

Mix B 75 / 1940
50

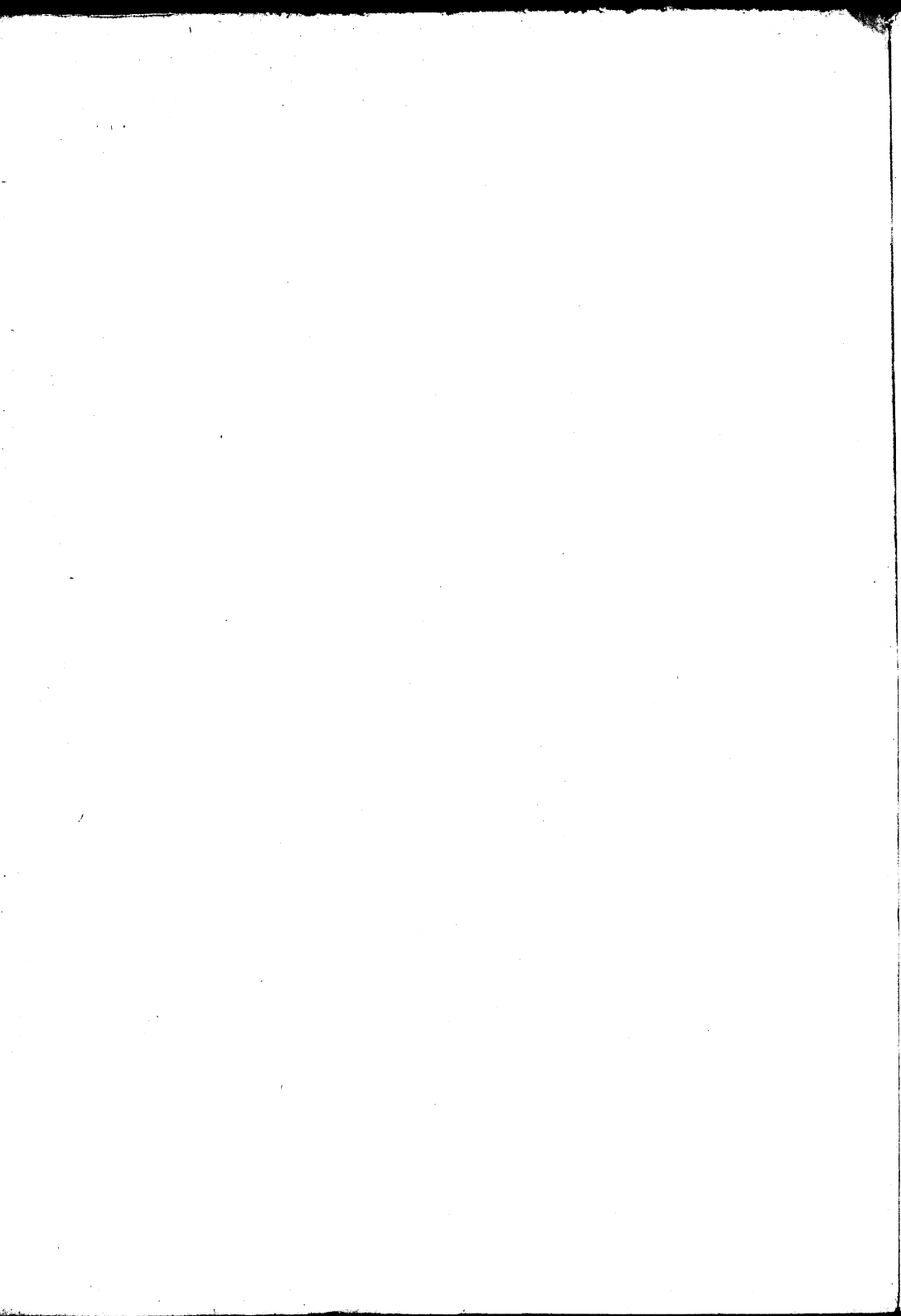
Dott. S. DENTICI

Radiostimolazione di milza megalina da malaria cronica

Estratto da *Tumori*, Anno IX, fasc. I

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1922



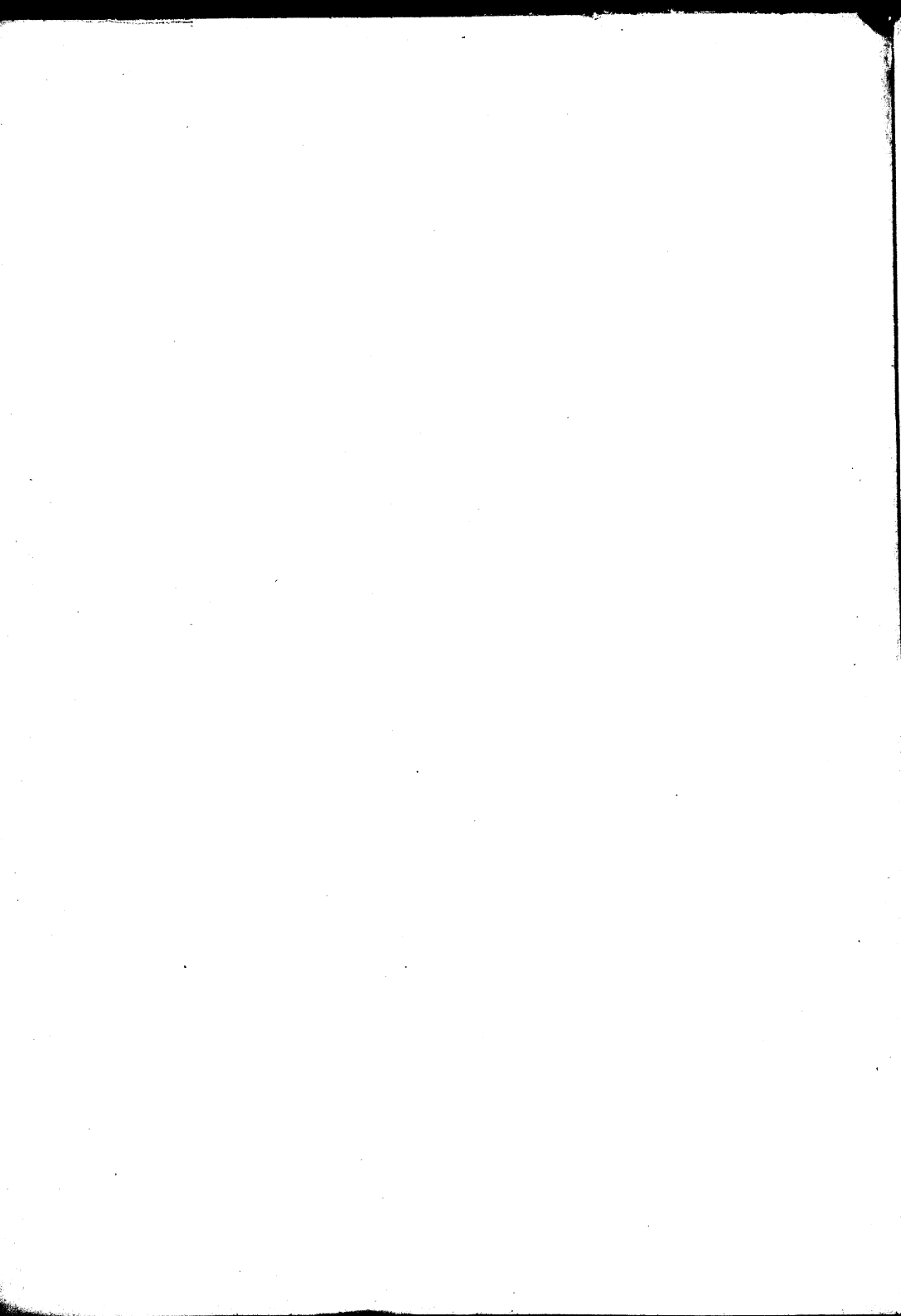
Dott S. DENTICI

Radiostimolazione di milza
megalina da malaria cronica

Estratto da *Tumori*, Anno IX, fasc. I

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO

1922



R. ISTITUTO DI PATOLOGIA CHIRURGICA - CAGLIARI

PROF. G. FICHERA

Dott. S. DENTICI

Radiostimolazione di milza megalica da malaria cronica

Ricerche sperimentali ed osservazioni cliniche hanno, da tempo, dimostrato l'influenza dei raggi Röntgen sul sistema ematopoietico, in specie sulla milza.

Heineke, sin dal 1905, influenzando con i raggi X, gli organi profondi di topi, cavie e conigli, richiamò l'attenzione sovra l'azione dei raggi sul tessuto linfoide: poichè, quando ancora non trovava variazioni in altri organi sottoposti all'azione dei raggi; egli, invece, notava gravi alterazioni, sino alla necrosi, del tessuto linfoide sia nella milza che nel midollo osseo. Tale stadio era poi seguito da un'attiva rigenerazione del tessuto colpito, allorchè l'influenza delle irradiazioni non aveva sorpassato un dato limite.

Queste esperienze dell'Heineke, insieme con altre, hanno avuto ripercussione per la terapia delle emopatie. Man mano che i lavori sperimentali sono andati dimostrando l'influenza particolare, quasi elettiva, dei raggi X sui tessuti linfo-mieloidi, la röntgen e la radioterapia sono state adoperate nelle leucemie (ove, secondo Crémieu, la radioterapia rappresenta un vero trattamento specifico) nelle sindromi pseudo-leucemiche, nelle splenomegalie aleucemiche, nella ipertrofia del timo, nelle adenopatie in generale.

Tra i recenti contributi e le nuove proposte, degno di rilievo è il caso pubblicato da Jona nel 1916, di ittero acolorico splenomegalico primitivo, tipo Hayem-Widal, ad andamento grave e progressivo, in

cui dopo un anno di inutile trattamento medico, 21 sedute di raggi X applicati sulla milza, arrestarono il processo e lo vinsero definitivamente (guarigione clinica da quasi tre anni).

È altresì interessante, in ispecie dal lato chirurgico, sebbene subito dibattuta, la comunicazione di Stephan; il quale irradiando la milza avrebbe determinato in modo costante l'arresto di emorragie di varia origine; poichè, si avrebbe un aumento del fermento coagulante del sangue. Egli spiega l'accresciuta coagulabilità del sangue mediante l'eccitamento dell'apparecchio reticolo-endoteliale della milza, che si determinerebbe in seguito all'azione dei raggi X. Le vedute di Stephan sono accettate con riserva da Partsch; che, in una nota recentissima, si occupa della irradiazione della milza e del fegato, in rapporto alla terapia e alla profilassi delle emorragie di varia natura; ed anche come mezzo preventivo da mettere in uso prima degli interventi operativi sugli organi parenchimatosi e nelle prevedibili emorragie capillari.

In questi ultimi tempi, poi soprattutto in Italia, s'è ripreso il concetto di utilizzare la röntgen e la radioterapia per la cura della malaria cronica con ipertrofia della milza. A dire il vero, già nel 1908, Melis comunicava al congresso di medicina interna un caso di splenomegalia malarica trattato coi raggi X, mediante applicazione sulla regione occupata dal tumore splenico. Dopo la 7ª seduta la tumefazione lienale aveva subito un'assai notevole riduzione; e, l'A. avendo riveduto l'inferma dopo tre mesi da che si era smessa la cura, constatò che il tumore splenico non avea mutato i limiti della riduzione ottenuta dalla cura coi raggi.

Quénu e Degrais, nel 1913, descrissero un caso di splenomegalia d'origine malarica, in cui essi applicarono con favore la radioterapia, ottenendo diminuzione del tumore di milza e modificazione della formula ematologica.

Anche Froes, nel 1915, constatò un successo transitorio in un caso di splenomegalia malarica, trattato con la röntgenerapia.

Degna di rilievo è l'osservazione di Moreau (1918), il quale in un malato di malaria cronica, senza plasmodi nel sangue, *mediante una sola applicazione di raggi X sulla milza*, suscitava nell'infermo una vio-

lenta reazione, con accesso febbrile, e comparsa di parassiti nella circolazione periferica. La milza ritornava rapidamente nei limiti normali, mentre però il pronto uso di arsenico e chinino somministrati corrispondeva con la celere scomparsa del parassita dal sangue ed il forte miglioramento dello stato generale.

Tempini (1918) ha studiato l'uso dei raggi X per provocare la malaria latente, ottenendone nel 35 per cento dei casi la mobilitazione dei parassiti, la partenogenesi in un terzo dei casi, *una sensibile riduzione del tumore di milza in tutti i casi*, nessuna azione terapeutica.

Wolff (1919) comunicava su 65 casi di malaria cronica curati coi raggi X. In cinque casi gravi, nei quali ogni altra terapia era fallita, l'irradiazione del fegato e della milza, portò a guarigione completa, nel senso che ancora dopo 10-17 mesi non si era ripetuto nessun accesso febbrile e gli organi irradiati erano tornati al volume normale. In quasi tutti gli altri casi si osservò almeno un miglioramento durante il periodo di cura coi raggi X.

Ma bisogna riconoscere che è soprattutto per le pubblicazioni di Pais (1917-21) che al concetto dell'azione abiotica prodotta dalle radiazioni, si è aggiunto quello dell'azione eubiotica, basato sulla adatta somministrazione di dosi piccolissime di raggi X.

Pais ha, inoltre, avanzato l'ipotesi che le irradiazioni a dose conveniente siano capaci di eccitare le cellule linfoidi e gli organi ematopoietici, di risvegliare le proprietà difensive dell'organismo; di guisa che applicando tale metodo, detto di radioeccitazione, nella malaria cronica, si avrebbe una trasformazione del midollo delle ossa in midollo iperfunzionante, cessazione dei dolori splenici e riduzione del tumore di milza, modificazione della curva termica, sino alla scomparsa della febbre: ossia, la guarigione clinica dalla infezione malarica ed il ritorno della milza a dimensioni presso che normali. A tale azione terapeutica il Pais assegna il valore di un metodo di cura (radioeccitamento) d'importanza economico-sociale, e consiglia di applicarlo per la bonifica umana di regioni, ove la malaria è endemica.

Però, le osservazioni, sulla azione dei raggi X per la terapia delle splenomegalie malariche, non solo sono ancora poco numerose; ma

difettano di minuzioso corredo clinico e mancano di ogni reperto anatomico-patologico, certo ben difficile a presentarsi.

È per questo che ho ritenuto opportuno comunicare il reperto isto-patologico di una milza megalica per malaria cronica, che trattata prima coi raggi X, si dovette poi asportare chirurgicamente.

Si trattava di un individuo di 16 anni, che nel 1913 ebbe la prima infezione malarica, per cui fu ricoverato nell'Ospedale civile di Cagliari; dopo un mese, non guarito, volle ritornare al suo paese, dove continuò a soffrire di febbri malariche, con accessi ripetuti, inframmezzati a periodi di relativo benessere. L'infermo intanto aveva avvertito il formarsi e l'ingrandirsi di una massa in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro. Tale tumefazione, che andava sempre più aumentando di volume, dava notevoli disturbi soggettivi al paziente, rappresentati da dolori spontanei, o in seguito a lievi fatiche, alla regione splenica, e da leggiera difficoltà nella respirazione. Aggravandosi tali disturbi, ed aggiungendosi ad essi turbe dell'apparato digerente, specie gastralgie e vomiti, nel dicembre del 1915, egli fu ricoverato nella Regia Clinica medica di Cagliari. Quivi l'esame obiettivo non diede a rilevare nulla a carico di altri organi, eccettuata la milza; la quale in posizione supina giungeva in basso sino alla ombelicale trasversa e col margine anteriore alla linea mediana; in posizione eretta si spostava notevolmente in basso, e, alle manovre passive dimostrava una discreta mobilità. L'esame del sangue riuscì negativo per i parassiti della malaria.

Dopo cura opportuna di chinacei e ricostituenti, non migliorando le condizioni generali e locali, fu tentata la terapia con i raggi X.

Il paziente fu sottoposto a irradiazioni della regione splenica: le singole irradiazioni venivano praticate ogni quattro giorni, con dosi lievi e tubi adatti, secondo le convenienti modalità che, per tutti i casi così trattati in quell'epoca, vennero studiate e saranno descritte dal Dott. Lanza, allora Aiuto nella Regia Clinica medica di Cagliari. Dopo la quinta seduta si notò un'apprezzabile riduzione del viscere, il quale a poco a poco andò diminuendo di volume sino a debordare tre dita dall'arco costale; per ottenere l'ulteriore riduzione fu proseguito il trat-

tamento, ma alla 12^a seduta si dovettero sospendere le irradiazioni per una leggera radiodermite sopravvenuta sulla regione esposta ai raggi. Però, trascorsi pochi giorni dalla sospensione della cura, si constatò che il viscere andava di nuovo ingrossando, sì che in 15 giorni circa riacquistava il volume primitivo. Data la persistenza dei disturbi accusati dall'infermo per il voluminoso tumore di milza, egli il 5 aprile fu trasferito nel reparto della Patologia chirurgica, per esservi operato.

La splenectomia, in anestesia spinale novocainica, venne eseguita il 13 aprile 1916 dal Prof. Fichera; il decorso operatorio fu regolarissimo e l'infermo, guarito dall'intervento, in 8^a giornata fu rimesso alla Clinica medica.

La milza asportata pesava, vuota di sangue, grammi 550: diametri cm. $21 \times 11 \times 7$; piccola incisura sul margine ant. fra $\frac{1}{3}$ medio e $\frac{1}{3}$ inferiore. Alla superficie di taglio si nota capsula ugualmente ispessita, sistema trabecolare ben evidente, consistenza aumentata, quasi dura; la polpa ha un colore bruno scuro. Spiccano chiaramente sul fondo, molti follicoli malpighiani più grandi del normale, di colorito bianco grigiastro.

Varii pezzetti dell'organo asportato vennero fissati in alcool assoluto, in Zenker, nella miscela di Orth, e poi colorati coi metodi comuni, col v. Gieson, col Mallory, coll'Unna-Pappenheim, col bleu di metilene policromo.

Passo ora a descrivere i risultati dello studio istologico della milza, che, per quante ricerche io abbia fatte nella letteratura, rappresentano il primo reperto di una milza malarica umana, sottoposta all'azione dei raggi X.

All'osservazione microscopica della milza appare subito evidente una lesione da malaria cronica. Infatti si nota abbondante pigmento, accumulato a blocchi, specialmente nel reticolo, nei linfatici dei setti e nelle pareti dei vasi. Si ha pure un manifesto ispessimento della capsula; nella polpa è più nettamente distinto il reticolo che appare anch'esso molto ricco. Nei preparati trattati col v. Gieson e col Mallory riesce evidente pure l'ispessimento del reticolo perivasale e delle pareti dei vasi. Il reticolo della polpa è ricco di cellule endoteliali;

nelle maglie e dentro la ampia rete sinusoidale si notano spesso grossi elementi cellulari rotondeggianti od ovoidali, il cui protoplasma, talvolta vacuolizzato, è colorato intensamente coll'eosina, e possiede nucleo per lo più unico.

Colpiscono subito l'attenzione i follicoli malpighiani; la maggior parte di essi sono molto più grandi del normale, spesso vicinissimi o addirittura confluenti, e in preda ad una evidente iperattività formativa, caratterizzata da numerose figure cariocinetiche dei centri germinativi, iperplasia della zona linfoide periferica, associata a comparsa di qualche plasmacellula. La polpa splenica che si trova in vicinanza di questi follicoli è infiltrata di linfociti, provenienti verosimilmente dall'iperplasia follicolare, e fa scorgere qualche megacariocito.

In taluni follicoli malpighiani si coglie chiaramente un contemporaneo lieve processo di necrobiosi; si scorge infatti in questi follicoli un piccolo numero di elementi linfocitari, che conservano ancora la loro disposizione concentrica in rapporto all'arteriola centrale, ma che vanno sempre più diminuendo di numero man mano che dalla periferia si procede verso il centro del follicolo. In molti di questi follicoli a zone chiare, rarefatte, con elementi in via di distruzione, in corrispondenza del centro germinativo, è dato osservare cellule tinte debolmente dall'eosina, ovalari, in cui spesso non è visibile il nucleo, e che appaiono come vacuolizzate. Sia per la loro forma e disposizione che per i caratteri cromatici si trae la convinzione che si tratti degli elementi linfocitari più giovani caduti in degenerazione, in citolisi. Alla periferia di alcuni follicoli si notano qua e là alcune cellule fusiformi disposte intorno al follicolo, le quali hanno tutta l'apparenza di cellule connettivo-endoteliali.

In preparati microscopici di milza, provenienti da individui della stessa età circa del nostro caso, colpiti da malaria cronica, un accurato controllo non mi ha fatto riscontrare le modificazioni ed alterazioni dei corpuscoli lienali sopra descritte.

Circa l'interpretazione del reperto da me riscontrato nell'uomo, si può giustamente ammettere che, nei follicoli i linfociti rappresentano gli elementi più radiosensibili, e che subiscono al massimo grado la

influenza dei raggi gli elementi linfocitari più giovani, cioè quelli appunto che si trovano in corrispondenza del centro germinativo; e poi man mano risentono la azione ripetuta anche gli altri linfociti, sì che il follicolo va subendo in qualche zona rarefazione; la quale, però, viene prontamente corretta ed ipercompensata dai fatti di attiva e diffusa neoformazione da parte degli elementi cui la dose giunge e riesce stimolante.

Questa veduta, che coincide con la difficoltà di applicare utilmente i raggi X su elementi assai recettivi e dimostra la grande vicinanza di dosi necrobiotiche e dosi stimolanti, sta altresì in accordo con la legge fondamentale di Bergoniè-Tribondeau che *un elemento è tanto più sensibile quanto maggiore è la sua attività riproduttrice, quanto più lunga è la sua evoluzione cariocinetica, e quanto meno stabili la sua morfologia e le sue funzioni.*

Numerosi autori sono ormai d'accordo nel riconoscere, che le piccole dosi di raggi X determinano un acceleramento dei processi di moltiplicazione cellulare, le dosi medie paralizzano la vita cellulare, e le dosi forti uccidono la cellula stessa (Ponzio). Gli elementi linfocitari sono considerati come cellule ipersensibili all'azione dei raggi; dalle ricerche di Heineke risulta che l'irradiazione diretta del tessuto linfoide splenico e intestinale, anche per la durata di pochi secondi, e con dosi relativamente piccole di raggi, basta a determinare alterazione del fuso cromatico ed una rapida cariolisi del nucleo dei linfociti; mentre l'identico trattamento attraverso le pareti dell'addome non ha effetti apprezzabili, e richiede l'aumento di durata della irradiazione fino ad un'ora per lasciar constatare gravi lesioni.

Anche Muzi, con ricerche sperimentali ed istologiche, sull'azione dei raggi Röntgen sulla milza normale, ha messo in evidenza una cariorexi dei nuclei dei linfociti ed una istolisi completa o parziale dei leucociti a nucleo polimorfo. Muzi, però, sostiene che l'alterazione dei corpuscoli di Malpighi s'inizia alla periferia e va man mano procedendo verso il centro germinativo; questo autore ha anche osservato in corrispondenza del centro germinativo dei follicoli in via di distruzione, grossi elementi, privi di nucleo.

A me consta più conforme al vero l'affermazione, come ho sopra

accennato, che i primi ad essere distrutti siano gli elementi linfocitari più giovani, e quindi quelli più vicini al centro germinativo; mentre al posto dei linfociti si osservano le cellule in via di degenerazione, variamente interpretate dagli autori nei reperti sperimentali.

Heineke ha anche messo in evidenza l'attiva rigenerazione del tessuto linfoide influenzato dai raggi, quando gli animali sopravvivevano all'esperimento. Egli ha richiamato l'attenzione sull'importanza pratica della reazione del tessuto linfoide colpito, specialmente tenendo conto che gli altri organi profondi non erano affatto influenzati dall'azione dei raggi. Muzi nella milza normale ha dimostrato che, quando le azioni radioattive sono passeggero o rimangono al di sotto di un dato limite, sopravviene un attivo processo rigenerativo per opera soprattutto dei linfociti « dopo che le tossine prodottesi per azione dei raggi X sono state neutralizzate, ed i detriti cellulari inglobati dai fagociti sopraggiunti in seguito alla infiammazione reattiva ».

Importanti contributi, in rapporto all'attività del tessuto linfoide, provocata da piccole dosi di raggi X, sono venuti dal laboratorio dell'Istituto di Rockefeller.

Nakahara ha studiato i cambiamenti che avvengono negli organi linfoidi dopo applicazione di piccole dosi di raggi X. Questo autore ha osservato che le condizioni istologiche della milza 24 ore dopo il trattamento, sono presso a poco normali. Quattro giorni dopo il trattamento i segni della stimolazione del tessuto linfoide sono già manifesti, poichè mentre le generali condizioni istologiche dell'organo permangono invariate, si nota che il numero delle figure mitotiche nei centri germinativi è decisamente accresciuto (qualche volta sino a 10 figure mitotiche in un campo microscopico). La comparazione di questi reperti col tessuto normale, è indice che le piccole dosi di raggi X agiscono come stimolanti per la proliferazione del tessuto linfoide, e tale eccitazione, persiste in piccolo grado sino al 14° giorno.

I reperti istologici ottenuti da Nakahara, nella milza e nelle ghiandole linfatiche di conigli trattati con piccole dosi di raggi, sono in armonia con i risultati ottenuti nello stesso laboratorio da Thomas, Taylor e Witherbee; i quali han dimostrato che l'aumento dei linfo-

citi nel sangue circolante, diventa più pronunziato circa una settimana dopo il trattamento.

Murphy e i suoi collaboratori hanno applicato questo rapporto fra il tempo e la durata della stimolazione linfoide, provocata da piccole dosi di raggi X e da altri agenti fisici, allo studio della resistenza dei topi al cancro da innesto. Dagli esperimenti, avvalorati dal reperto microscopico della milza e dei gangli linfatici, risulta che nei topi sottoposti a piccole dosi di raggi X ed innestati dopo sette giorni, si ha un evidente aumento di resistenza all'attecchimento del tumore.

In conclusione, quindi, abbiamo una prova anatomo-istologica - per la prima volta nell'uomo - di una iperattività linfoide da radio-stimolazione, in una milza megalica per malaria cronica. La reazione generativa dei corpuscoli di Malpighi, esponente di una notevole attività degli elementi linfocitari, malgrado la sospensione della cura ed il tempo intercorso, è dimostrata dalla presenza di numerose cariocinesi dei centri germinativi, dall'iperplasia della zona linfoide periferica, sino alla confluenza di più follicoli, e comparsa di qualche plasmacellula: un vero processo attivo proliferante, che si svolge sotto lo stimolo ripetuto di una piccola dose di raggi X; analogamente a quanto coi loro reperti sperimentali avevan dimostrato altri Autori.

Infine, nel nostro caso le particolari modificazioni da tipica iperplasia linfoide, acquistano maggior importanza; perchè in prossima antecedenza l'infermo era stato più volte sottoposto ad iniezioni di sali di chinino, i quali, secondo alcune note ricerche (Valenti), determinano impoverimento degli elementi cellulari nei corpuscoli lienali.

Senza entrare a discutere il valore terapeutico antimalarico della radioeccitazione splenica, ci fermiamo alla prova anatomo-microscopica da noi per la prima volta fornita della particolare reazione splenica nell'uomo.

Con questo reperto di iperplasia linfoide estesa di considerevole grado e col persistere della iperplasia connettiva diffusa, non si potrebbe chiarire la riduzione di volume della milza megalica da malaria cronica; tuttavia, da vari osservatori verificata nel corso di adatto trattamento roentgenterapico.

Mentre questo evento, spesso riscontrato in via transitoria, si può invece intendere attraverso un'azione sulla tessitura muscolare liscia e sul sistema lacunoso vascolare, che in casi di megalia cronica raggiunge un tipo angiomatico. Tale meccanismo, inoltre, può essere agevolato dal concorso di altri mezzi adeguati a combattere la infezione malarica, la cui scomparsa è caratterizzata dalla rapida diminuzione del così detto tumore di milza.

L'esperienza clinica potrà più tardi stabilire se la radioeccitazione, del sistema emopoietico in genere e della milza in particolare, giovi solo per la migliorata crasi sanguigna, con effetti transitori di iperplasia linfoide e riduzione di volume da modificata vascolarizzazione; ovvero, come taluno sostiene, se essa riesca anche utile direttamente, con una speciale esaltata difesa antiparassitaria, di cui il nostro reperto sarebbe espressione morfologica, ossia, anatomofunzionale.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1. — Follicolo di Malpighi con zone chiare, rarefatte, per lo scarso numero di linfociti, di cui alcuni in via di distruzione, specialmente in corrisp. del centro germinativo (cellule tinte debolmente dall'eosina, ovalari, vacuolizzate).

Color. Emoall.-eosina; Koritska oc. 2, ob. 7. Ridotta di un terzo.

Fig. 2. — Porzione di un follicolo malpighiano, ricco di elementi linfoidi, con numerose figure cariocinetiche, e iperplasia della zona linfoide periferica.

Color. Emoall.-eosina, Koritska oc. 3, ob. 7*. Ridotta di un terzo.

BIBLIOGRAFIA

- BERTOLOTTI, « La radioattività nella biologia e nella clinica ». La Radiol. medica, Vol. VIII, Fasc. 1.
- BIGNAMI, « Studi sull'anatomia patologica della infezione malarica cronica ». Bollet. R. Acc. Med. di Roma, 1893.
- CRÉMIEU, « Radiothérapie des maladies du sang et des organes lymphoïdes ». Bailière et Fils, 1893.
- DIONISI, « Infezioni da emosporidi o plasmodide ». V. LUSTIG, « Malattie infettive dell'uomo e degli animali ». Milano, Vallardi, 1915.
- FICHERA, « Contributo alle splenopatie chirurgiche ». Cagliari, Valdès, 1921; Policlinico, Sez. Ch., 1921.

- FROES, « Röntgentherapie de la splénomégalie paludéenne ». *Journ. d. Radiol. et d'Electrol.*, 1915.
- HEINEKE, « Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe ». *Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir.*, XIV Bd, 1905.
- HEINEKE, « Zur Frage der Einwirkung der Röntgen und Radiumstrahlen auf innere Organe insbesondere auf die Milz ». *Deutsch. med. Woch.*, N. 26, 1914.
- JONA, « Ittero emolitico splenomegalico primitivo guarito coi raggi X ». *Policlinico*, Sez. med., Fasc. 1, 1916.
- MARCHIAFAVA e BIGNAMI, « La infezione malarica ». Vallardi, Milano.
- MELIS, « Radioterapia della malaria ». *Atti del Congresso di med. interna*, Roma, 1908.
- MOREAU, « Radioterapia delle grosse milze malariche ». *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1918.
- MURPHY and STURM, « The lymphocytes in natural and induced resistance to transplanted cancer ». *Journ. Exp. Med.*, Vol. XXIX, 1919.
- MURPHY, NAKAHARA and STURM, « Studies on lymphoid activity ». *Journ. Exp. Med.*, Vol. XXXIII, 1921.
- MURPHY and NAKAHARA, « Studies on X-ray effects. Effect of small doses of X-rays of low penetration on the resistance of mice to transplanted cancer ». *Journ. Exp. Med.*, Vol. XXXIII, 1921.
- MURPHY, HUSSEY, RAYMOND, NAKAHARA and STURM, « Studies on X-ray effects ». VI. « Effect of the cellular reaction induced by X-rays on cancer grafts ». *Journ. Exp. Med.*, Vol. XXXIII, 1921.
- MUZI, « Azione dei raggi röntgen sulla milza normale ». *Giorn. intern. scienze mediche*, 1913.
- NAKAHARA, « Studies on X-ray effects ». III. « Changes in the lymphoid organs after small doses of X-rays ». *Journ. Exp. Med.*, Vol. XXIX, 1919.
- NAKAHARA and MURPHY, « Studies on X-ray effects ». VIII. « Influence of cancer inoculation on the lymphoid stimulation induced by small doses of X-rays ». *Journ. Exp. Med.*, Vol. XXXIII, 1921.
- PAIS, « L'influenza dei raggi X sulla malaria ». *Gazzetta degli Osped. e delle Cliniche*, n. 84, 1917.
- PAIS, « Radio-excitation des organes hematopoiétiques dans le paludisme ». *Archiv. d'Electrol. medic. et de Physiother.*, 1918.
- PAIS, « L'influenza dei raggi X sulla curva termica della malaria ». *Frattelli Bocca*, Roma, 1919.
- PAIS, « Radioeccitamento degli organi ematopoietici ». *Atti del II Congresso ital. di Radiol. Med.*, Genova, 1919.
- PAIS, « Progetto di lotta antimalarica nelle terre liberate dell'estuario veneto ». *Tipografia del Senato*, Roma; 1921.
- PARTSCH, « Erfahrungen über Reizbestrahlung von Milz und Leber ». *Münch. med. Wochenschr.*, Nr, 50, 1921.

- PONZIO, « Le conoscenze attuali in radioterapia ». La Radiol. Med., Vol. VI, fascicoli 5-6.
- QUÉNU et DEGRAIS, « Splénomégalie d'origine paludique traité avec succès par le radium ». Presse méd., N° 94, 1913.
- STEPHAN. » Reticulo-endothelialer Zellapparat und Blutgerinnung ». Münch. mediz. Wochenschr., Nr. 11, 1920.
- THOMAS, TAYLOR and WITHERBEE, « Studies on X-ray effects ». II. « Stimulative action on the lymphocytes ». Journ. Exp. Med., Vol. XXIX, 1919.
- TEMPINI, « Sulla provocazione della malaria latente ». Atti Soc. Lomb. scienze med. biol., Vol. VII, 1918.
- VALENTI, « Dell'azione della chinina su alcuni organi ematopoietici: il fenomeno del rimpicciolimento della milza da chinina ». Boll. Società Med.-chir. di Pavia, 1910.
- VALENTI, « Nuove esperienze sull'azione della chinina sulla milza e sul midollo osseo estese ad altri organi a tessuto linfoide ». Arch. di Farmac. sperimentale, Vol. XVIII, 1914.
- WOLFF, « Die Behandlung der chronischen Malaria mit Röntgenstrahlen ». Strahlentherapie, Bd. IX, 1919.
- ZOELLNER, « Beitrag zum Verhalten des hämatopoietischen Systems unter dem Einfluss von Strahlen (radioaktive Substanzen und Röntgenstrahlen) ». Strahlentherapie, Bd. IX, 1919.
-

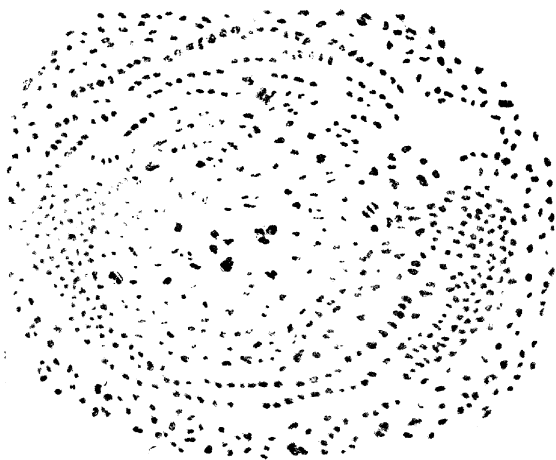


Fig. 1.

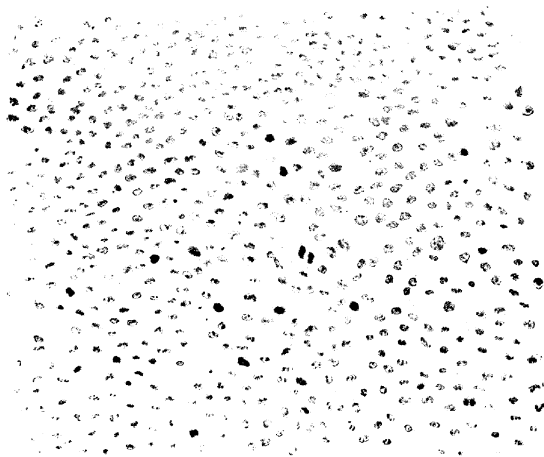


Fig. 2.



