

M-1
Istituto di Patologia Speciale Chirurgica e Propedeutica Clinica della R. Università
di Roma

(II Cattedra: Dirett. inc. Prof. V. PUCCINELLI)

Policlinico Umberto I - I Padiglione

(Primario ed aggr. Clin.: Prof. V. PUCCINELLI)

Al prof. Puccinelli
idem
Mario Arduini

PROTROMBINA E ANO CECALE

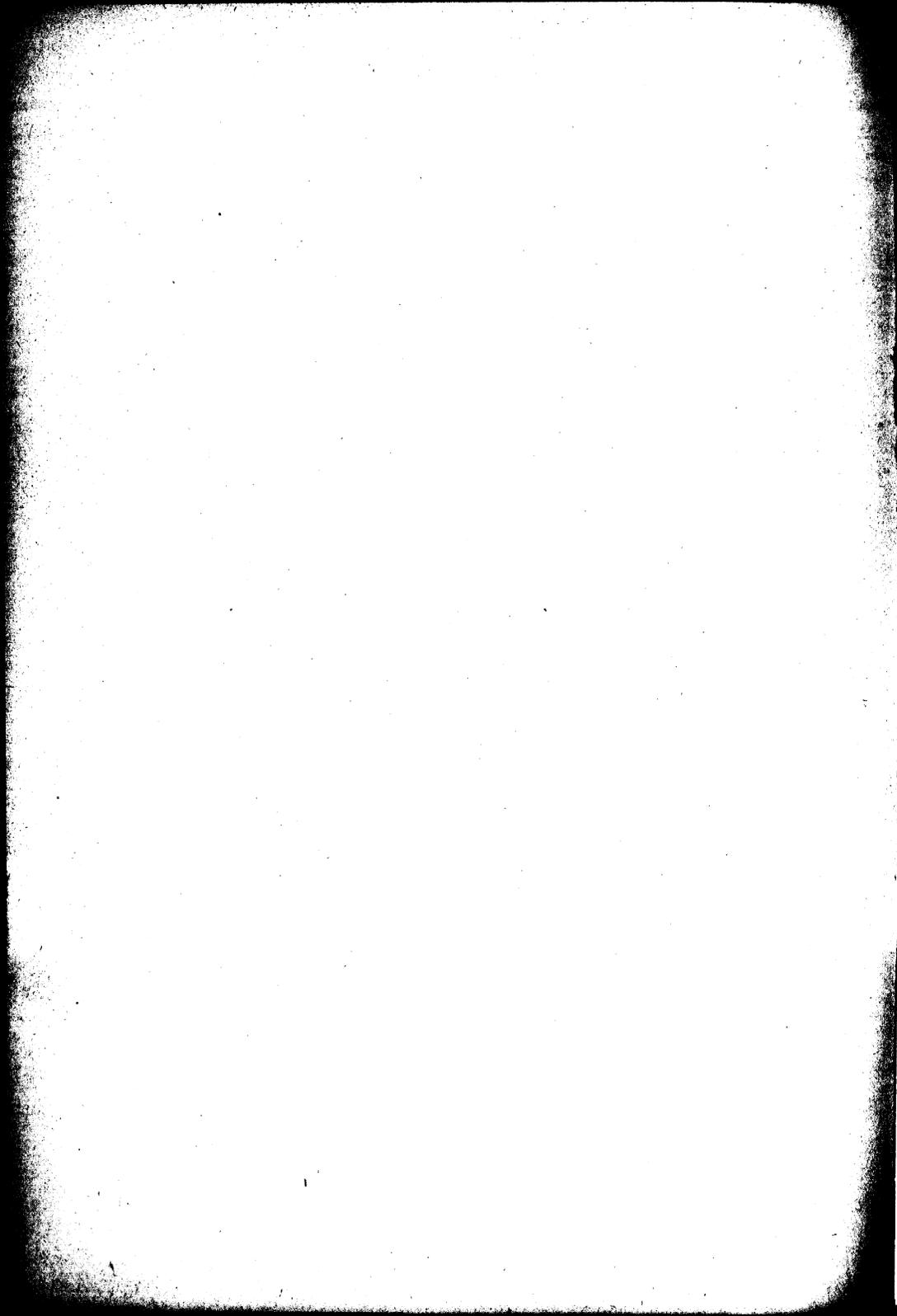
Dott. ARDUINI MARIO

Ass. vol. univ. e eff. osped.

Estratto dagli *Atti dell'Accademia Lancisiana di Roma*

ANNO XIV - FASC. I - 1941-42-XX

ROMA
EDIZIONI ITALIANE
1942-XX



Istituto di Patologia Speciale Chirurgica e Propedeutica Clinica della R. Università
di Roma

(II Cattedra: Direkt. inc. Prof. V. PUCCINELLI)

Polielinico Umberto I - I Padiglione

(Primario ed aggr. Clin.: Prof. V. PUCCINELLI)

Protrombina e ano cecale

Dott. Arduini Mario

Ass. vol. univ. e eff. osped.

Agli elementi che condizionano la normalità del tasso protrombinico nel sangue e che possono essere sintetizzati in 3 punti definiti e cioè :

1) apporto alimentare vitamico normale ; 2) funzione epatica efficiente ; 3) produzione di bile normale e suo regolare deflusso nell'intestino, va aggiunto ormai anche il fattore intestinale rappresentato dal normale funzionamento del tubo digerente, specie per quello che riguarda il fisiologico assorbimento dei prodotti della digestione. Esso infatti rappresenta l'ultima catena del complesso meccanismo di assunzione, attraverso i cibi, della vit. K, trasformata, per la sua liposolubilità, nel canale intestinale, dalla bile regolarmente escretata dal fegato. Una sua alterazione, sia funzionale che organica, una esclusione di una parte notevole dell'intestino, con diminuzione della superficie di assorbimento, inducono una avitaminosi K che si ripercuote immediatamente sul tasso protrombinico sanguigno.

Esiste inoltre una produzione intestinale di vit. K, dimostrata da DAM (1), proveniente dalla normale putrefazione degli alimenti proteici, e che potrebbe essere riavvicinata a un principio scoperto nella farina di pesce putrido e denominato vit. K 2. Ad essa si riporterebbe la constatazione della difficoltà di produrre l'avitaminosi K nel mammifero, dato il notevole sviluppo dell'intestino crasso, in confronto della facilità con cui essa può essere sperimentalmente prodotta nel pulcino con una dieta speciale

[COPPO (2), STEFANINI (3)]. È poi da ricordare che la dimostra iprotrombinemia del neonato [K. K. HYGAARD (4), KOLLER e FICHTER (5)] è interpretata sì come fenomeno fisiologico dipendente da incompleto sviluppo del fegato e del sistema di organi deputati a dare origine alla protrombina [THODARSON (6)], ma è da riferire anche alla deficienza dei processi batterici del colon nel neonato nelle prime settimane di vita, e quindi alla mancanza della putrefazione intestinale. [PLUM (7), MORHARDT (19)].

L'intestino perciò con la sua funzione assorbente e con i suoi fenomeni putrefattivi assume notevole importanza nel mantenimento alla normalità del tasso protrombinico e ne è conferma le alterazioni che se ne riscontrano nel campo di alcune malattie intestinali; FANCONI di Zurigo (9) ha dimostrato infatti notevole iprotrombinemia nel « morbo celiaco » nel quale esiste, forse per la rapidità della traversata intestinale, una forte diminuzione dello assorbimento dell'acqua, delle albumine, dei sali e dei grassi e, per la deficienza soprattutto di questi ultimi, notevole ipovitaminosi K. E ciò farebbe pensare ad un rapporto patogenetico ben definito con quello che può essere, insieme con un accesso di tetania, l'episodio terminale della malattia e cioè la « porpora fulminante addominale » che ENGEL (8) ha sospettato dovuta proprio ad avitaminosi K. Inoltre si può pensare, pur non essendo stato ancora confermato, che, nella vera « sprue dei tropici », da differenziare dalla precedente « sprue nostrale », con la notevole sintomatologia diarroica a feci fermentative, acide, grasse, ci si possa trovare di fronte ad una avitaminosi K secondaria alle alterazioni gastroenteriche, come si suppone oggi che accada per quelle C e B₂, avitaminosi di base per la malattia suddetta.

CLARK, DIXON, BUTT, SNELL (10), della clinica Mayo, hanno studiato un certo numero di pazienti affetti da disturbi intestinali varii e sono venuti al risultato di trovare una spiccata ipotrombinemia soprattutto quando la superficie intestinale viene ridotta o viene alterata, e ci si trova quindi in presenza di una insufficiente superficie utile di assorbimento. Riportandosi ad un valore normale di tempo protrombinico di 25'' hanno ottenuto i seguenti risultati :

1) sprue nostrale 28'' ; 2) poliposi intestinale, prevalente del colon, per la quale sono intervenuti con una colectomia, 27'' ; 3) colite ulcerativa 50'' ; 4) fistola intestinale 40'' ; 5) ritenzione

gastrica postoperatoria 75'' ; 6) fistola gastrocolica 90'' ; 7) ostruzione intestinale 105''. In tutti i casi il trattamento con vit. K ha notevolmente giovato ; per una sprue secondaria a fistola gastrocolica esiste la conferma sia dell'ipotrombinemia che dell'utilità del trattamento vitaminico in una comunicazione di Swell e Coll. (11) della stessa clinica. Il caso di poliposi trattato poi con colectomia è stato seguito da CLARCK fino a circa 3 mesi dopo l'intervento, ma senza che si potessero notare modificazioni molto notevoli della protrombinemia col progredire del tempo. DIXON nella stessa riunione dei chirurghi della Clinica, riferisce invece il caso di un giovane, con estesa poliposi del colon, della quale si temeva la trasformazione cancerigna così frequente, e nel quale si era intervenuti con una colectomia quasi totale ; sei giorni dopo l'intervento si manifestarono delle notevolissime emorragie, infrenabili ed apparentemente senza causa ; fu tentato ogni mezzo per arrestarle ma poi essendo stata effettuata la ricerca del T. P. ed essendo risultato di 150'' (*sic!*), si intervenne con notevoli quantità di vit. K, per os con bile, per iniezioni e con trasfusioni, riuscendo a diminuire notevolmente l'episodio emorragico, che poi si risolse.

Certamente gli altissimi T. P. riscontrati dagli autori americani e che portano il tasso protrombinico percentuale a quota indefinibile, è conferma notevole dell'importanza dell'intestino fra i fattori che lo equilibrano nell'individuo normale.

Recenti ricerche di CONTE-MAROTTA (13) su 31 pazienti affetti da enteropatie semplici (enteriti, enterocoliti, tutti diarroidici), avrebbero dato solo in 4 casi deficienza protrombinica. Cercando in questi ultimi di correggerla con somministrazione di vit. K per via orale, non ha ottenuto alcun risultato ; la via parenterale di somministrazione è invece pienamente efficace. Dal che conclude confermando l'ipotesi che nelle enteropatie con deficienza di protrombina, tale deficienza è prodotta molto probabilmente da diminuito assorbimento per le alterazioni intestinali o da accelerato transito intestinale. L'autore spiega inoltre la divergenza di risultati con i colleghi americani per il fatto che in essi esistevano interventi chirurgici in parte demolitivi e che quindi potevano alterare alquanto i risultati.

Su consiglio del mio Direttore, Prof. PUCCINELLI, ho intraprese delle ricerche sul T. P. negli individui ai quali era stato fatto opera-

toriamente un ano cecale provvisorio per prepararli ad interventi ulteriori. Il presupposto era che questi individui, trovandosi in condizione di avere una notevole superficie intestinale esclusa dall'assorbimento, ed inoltre essendo privati quasi del tutto della putrefazione intestinale, la quale ha sede, anzi predomina nel crasso (« la valvola ileo-cecale forma il limite netto al di sopra del quale non deve risalire la putrefazione » [RONDONI (14)], si sarebbero certamente trovati in deficit protrombinico. Ed inoltre alla maggior precisione della ricerca concorreva il fatto che, per alcuni, l'ano cecale era stato praticato secondo il metodo di BAGGIO (15) cioè stenosando l'efferente, con una legatura ottenuta da una benderella aponeurotica, ricavata dall'aponeurosi del grande obliquo ; in tal modo l'ano risultava perfettamente funzionante, venendosi ad avere quasi delle condizioni sperimentali. Iniziate le ricerche, ho dosato regolarmente il tempo protrombinico (T. P.) di ogni malato prima dell'intervento ; dopo di questo, i dosaggi si sono avvicinati con una certa frequenza per riuscire eventualmente a sorprendere l'inizio delle variazioni. Mi sono servito di controlli sul sano ad ogni nuova preparazione di soluzione tromboplastinica ; ho effettuato sempre la ricerca con plasma totale, al 60%, al 40% ; ogni dato riportato è stato il risultato di 3 determinazioni. La tecnica usata è quella di QUICK modificata e di cui ho riferito in precedenti lavori (ARDUINI (16)). Ho eseguito regolarmente : azotemia, glicemia, R. W., Takata-Ara, Hymans Van den Bergh, esame d'urina, per svelare eventuali latenti insufficienze epatiche che potessero alterare i risultati. In presenza di T. P. aumentati ho dosato la calcemia e il fibrinogeno e ho praticato le prove emogeniche.

CASISTICA

CASO n. 1. — M. G., a. 24, agricoltore.

A 5 a. tifo ; a 12 a. malaria ; a 21 a. ittero catarrale ; portatore di vizio mitralico senza disturbi. Da 3 mesi emette con le feci muco, biancastro, denso, tenace ; avverte spesso tenesmo, dolore alla reg. anale. Da un mese feci commiste a sangue rosso-scuro, unito a muco - 3-4 scariche al giorno. Da qualche tempo avverte difficoltà ad emettere le feci che presentano forme strane, assottigliate. È astenico, dimagrito.

Espl. rettale — a 5 cm. dall'ano massa anulare, restringente irregolarmente il lume, specie a S., dura, infiltrata, a superficie irregolarmente bernoccoluta, ulcerata, sanguinante.

Il 21-X-1941 entra nell'Istituto.

T. P. — 20'' (19'') 26'' (25'') 36 (36'). (1)

24-X — Ano cecale — sec. Baggio.

27-X — Apertura ano cecale.

27-X — T.P. 21'' (18'') 27'' (25'') 37'' (35'')

30-X » 23'' (20'') 29'' (26'') 36'' (36'')

3-XI » 25'' (20'') 31'' (27'') 36'' (36'')

10-XI » 25'' (20'') 32'' (27'') 37'' (36'')

17-XI » 27'' (19'') 33'' (26'') 38'' (35'')

18-XI (Prof. Puccinelli) - Taglio mediano sopra-ombelicale.

La massa neoplastica interessa la porzione sigmoido-rettale e nel connettivo perirettale esistono numerose ghiandole dure, fino a ridosso dei vasi iliaci. È possibile mobilizzare il retto con tutto il connettivo e le ghiandole sezionando i tralci duri che attraversano il connettivo. Si seziona l'ampolla al disotto del neoplasma, si asporta questo insieme a circa 30 cm. di colon pelvico e si invagina il moncone del discendente, fino a farlo riuscire dall'orifizio anale, fissandolo con punti in seta alla sezione ampollare.

Vasto tamponamento pelvico - Parete a strati.

20-XI — T.P. 30'' (21'') 36'' (31'') 42'' (37'')

25-XI » 32'' (20'') 36'' (30'') 42'' (36'')

30-XI » 32'' (20'') 37'' (29'') 41'' (37'')

3-XII » 34'' (21'') 38'' (31'') 43'' (39'')

15-XII » 34'' (20'') 38'' (32'') 43'' (39'')

Il 20-XII — si chiude l'ano cecale.

22-XII — T.P. 34'' (22'') 37'' (33'') 44'' (38'')

26-XII » 33'' (21'') 37'' (32'') 42'' (39'')

3-1-'42 — T.P. 33'' (20'') 36'' (30'') 41'' (39'')

7-1-'42 » 32'' (21'') 35'' (29'') 40'' (38'')

13-1-'42 » 30'' (21'') 34'' (30'') 39'' (39'')

13-1-'42 » 28'' (22'') 32'' (30'') 38'' (37'')

Il giorno stesso il paziente lascia l'Istituto perchè guarito.

Azotemia: 0,38 — Glicemia: 0,98 — Takata-Ara: normale. — Hymans Van den Bergh: negativa. — Es. urina: negativa. — R. W.: negativa. — Calceia mmgr. 11,3 %. — Fibrinogeno mmgr. 3,2 0₀. — Tempo d'emorragia: 9' [con il metodo BURKER (17)]. — Le altre prove emogeniche: normali.

(1) Le cifre tra parentesi corrispondono al controllo sul sano. I tre valori dati corrispondono alle diluizioni del plasma ossalato al 100 0₀, al 60 0₀, al 40 0₀, rispettivamente.

CASO n. 2. — F. J. B., a. 50, d. d. e.

In menopausa da 2 anni; a 16 a. reum. art. ac. con residuale lieve vizio cardiaco. Da 20 anni avrebbe coiti anali; in seguito a questi, disturbi nella defecazione consistenti inizialmente in dolore e bruciore, poi in una sempre più accentuatasi difficoltà ad emettere feci, le quali assunsero ben presto aspetto a nastro a matita. Da 10 giorni forti crisi diarroiche, sanguinolente.

Entra il 4-XI-1941.

Espl. rettale: circa 2 cm. al disopra dell'orifizio anale si apprezza un diaframma duro che occlude quasi completamente, lasciando un pertugio per un dito.

5-XI-1941 — T.P. 18'' (16'') 22'' (24'') 36'' (36'')

Il 6-XI si pratica ano cecale stenosando l'efferente con benderella aponeurotica sec. Baggio.

8-XI T.P. — 19'' (17'') 24'' (25'') 34'' (36'')

Il 9-XI l'ano viene aperto.

19-XI T.P. — 22'' (18'') 25'' (25'') 36'' (38'')

3-XII » 24'' (18'') 26'' (25'') 37'' (37'')

16-XII » 26'' (19'') 29'' (25'') 38'' (36'')

1-1-42 » 28'' (18'') 32'' (26'') 42'' (38'')

20-I » 29'' (19'') 34'' (26'') 43'' (37'')

2-II » 30'' (20'') 35'' (25'') 44'' (37'')

15-II » 32'' (19'') 36'' (24'') 45'' (36'')

Supponendosi di trovarsi di fronte ad una stenosi flogistica (reaz. di Frei legg. positiva) la p. è trattata con cicli ripetuti di sulfamidici ad alte dosi 94 gr. fino al 30-II) secondo il metodo di cura del Prof. PONTANO (21).

Non sembra, allo stato attuale delle ricerche, che essi possano influire sulla funzione epatica e quindi sul tasso protrombinico almeno nelle quantità finora usate; SPOSITO (18) somministrandone a polmonitici fino a 32 gr., non ha riscontrato alcuna variazione della protrombinemia.

Azotemia: 0,42; Glicemia 1,20; Takata-Ara: positiva (flocculazione da 1-4 a 1-64); Hymans Van del Bergh: negativa.

Urobilina: tracce. - RW: negativa.

Calcemia: mmgr. 10,3 ‰. - Fibrinogeno mmgr. 3 ‰.

Tempo d'emorragia: 10''. - Altre prove emogeniche: normali. — Il Reaz. di Frei: positività ritardata a forma eritemato-infiltrativa diffusa.

CASO n. 3. — S. C., a. 42, religiosa.

Amenorroica da 3 mesi. Da 16 mesi soffre di una certa difficoltà ad emettere le feci, che si è andata sempre più accentuando. Ha notato in questi ultimi tempi feci nastriformi, talvolta a lapis, spesso con sangue. Viene ricoverata l'8-XI-1941.

Espl. digito rettale: si apprezzano delle tumefazioni irregolari a superficie bitorzolosa, dure, con mucosa sovrastante aderente, che limitano notevolmente il lume intestinale a circa 3 cm. dallo sfintere.

9-XI — T.P. — 16'' (17'') 21'' (23'') 34'' (35'')

11-XI — T.P. Si pratica ano cecale stenosando l'efferente con benderella aponeurotica sec. Baggio.

13-XI — T.P. — 18'' (17'') 22'' (23'') 34'' (35'')

Il 15-XI l'ano viene aperto.

25-XI — T.P. — 20'' (19'') 24'' (26'') 35'' (35'')

5-XII » 22'' (19'') 26'' (26'') 36'' (35'')

18-XII » 26'' (20'') 32'' (28'') 39'' (35'')

31-XII » 30'' (20'') 34'' (29'') 45'' (35'')

24-1-1941: Prof. Puccinelli: Taglio sottombelicale. L'espl. del fegato dimostra la presenza di un tipico nodo neoplastico, ombelicato, nel lobo D., poco al di fuori della zona cistica, perciò l'intervento si limita all'estrinsecazione del sigma da una piccola incisione di tipo Mac-Burney a sinistra per ottenere la deviazione completa del contenuto intestinale del tratto ulcerato. Il piccolo bacino è tutto occupato dalle masse neoplastiche; però non si vedono nè si palpano ghiandole mesenteriche.

26-I — T.P. — 36'' (19'') 40'' (25'') 50'' (37'')

Calcemia: mgr. 12 ‰; Fibrinogeno: mgr. 2,8 ‰.

Azotemia 0,52; glicemia: 1,20, Takata-Ara; normale; Hymans Van den Bergh: negativa; tempo di coagulazione: 12' (BURKER). Es. urine: negativo

Il 30-I si apre l'ano iliaco; il 13-II si chiude l'ano cecale. Frattanto si manifesta fistola retto-vaginale.

15-II T.P. 38'' (20'') 40'' (24'') 51'' (37'')

30-II » 30'' (19'') 34'' (23'') 43'' (37'')

CASO n. 4. — B. M., a. 46, impiegato.

Cinque mesi fa ha cominciato ad avere diarrea con 4-5 scariche giornaliere che poi sono aumentate fino a 10-12, con feci liquide, talvolta di striate di sangue. Le feci hanno l'aspetto di matita o di fettuccina. Il p. è dimagrito, si è anemizzato

Entra il 13-XII-41.

Es digito rettale: a circa 4 cm. dallo sfintere si apprezza, sulla parete anteriore del retto, una tumefazione dura, ulcerata, a scodella a limiti netti, dolente. Il dito torna sporco di sangue.

14-XII — T.P. 19'' (18'') 25'' (25'') 34'' (34'')

16-XII: si esegue ano cecale stenosando l'effeente con benderella aponcurotica sec. Baggio.

19-XII — Si apre l'ano cecale.

21-XII — T.P. — 20'' (18'') 24'' (25'') 34'' (34'')

31-XII » 24'' (19'') 30'' (26'') 39'' (34'')

7-I-42 » 25'' (18'') 36'' (26'') 39'' (34'')

14-I-42 — Prof. Puccinelli: Amputazione addominale del retto sigma con invaginazione.

16-1-42 — T.P. — 30'' (18'') 34'' (26'') 42'' (34'')

31-1-42 » 29'' (17'') 33'' (25'') 40'' (35'')

15-2-42 » 28'' (18'') 34'' (25'') 40'' (35'')

Calcemia: mgr. 12,3 ‰; Fibrinogeno mgr. 3-2 ‰; Azotemia: 0,45; glicemia: 1,20 ‰, Takata-Ara: normale; Hymans Van den Bergh: negativa; es. Urine: negativo; tempo di coagulazione: 8' (BURKER).

CASO n. 5. — *B. P.*, a. 53, possidente.

Malaria a varie riprese dall'età di 15 anni; a 22 a tifo. Un anno fa contusioni multiple, anche addominali, per caduta da cavallo.

Sette mesi fa ha cominciato a notare feci sanguinolente e dolori alla fossa iliaca D. Poi stimolo alla defecazione con impotenza materiale a defecare — con purghe e con clisteri riusciva a canalizzarsi ma con notevole difficoltà.

Entra il 10-1-1942.

E. O. — Lieve dolenzia alla fossa iliaca S. Espl. rett. negat.

12-I — T.P. — 20'' (20'') 26'' (26'') 34'' (33'')

13-I — Ano cecale. Con l'esplorazione si rivela una massa neoplastica a livello della fossa iliaca S.

Non metastasi epatiche.

16-I — Si apre l'ano cecale.

18-I — T.P. — 19'' (19'') 25'' (24'') 33'' (32'')

23-I » 23'' (18'') 29'' (24'') 36'' (32'')

Trasfusione cc. 300 di sangue conservato.

4-II — T.P. — 21'' (19'') 27'' (24'') 34'' (32'')

5-II — Prof. Puccinelli: Si trova il sigma lunghissimo riempito di grosse masse fecali, lapidee, e lo si asporta molto in alto per cui si seziona la mesenterica inf. e si libera tutto il meso-sigma con le ghiandole, fino in alto. Il tumore ha sede esattamente nella zona retto-sigmoidea e aderisce al connettivo pelvico a S. e posteriormente. Cercando di mobilizzare il tumore si dà esito, nella zona aderente, a pus in discreta quantità. Si mobilizza per quanto è possibile il retto dall'alto e si tampona l'ingresso pelvico dell'addome. Poi si procede dal basso asportando, insieme col retto i muscoli e tutto il connettivo, trovando notevole difficoltà per la flogosi posteriore S. Il moncone del discendente si lascia chiuso e si tampona largamente tutto il campo operatorio.

5-II — Trasfusione cc. 200 di sangue conservato.

8-II — T.P. 30'' (20'') 39'' (26'') 44'' (35'')

(segni chiari d'ileo paralitico).

Il 12 il paziente decede per ileo paralitico da peritonite acuta a partenza pelvica.

CONCLUSIONI

Nei 5 casi studiati si è sempre avuto, con inizio all'incirca verso il 15 giorno dell'intervento, un allungamento del T. P. che non si è mai dimostrato eccezionale, ma che ha potuto influire sul tempo di coagulazione che è sempre risultato leggermente superiore al normale. Le ricerche collaterali non hanno messo in luce la concomitanza di alterazioni epatiche. Solo nel caso n. 2 ci si è trovati davanti ad una Takata-Ara positiva, ma essa potrebbe essere ri-

ferita alle alterazioni chimico-colloidali del sangue presenti nella malattia di Nicolas-Fävre, o potrebbe essere eventualmente dovuta, ma con minori probabilità, alla modificazione della reazione per carico sulfamidico, come ha riferito Rastelli (20). Nello stesso caso esiste inoltre una modica urobilinuria che però era presente anche all'entrata nell'Istituto, quando il T. P., era perfettamente normale. Nei casi n. 1 e n. 3, dopo la chiusura dell'ano preternaturale, si è notato una progressiva, ma lenta, tendenza al ritorno alla norma del T. P. Da notare inoltre nel caso n. 5, la notevole caduta del T. P. nel periodo terminale, in cui si manifestarono segni evidenti di ileoparalitico con notevole ristagno gastrico.

La calcemia e il fibrinogeno sono stati sempre normali, confermandosi quindi in tal modo che il ritardo nella coagulazione era solo dovuto alla deficienza protrombinica e non a quella degli altri coefficienti della coagulazione.

La terapia *K* vitaminica non è stata tentata desiderandosi di conoscere fino a qual punto di deficit protrombinico si giungesse; esso tuttavia non è stato mai troppo elevato giungendo al massimo fra i 30'' e i 38'' a plasma totale.

Con queste ricerche si è confermata l'importanza dell'intestino sul ricambio protrombinico in rapporto sia con l'integrità della superficie intestinale, sia con la presenza della normale putrefazione nel colon; se ne deduce l'utilità che a questi pazienti, precedentemente all'intervento operatorio definitivo, venga somministrato della vit. *K.*, allo scopo di migliorarne le condizioni della coagulità sanguigna.

Riassunto. — L'Autore ha studiato il tempo protrombinico in cinque pazienti ai quali era stato praticato un ano cecale, per prepararli ad ulteriori interventi, e l'ha trovato in tutti leggermente aumentato. Rapporta l'origine di questa ipotrombinemia alla diminuita superficie intestinale d'assorbimento e alla mancanza della putrefazione intestinale per l'esclusione del colon.

BIBLIOGRAFIA

1. DAM H., XVI Int. Physiol. Kongress. Zurich 1938, p. 57.
2. COPPO M., *Le vitamine*. Vallecchi Ed., p. 329.
3. STEFANINI, *La vitamina antiemorragica*. « Archivio per le scienze mediche », vol. 69, n. 3, marzo 1940.
4. K. K. NYGAARD, rif.: « Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilk », vol. 37, fasc. 2, p. 412, 1940.
5. KOLLER e FICHTER, « Schweizerische mediz. Woch. », 1940, n. 7.
6. THODARSON O., « Klin. Woch. », 20, 645, 1941.
7. PLUM, XLVII Congr. Ted. di Ped., rif.: « Rif. Med. » 1309-1940.
8. ENGEL, « Mediz. Welt », 4, 20, 1939.
9. FANCONI, « Deut. Med. Woch. » 44, 1565, 1607, 1938.
10. CLARK, DIXON, BUTT, SNEL, *Proc. Staff. Meet.* « Mayo Clinic. », 14, 407, 416, 1939.
11. SWELL, MAGATH, BOLAND, OSTERBERG, rif. COPPO.
12. BUTT, *Proc. Staff. Meet.* Mayo cl. 65, 605 e 753, 1939.
13. CONTE MAROTTA, « R. Boll. Soc. It. di Biol. Sper. », Vol. XVI, n. 3, p. 189, 191, 1941.
14. RONDONI, *Biochimica*. Utet 1933, p. 407.
15. BAGGIO, « Journ. de Chirurgie » Vol. 55, n. 4, avril 1940.
16. ARDUINI, « Rivista Ospedaliera », (in corso di pubblicazione).
17. BURKER, Vedi VIOLA, *Trattato di Semeiotica*. Vol. III, p. 57.
18. SPOSITO, « Rass. di Fisiop. cl. e Ter. », n. 7, 1941.
19. MORHARDT, « La Presse Medic. », 23-26 luglio 1941.
20. RASTELLI, « Policl., Sez. Prat. », 19-1-1942.
21. PONTANO, « Le Forze Sanitarie », n. 20, 31 ottobre 1941.



70526



