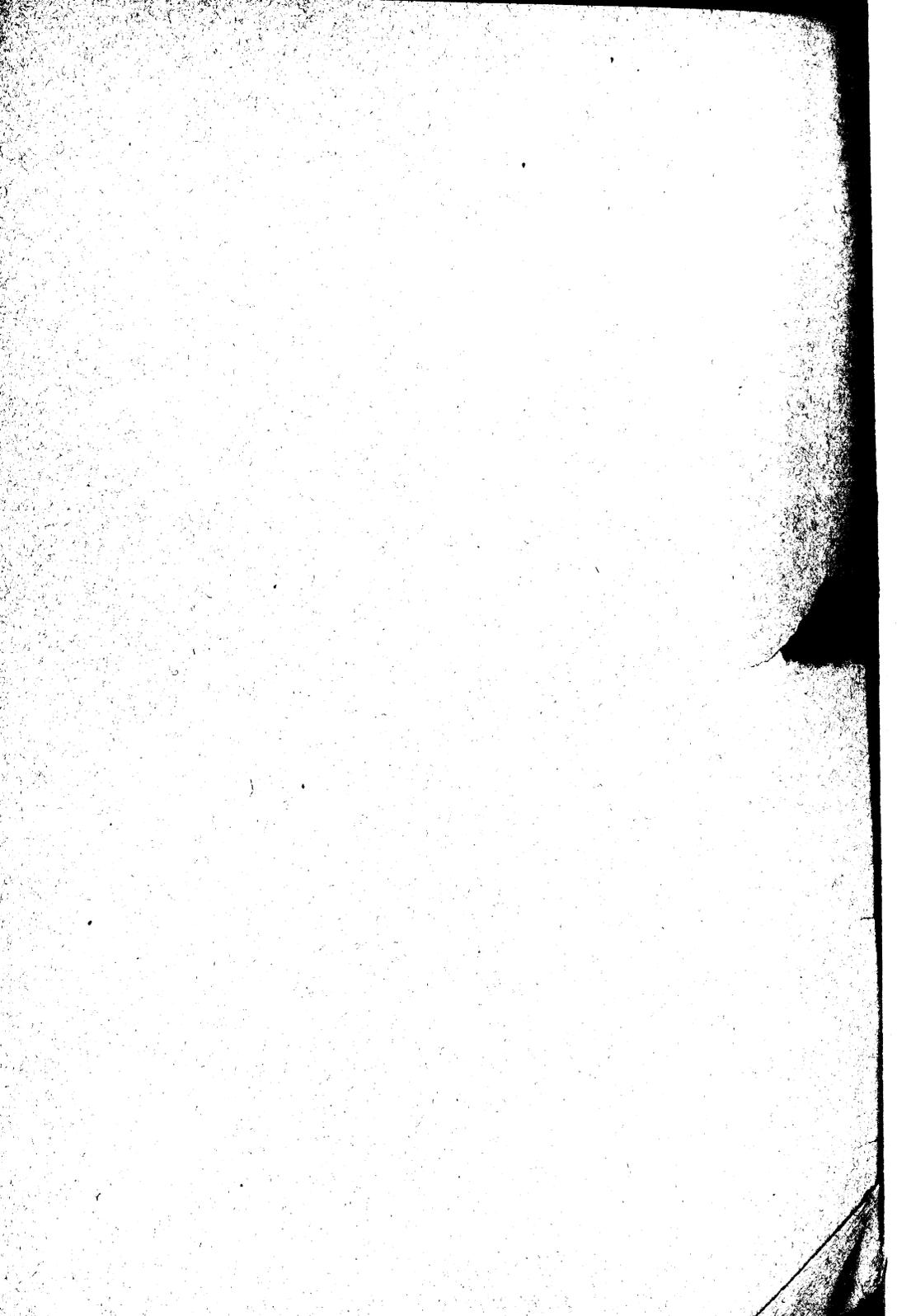


Mac B7h/38

F. MAGRASSI

SU DUE CASI DI ENDOCARDITE LENTA
DA STAFILOCOCCO AUREO: COSTANZA
DELLE PARTICOLARI CARATTERISTICHE
BIOLOGICHE CONSTATATE NEI CEPPI
STAFILOCOCCICI ISOLATI.

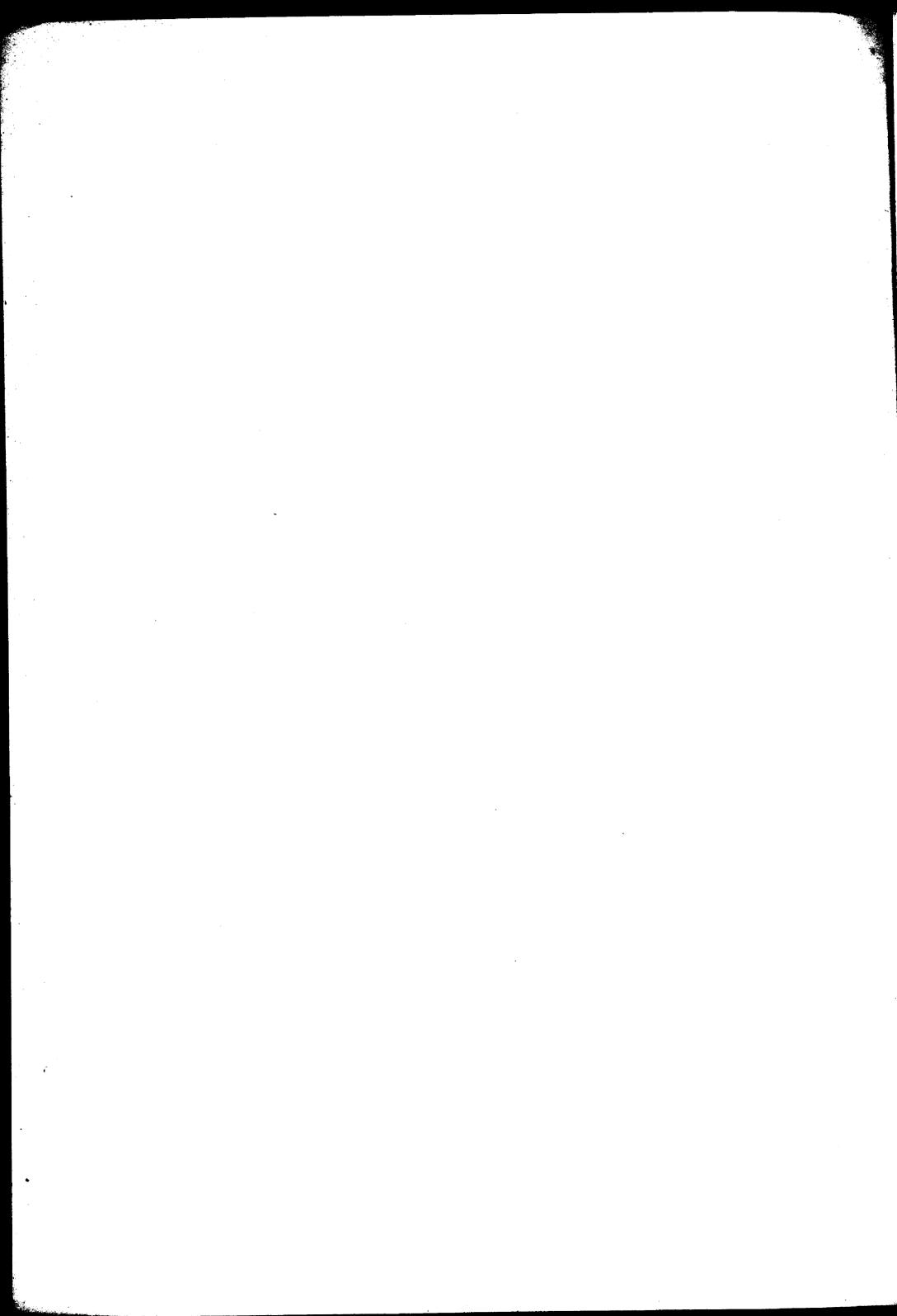
Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXVIII (1942-XX) - Fasc. 4



F. MAGRASSI

Su due casi di endocardite lenta da stafilococco aureo:
costanza delle particolari caratteristiche biologiche
constatate nei ceppi stafilococcici isolati.

*Comunicazione alla Seduta del 25 aprile 1942-XX
della Reale Accademia Medica di Roma*



Il primo dei due casi di endocardite lenta da stafilococco aureo venne alla mia osservazione nel 1938, e già fu oggetto nel 1940 di una mia comunicazione [1] a questa Accademia; le particolari caratteristiche biologiche riscontrate nello stafilococco isolato dal sangue di questa paziente mi parvero di tale interesse che mi spinsero a condurre una serie di ricerche sistematiche intese a chiarire il significato del particolare comportamento biologico presentato dal germe. I risultati di queste ricerche furono già in gran parte resi noti in un'altra mia comunicazione [2] fatta lo scorso anno a questa stessa Accademia: ne richiamo ora gli elementi essenziali.

Le singolari caratteristiche biologiche possedute dallo stafilococco isolato da questo primo caso di endocardite lenta, si dimostrarono riassumibili in un profondo vizio nella funzione moltiplicativa, che impediva totalmente o parzialmente lo sviluppo del germe in condizioni culturali perfettamente atte alla crescita dello stafilococco normale (quali ad es. la cultura in brodo o su agar semplici): « fenomeno batteriostatico » fu definito quello in cui si rivelava questa inibizione alla moltiplicazione del germe.

Parallelamente alle ricerche intese a studiare il meccanismo e le cause di un tale particolare comportamento culturale, altre ne furono condotte che portarono alla constatazione che le caratteristiche biologiche osservate nel ceppo stafilococcico suddetto non rappresentavano una singolarità di eccezione, ma che esse erano presenti in altri ceppi di stafilococchi ricavati da materiali umani, e persino potevano essere conferite artificialmente a ceppi stafilococcici inizialmente normali. Questa constatazione mi parve accrescesse l'importanza del fenomeno batteriostatico, e nello stesso tempo mi diede in mano un materiale di studio molto più ampio, che permise a me e ai miei collaboratori di svolgere ricerche complete sui diversi aspetti del problema.

Furono innanzitutto precisati i diversi fattori che influenzano la dimostrabilità del fenomeno batteriostatico: tipo del terreno culturale, pH

di esso, temperatura di sviluppo dei germi, quantità dei germi seminati, metaboliti batterici (v. anche SCALFI [3, 4]).

Nello studio del meccanismo con cui interviene nel germe quel vizio della sua capacità moltiplicativa, che nel fenomeno batteriostatico trova la sua espressione, furono raccolte numerose prove atte a dimostrare che tale vizio è dovuto nel germe a una difficoltata utilizzazione del fattore di crescita dello stafilococco, e quindi a una maggiore esigenza quantitativa di esso.

Il substrato causale della diminuzione della capacità moltiplicativa del germe, esprimendosi attraverso il fenomeno batteriostatico, fu ricercato attraverso due vie di indagine. Anzitutto, analizzando il destino dello stafilococco presentante il fenomeno batteriostatico, quando sia posto in un substrato liquido (brodo di cultura e mestruai indifferenti), si giunse alla dimostrazione che le leggi dominanti la crescita del germe, e quindi la dimostrabilità del fenomeno batteriostatico, sono del tutto estranee a quelle che regolano l'attività del fattore causale primitivo che, influendo sul germe con una azione che si può dalle sue conseguenze definire lesiva, ne modifica la funzione moltiplicativa: potendo quindi essere attribuita a tale fattore causale una sua propria individualità biologica distinguibile da quella del germe, esso venne indicato col nome di « batteriostato ».

In un secondo gruppo di ricerche venne dimostrata la possibilità di trasmettere a stafilococchi normali tale fattore; questa trasmissibilità poté essere documentabile con molta maggior regolarità e frequenza nelle prove *in vivo* che in quelle *in vitro*; il batteriostato poté infatti essere trasmesso e mantenuto nei tessuti e negli umori di un organismo animale, e di qui ceduto a uno stafilococco normale venuto con essi in contatto (sia *in vivo*, sia, sebbene con maggior difficoltà, *in vitro*). Unendosi allo stafilococco normale, il batteriostato gli imprime quella caratteristica lesione nella funzione moltiplicativa che si manifesta *in vitro* attraverso il fenomeno batteriostatico. Sulla base di questi elementi, poté essere discussa e ritenuta probabile la natura *virus*-simile del batteriostato, che ho creduto di poter in modo particolare ravvicinare per le comuni caratteristiche all'agente determinante la trasformazione del pneumococco.

Queste ricerche quindi, intese a chiarire il substrato causale del particolare comportamento biologico presentato da questo gruppo di stafilococchi per dir così patologici, approdarono all'isolamento del fattore denominato batteriostato e all'identificazione delle principali caratteristiche, sulle quali riposa la sua individualità biologica. Ma da queste stesse ricerche affiorarono altri elementi, capaci di fornire un primo orientamento nella valutazione del rapporto tra le particolari caratteristiche biologiche presentate dagli stafilococchi studiati, e gli organismi da cui il

germe era isolato : si imponeva infatti innanzitutto di poter precisare se tale rapporto dovesse essere considerato semplicemente occasionale e fortuito, o se esso, rientrando in leggi determinate, potesse rivestire un significato particolare. Risultava infatti dimostrato, nelle suddette ricerche, che il batteriostato può essere dissociabile dallo stafilococco, che ne rappresenta il testo rivelatore, e può diffondersi, permanere e trasmettersi nei tessuti di un organismo animale, dove la sua presenza viene a noi rivelata solo attraverso la capacità conferita ai tessuti e agli umori di questo organismo, di trasmettere ad uno stafilococco normale il caratteristico vizio della funzione moltiplicativa. Ma la trasmissione sperimentale del batteriostato all'organismo animale potè essere ottenuta non solo partendo dagli stafilococchi presentanti il fenomeno batteriostatico o dai loro derivati (filtrati di brodculture), ma anche partendo da altri tipi di germi come streptococchi ed enterococchi isolati da casi di endocardite lenta, e dagli umori — sangue, urine — ottenuti da questi pazienti.

Già questi dati di fatto potevano fondatamente indurre a pensare, che analogamente a quanto avviene nel campo sperimentale, anche negli organismi umani in condizioni determinate, come ad es. nell'endocardite lenta, si avesse una diffusione nei tessuti e negli umori di questo fattore denominato batteriostato, la cui presenza a noi si potrebbe rivelare solo quando un germe come lo stafilococco ce lo denunzia attraverso il vizio nella funzione moltiplicativa che ad esso dal batteriostato viene conferita. La constatata possibilità di isolare molto spesso stafilococchi presentanti il fenomeno batteriostatico dalle urine di pazienti affetti da endocarditi lente tipiche da streptococco viridante o da enterococco (in 6 su 9 casi, come risulta da ricerche condotte da GIORDANO [3]), appoggiava un tale modo di vedere.

Questo insieme di ricerche era in pieno sviluppo, quando capitò alla mia osservazione, nei primi mesi del 1941, un secondo caso di endocardite lenta da stafilococco. Anche in questo caso il quadro clinico si dimostrò fin dagli inizi così completo e tipico, da non poter lasciare dubbi sull'interpretazione diagnostica di esso. Eccone in sintesi la descrizione :

B. Massimo, a. 30, industriale. — Tifo a 12 anni; afferma di non aver mai sofferto di affezioni reumatiche. Un vizio cardiaco fu constatato casualmente durante il servizio militare, a 21 anni; per tale affezione cardiaca fu posto in congedo. A 26 anni furono constatate positive le reazioni sierologiche per la lues; da allora, nei 4 anni successivi, si assoggettò a regolari cure antiluetiche.

Nella primavera del 1940 cominciò ad accusare astenia, epistassi frequenti, artralgie vaganti e ricorrenti accompagnantesi a modici e irrego-

lari rialzi termici (fino a 38-38,5°); tale sintomatologia era però abbastanza bene tollerata dal paziente, così da consentirgli di svolgere la propria normale attività di lavoro. Solo nel novembre 1940, essendosi accentuate un poco le manifestazioni febbrili e il deperimento, si fece ricoverare in ambiente ospedaliero, dove gli fu praticata tonsillectomia, che non influì per niente sulla evoluzione febbrile della malattia. Quivi, il 21 febbraio 1941 fu praticata la prima emocultura, che risultò positiva per uno stafilococco, definito dal batteriologo che lo esaminò come « stafilococco citreo » a sviluppo stentato e tardivo. Nel frattempo, fino ai primi di giugno 1941 quando venne alla mia osservazione, la febbre perdurò modica, accompagnata di tratto in tratto da artralgie; ai primi di giugno entrò in una clinica privata, ove io ebbi modo di seguire il paziente per alcuni mesi.

L'obiettività, al momento dell'ingresso, si riassume nei dati seguenti: condizioni generali scadenti; polso celere, talora aritmico per extrasistoli; vivace pulsazione al giugulo e al collo; pressione arteriosa Mx 135 - Mn 65. Cuore: modico ingrandimento del ventricolo sinistro (punta al V spazio, un dito fuori dall'emiclaveare) e dell'atrio sinistro (tratto orizzontale sulla III costa di 4 cm.); soffio sistolico rude, a massima ascoltazione puntale e a diffusione ascellare; soffio diastolico dolce, aspirato, con massima ascoltazione sul centro e sul focolaio aortico; avventuazione del II tono sul focolaio della polmonare. Modico ingrandimento della milza (in alto all'8^a costa, deborda di 2 dita dall'arco, globosa, leggermente dolente); fegato nei limiti. Arti: dita a bacchetta di tamburo e unghie incurvate a vetro di orologio; dolenti alcune delle grandi articolazioni; riflessi rotulei assenti. Le ricerche collaterali che poterono essere compiute, diedero: esame urine negativo; sangue: Hb 66, Gl. r. 4.800.000, V.G. 0,68, Gl. b. 10.800 (neutr. 57, eosin. 1, monociti 6, linfociti 36); cutireazione alla tubercolina leggermente positiva.

Il paziente rimase sotto il mio controllo fino alla metà di ottobre 1941; durante questi mesi (precisamente il 15 giugno, il 16 luglio, l'11 settembre, il 6 ottobre) gli furono praticate 4 emoculture, che furono costantemente positive per lo stesso stafilococco, sulle cui caratteristiche ritornerò tra poco. Quanto al decorso, è da sottolineare che il paziente presentò ripetutamente diffusione di emboli micotici, di cui la maggior parte a tipo di noduli di Osler ai polpastrelli delle dita o in altre sedi cutanee, altri a localizzazione splenica. La curva termica rimase in tutti questi mesi immutata, con cuspidi quotidiane tra 38 e 39°, e remissione mattutina sotto i 37°; si ebbe solo un breve periodo di apiressia di 8 giorni in seguito a un ciclo curativo con streptosil-tiazolo.

Dopo la sua uscita dalla Clinica, seppi che il paziente era stato coito nel novembre 1941 da una complicanza embolica cerebrale, in seguito alla quale venne a morte qualche tempo dopo.

Si tratta quindi di un caso tipico di endocardite lenta con localizzazione aortica e mitralica, insorta in un soggetto già cardiopatico per probabile insufficienza aortica di natura luetica; il decorso fu molto prolungato, essendo durato circa 18 mesi dai primi inizi delle manifestazioni febbrili all'*exitus*. Durante gli ultimi 8 mesi di malattia, dal febbraio all'ottobre 1941, furono eseguite 5 emocolture, che diedero tutte lo stesso risultato.

Le semine del sangue, in quantità anche abbondanti, nei terreni liquidi rimasero sempre sterili: invece negli agar sangue, preparati direttamente col sangue del paziente, si sviluppavano dopo 3-6 giorni di termostato coloniette anemolitiche circondate da un alone bruno verdastro; il passaggio su agar sangue di tali colonie dava sviluppo di colonie di tipo stafilococcico, un po' più lente nella crescita in confronto a stafilococchi normali; tali colonie assumevano un pigmento giallo ocre, di una tonalità intermedia tra quella dello stafilococco citreo e quella dello stafilococco aureo. La morfologia presentata dal germe era quella di un tipico stafilococco a cocchi di media grandezza.

Ma la caratteristica essenziale presentata da tutti i ceppi isolati fu di presentare un fenomeno batteriostatico di notevole intensità: su agar semplice il germe non dimostrava una crescita macroscopicamente apprezzabile, e solo dopo alcuni giorni di termostato ad un esame microscopico si rilevavano gli accumuli irregolari di cocchi, che rappresentano i rudimenti iniziali di colonie incapaci di ulteriore sviluppo; in brodo semplice il germe non cresceva affatto, a meno di essere seminato in grande quantità. Massima si rivelò nel complesso la intensità del fenomeno batteriostatico per questo germe, in confronto a quella dimostrata da tutti gli altri numerosi ceppi stafilococcici precedentemente studiati da me e dai miei collaboratori.

Le leggi dominanti la dimostrabilità del fenomeno batteriostatico si rivelarono anche per questo ceppo stafilococcico identiche a quelle precedentemente descritte. Deve esser solo in modo particolare sottolineato che in funzione dell'intensità del fenomeno batteriostatico presentato da questo stafilococco, l'esigenza di esso di fronte al fattore di crescita si dimostrò notevolmente superiore, nell'ordine quantitativo e forse anche in quello qualitativo, in confronto a tutti gli stafilococchi modificati precedentemente presi in considerazione. Questa eccezionale esigenza del germe di fronte al fattore di crescita ha permesso anche di precisare una graduazione nell'attività funzionale del fattore di crescita contenuto nelle

diverse sostanze prese in esame: di gran lunga più attiva si dimostrò ad es. la parte corpuscolata del sangue, in confronto al plasma ed al siero, nei quali il fattore di crescita si dimostrò press'a poco di uguale attività; un'attività intermedia tra la sospensione di globuli rossi e il siero o plasma venne dimostrata dai metaboliti batterici. Da questa appena accennata graduazione dell'attività del fattore di crescita stafilococcico si intravede anche la possibilità di una molteplicità qualitativa di tale fattore di crescita: l'azione stimolante la crescita dello stafilococco potrebbe essere posseduta in gradi diversi da sostanze tra loro diversissime; ciò sarebbe in accordo anche con precedenti mie osservazioni condotte sulle miscele vitaminiche di B_1 e di acido nicotinico, ritenute da KNIGHT [6] e da KOSER e collaboratori [7] come equivalenti al fattore di crescita nella loro azione stimolante sulla crescita stafilococcica; queste hanno invece dimostrato, di fronte agli stafilococchi presentanti il fenomeno batteriostatico, un'attività stimolante la crescita del germe di gran lunga inferiore a quella presentata da sostanze spontaneamente ricche in fattore di crescita, come il siero di sangue o i filtrati batterici, e in alcune condizioni di cultura, come su terreni solidi, addirittura insufficienti a compensare l'iniziale deficienza dell'attività del fattore di crescita.

Un altro dato di interesse, risultato dallo studio dello stafilococco isolato da questo caso di endocardite lenta, è quello relativo al destino del germe quando sia posto in un mestruo liquido: la progressione nella diminuzione della capacità moltiplicativa del germe arriva per questo stafilococco, prima della sua morte che interviene dopo alcuni giorni (4-6), a un grado molto più elevato che per i germi precedentemente studiati, cosicchè il fenomeno batteriostatico si rivela ad un dato momento evidetissimo anche su agar sangue. Si può così arrivare, in seguito a questo trattamento *in vitro*, a un ritardo nella crescita su agar sangue paragonabile a quello che fu dato di osservare solo al primo isolamento dello stafilococco dal sangue del paziente. Rimane ad ogni modo anche per questo stafilococco ampiamente documentato, attraverso il suo comportamento in mestruo liquido, l'individualità del fattore ad azione lesiva sul germe, che fu denominato batteriostato.

* * *

Anche volendo prescindere dagli altri risultati, di fronte all'evenienza del contemporaneo coincidere in due singoli casi di endocardite lenta dell'eccezione nell'eccezione, e cioè dell'isolamento di stafilococchi lesi nella funzione moltiplicativa — reperto di eccezione tra gli stafilococchi — da endocarditi lente da stafilococco — reperto di eccezione tra le endo-

carditi lente — non si può non sfuggire alla suggestione che i fenomeni osservati siano tra loro legati non da un rapporto capriccioso di singolari coincidenze casuali, ma da una legge definita. In più l'osservazione clinica del secondo caso di endocardite lenta da stafilococco ha assunto un significato tutto particolare, perchè è caduta su un terreno che era preparato per illuminarla e per esserne illuminato; basta ch'io ricordi qui il gruppo di osservazioni concernenti la dimostrata trasmissibilità del batteriostato *in vivo*, partendo dal sangue di 7 pazienti affetti da endocardite lenta, a diverso reperto emoculturale (5 casi con streptococco viridante, 1 con enterococco, 1 con stafilococco aureo), e dai filtrati di brodculture di 3 ceppi di streptococchi viridanti e di 1 di enterococco isolato da endocarditi lente. Risulta chiaro allora come il dato clinico sancisca l'interpretazione che già affiorava da questo insieme di dati sperimentali, e come questi ultimi chiariscano l'interpretazione delle osservazioni cliniche che sarebbero rimaste mute e fredde se si fossero arrestate al semplice significato di casistica di eccezione.

Oggi, in seguito a una larga e precisa documentazione, non è più lecito discutere sulla pluralità degli agenti batterici che si possono isolare dal sangue di pazienti affetti da endocardite lenta, così come non è più lecito discutere sull'appartenenza delle endocarditi lente a una categoria nosologica più estesa, quella delle sepsi lente, di cui l'endocardite lenta è un caso particolare; ciò non toglie che si debba ancora ritenere lo streptococco viridante come lo schizomicete più frequentemente isolabile dal sangue in casi di sepsi lente, e l'endocardite lenta come l'evenienza clinica più frequente o forse più facilmente riconoscibile, nel campo delle sepsi lente. Orbene, queste mie ricerche mi pare consentano per ora di affermare che esiste nelle endocarditi lente, indipendentemente dai diversi agenti batterici che conferiscono loro il carattere di sepsi ad apparente plurima eziologia, un denominatore comune rappresentato dal fattore che io ho denominato batteriostato, fermandomi nell'attribuzione della sua particolare individualità biologica, sull'unico fenomeno che è capace di rivelarcene *in vitro* la presenza.

Quale il significato di questo nuovo fattore, nel complesso ed ancora oscuro meccanismo eziopatogenetico di questa forma morbosa? Ritengo oggi prematura qualsiasi affermazione su questo aspetto del problema; un ulteriore passo innanzi potrà dirsi in questa direzione compiuto quando saranno portate a termine le ricerche ora in corso, da un lato tendenti a stabilire la frequenza con cui stafilococchi lesi nella funzione moltiplicativa dal batteriostato possano essere isolati dalle comuni sorgenti di stafilococchi patogeni e non patogeni (dai già numerosi dati negativi finora raccolti sembra essere questa evenienza assolutamente eccezionale), dal-

L'altro tendenti a precisare su una larga casistica il rapporto di frequenza tra la constatata presenza del batteriostato nelle endocarditi lente e nelle sepsi lente, e la eventuale presenza di questo fattore nelle più diverse forme morbose.

Uno spunto di grande interesse affiora a questo proposito dalle ricerche sulle quali GIUNCHI [8] ha prima di me riferito. Esse ci hanno trasportato in un campo totalmente diverso: quello delle infezioni tifoidee; e ci hanno rivelato che anche in questo campo possono osservarsi fenomeni, la cui analogia profonda con quelli da me descritti per lo stafilococco non può non colpire, così come non può non colpire l'incrociarsi negli stessi organismi di ceppi di stafilococco e di bacilli gram negativi del gruppo tifo-coli, ugualmente viziati nella funzione moltiplicativa. Già GIUNCHI [8] ha dettagliatamente esposto gli elementi per i quali si può fondatamente sospettare un'identità dell'agente causale che sta alla base del vizio della funzione moltiplicativa esprimendosi *in vitro* col fenomeno batteriostatico, nello stafilococco e nel bacillo tifico. Se così fosse, si dovrebbe ammettere che il denominatore comune trovato presente nelle endocarditi lente si estende ad altre forme di sepsi: ed ecco acquistare un significato suggestivo il particolare ed anomalo decorso clinico osservato da GIUNCHI [8] nei due casi di infezione tifoidea, che portarono all'isolamento contemporaneo di ceppi tifici e di ceppi stafilococcici viziati nella funzione moltiplicativa. Si avvicini questa anomalia di decorso nel campo delle sepsi tifoidee a quella anomalia di decorso e di quadro clinico che nel campo delle sepsi da streptococco o anche da stafilococco conferisce alle endocarditi lente e alle sepsi lente una così particolare fisionomia clinica: da questo avvicinamento nascono facilmente analogie e raffronti sul comportamento reattivo degli organismi soggetti a tanto diverse infezioni; e nello stesso tempo si può essere portati a pensare che possa attribuirsi al fattore trovato comune in tali affezioni morbose una parte attiva nella genesi del particolare atteggiamento reattivo di questi organismi di fronte alle più diverse infezioni.

Questa deve però intendersi non come un'interpretazione conclusiva, ma come uno spunto di partenza per gli ulteriori sviluppi di queste nostre ricerche.

RIASSUNTO. — L'A. richiama il primo caso da lui osservato di endocardite lenta da stafilococco aureo, già precedentemente reso noto; e sottolinea le particolari caratteristiche biologiche constatate nel ceppo stafilococcico di qui isolato, riassumibili in una notevole diminuzione dell'attività moltiplicativa del germe; tale diminuzione si rivela *in vitro* attraverso il fenomeno batteriostatico. Vengono ricordati i risultati principali ottenuti nelle ricerche sistematiche condotte per chiarire il significato del particolare comportamento biologico presen-

tato dal germe: tali ricerche condussero all'identificazione di un fattore ad azione lesiva sul germe, denominato batteriostato, e documentano la trasmissibilità *in vitro*, e più facilmente *in vivo* del batteriostato a stafilococchi normali.

Viene descritto un secondo caso di endocardite lenta da stafilococco aureo, in cui le caratteristiche biologiche del germe ripetono esattamente le caratteristiche degli stafilococchi modificati dal batteriostato.

Viene sottolineato il significato suggestivo del ritrovare in due casi di endocardite lenta da stafilococco, di per sè eccezionali, la presenza di stafilococchi modificati dal batteriostato — reperto eccezionale tra gli stafilococchi patogeni e non patogeni. Il valore di tale coincidenza viene accresciuto dalla dimostrata possibilità di trasmettere il batteriostato *in vivo* a stafilococchi normali partendo dal sangue di endocarditi lente o dai derivati batterici di streptococchi o enterococchi isolati da endocarditi lente. Tutto ciò induce a considerare il batteriostato come un denominatore comune presente nelle endocarditi lente indipendentemente dalla loro apparente diversa eziologia batterica. Viene infine discusso il significato di tale fattore nella eziopatogenesi delle endocarditi lente e di altre forme di sepsi a lento decorso.

BIBLIOGRAFIA

- [1] MAGRASSI, *Su un caso di endocardite lenta da stafilococco aureo: singolari proprietà biologiche del germe isolato*, « Boll. e Atti R. Accad. Med. Roma », 66, 146, 1940.
- [2] MAGRASSI e SCALFI, *Studi su un fattore ad azione autobatteriostatica presente in alcuni ceppi stafilococcici*, « Boll. e Atti R. Accad. Med. Roma », 67, 115, 1941.
- [3] SCALFI, *Contributo allo studio di alcuni particolari ceppi stafilococcici presentanti uno spontaneo fenomeno di batteriostasi. Nota I: Condizioni culturali che regolano l'evidenziamento della loro tipica modalità di crescita*, « Boll. Ist. Sier. Mil. », 21, 67, 1942.
- [4] — Id. - *Nota II: Influenza esercitata dalla temperatura e dal pH del substrato culturale sul fenomeno batteriostatico*, « Boll. Ist. Sier. Mil. », 21, 1942 (in corso di stampa).
- [5] GIORDANO A., *Studio sulla frequenza in diverse forme morbose di ceppi stafilococcici modificati dal « batteriostato »*. Tesi di laurea R. Università di Roma, 1941.
- [6] KNIGHT, *The nutrition of staphylococcus aureus; nicotinic acid and vitamin B₁*, « Biochem. J. », 31, 731, 1937.
- [7] KOSER, FINKLE, DORFMAN, JORDAN e SAUNDERS, *A comparative study of the growth-promoting properties of various substances*, « J. Infect. Dis. », 62, 209, 1938.
- [8] GIUNCHI, *Su due casi di infezione tifoidea con anomalo quadro clinico: particolari caratteristiche biologiche dei ceppi tifici isolati*, « Boll. e Atti R. Acc. Med. Roma », 68, aprile 1942.

517012



