1910.
- SIMON - *Klin. Wochenschr.*, H. 48, S. 2295, 1925.
- SORRENTINO - *La Riforma Medica*, n. 17, 1910.
- STOCKER - *Deutsche Zeit. f. Chir.*, 207, S. 249-264, 1930.
- TAMMANN - *Zentralbl. f. Chir.*, 57, S. 1121, 1930.
- TRUHART - *Zentralbl. f. inn. Med.*, H. 25, 1909.
- TUSINI - *Arch. e Atti della Soc. It. di Chir.*, pag. 562, 1931.
- TRIVELLINI - *Boll. e Mem. della Soc. Piem. di Chir.*, n. 11 e 12, 1937.
- UFFREDUZZI - *Ibid.*, n. 15, 1931.
- UNGAR e HEUSS - *Zeit. f. Chir.*, H. 24, 1926.
- WAKEFIELD, MAC CAUGHAN et MAC VUCAR - *Arch. Of. Intern. Med.*, t. 45, pag. 473-478, 1930.
- WILDEGANS - *Der Chir.*, H. 8, Bd. 1929.
- WILLIAMS - *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, vol. XXIX, 1897.
- WINTERNITZ - *Münch. med. Wochenschr.*, S. 1038, 1911.
- WIPPLE - *Journ. of the Amer. Med. Ass.*, vol. LXVI, n. 3, 1916.
- WOHLGEMUTH - *Biochem. Zeitschr.*, pag. 21, 432, 446, 1908-1909; pag. 39, 302, 1912.
- e NOGUCHI - *Berl. Klin. Wochenschr.*, H. 23, 1921.
- Per gli altri Autori citati vedi COZZUOLI, BROCCO et VARANGOT.



