

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
PADOVA

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 SESTO

1939



Polipectidemia e curva polipectidemica
da carico nel diabete
prima e dopo trattamento.

DOTT. EDGARDO RUCCI

ASSISTENTE INCARICATO

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA



Poliipeptidemia e curva poliipeptidemica da carico nel diabete prima e dopo trattamento.



DOTT. EDGARDO RUCCI

ASSISTENTE INCARICATO

In una serie di ricerche sperimentali LOCASCIO si è occupato recentemente di una questione che in precedenza non era stata, si può dire, che sfiorata: quella riguardante le relazioni intercorrenti fra poliipeptidemia e diabete mellito. Questione che rientrerebbe secondo l'A. nell'altra vecchia e pur sempre nuova e molto più vasta, dei rapporti tra fegato e diabete.

L'importanza del fegato nel metabolismo dei carboidrati fu intravista già da CLAUDE BERNARD e per un certo tempo, grazie soprattutto agli Autori francesi, furono considerate predominanti le alterazioni funzionali dell'organo nella patogenesi del diabete (*diabète par surexcitation du foie* di BERNARD, per anepatia o iperepatia di GLENNARD ecc.).

Venute in seguito le esperienze di DE DOMINICIS e di MEHRING e MINKOWSKI, che primi fermarono l'attenzione degli studiosi sul pancreas, e affermatasi sempre maggiormente la patogenesi endocrina della sindrome morbosa, la ghiandola epatica perse terreno.

L'influenza esercitata contemporaneamente e in direzione opposta sulle funzioni glicogenolitica e glicogenopoietica dall'adrenalina e dall'insulina, per non parlare che delle influenze meglio studiate (e che, almeno per l'insulina, non rappresenterebbe neanche l'azione principale dell'ormone nel campo del metabolismo dei carboidrati), sminuendo l'importanza propria diretta

del fegato, riduceva il ruolo dell'organo a quello di semplice « punto di attacco », di fattori ormonici. Il fegato ingranerebbe nel gioco complesso neuro-endocrino del metabolismo dei carboidrati in condizioni sia fisiologiche che patologiche, ma la sua parte non sarebbe che quella di un organo di deposito, la cui ricchezza o povertà verrebbe determinata dal predominare di questo o quel sistema neuro-endocrino.

In questi ultimi anni però il lavoro di revisione nel campo del diabete determinato dalle nuove e migliorate conoscenze nel campo del metabolismo glucidico sembra voglia restituire al fegato parte almeno dell'importanza di una volta. Ricordo una osservazione di CESA BIANCHI al XXXI Congresso di Medicina Interna di Bari del 1931: egli, lamentandosi della dimenticanza nella quale era tenuto il fegato da molti e da molto tempo, manifestava la sua impressione che, quando si fosse pervenuti a chiarire l'intimo meccanismo genetico del diabete mellito, avremmo veduto restituire al fegato la parte spettantegli e, chiuso il ciclo delle nostre ipotesi, saremmo ritornati alla classica concezione di CLAUDE BERNARD completata ed integrata dalle nuove acquisizioni.

Quel tempo in verità non è ancora arrivato ed io dubito fortemente che in un domani più o meno lontano il fegato possa riacquistare, completato o *modernizzato*, quanto aveva perduto.

Ma alcuni fatti sono innegabili ed esigono attenzione: è innegabile cioè che esistono glicosurie legate ad alterazioni epatiche, le quali compaiono sotto l'influenza di una terapia adatta, principalmente dietetica, che valga a migliorare le condizioni anatomiche e funzionali dell'organo (ZOIA). È innegabile altresì l'esistenza di disturbi del ricambio dei carboidrati (glicemia alta, curva glicemica da carico a tipo diabetico, talora glicosuria) in svariate affezioni del fegato e delle vie biliari. Alterazioni epatiche morfologiche e funzionali in dipendenza della sindrome diabetica sono ammesse da tutti, sia pure con varia frequenza. Inoltre da più di un Autore è stata vantata l'azione ipoglicemizzante degli estratti epatici nel diabete; e la spiegazione della patogenesi di alcuni stati morbosi, esempio la malattia di V. GIERKE, ancora avvolta nell'oscurità, potrebbe riservarci qualche sorpresa.

Quello che sembra relativamente trascurato in questo campo e che potrebbe apportare un certo contributo alla risoluzione del problema è uno studio sistematico sulla capacità funzionale dell'organo nelle varie forme e nei vari stadi di un diabete, che, basandosi sull'esame delle singole funzioni che il fegato è destinato a esplicare, possa darci un'idea il più possibile esatta della posizione che il fegato stesso ha nel determinismo e nel decorso dell'affezione.

Alcune ricerche della nostra Scuola si sono proposte appunto questo compito, che in grande parte è stato assolto. Interessava in particolare me, e qui ritorno al punto di partenza e vengo anche allo scopo delle mie ricerche, di stabilire se, accanto alle prove funzionali classiche della semeiologia del fegato, vi fosse posto per qualche altra ricerca che da qualche Autore era stata proposta come atta a svelare uno stato di meciopragia epatica nel diabete mellito.

LOCASCIO infatti ha rilevato che il tasso dei polipeptidi nel sangue risulta elevato

nei casi di diabete in cui è cointeressato il fegato, mentre non è in relazione con la gravità della malattia, come era stato sospettato da altri; che inoltre la curva polipeptidemica da carico di peptone negli stessi pazienti ha un decorso prolungato che egli mette in rapporto con un deficit della funzione epatica.

Altre ricerche consimili dello stesso Autore (carico combinato di peptone e glucosio o di peptone e galattosio nei diabetici, ecc.) non toccano direttamente le mie ricerche e mi limito pertanto al solo loro accenno.

Due appunti mi è sembrato potessero farsi principalmente agli esperimenti di LOCASCIO e precisamente: uno rappresentato dalla relativa esiguità dei casi studiati, l'altro dagli scarsi elementi di giudizio per l'esame funzionale del fegato nei pazienti da lui presi in esame. È chiaro che perchè una data prova possa assurgere a indice funzionale di un organo occorre che essa sia sperimentata su larga scala, che la sua positività e negatività siano in diretta ed esclusiva dipendenza dalle alterazioni funzionali di quel dato organo, che uno studio collaterale il più esteso possibile della capacità funzionale dell'organo con i mezzi di cui noi siamo presentemente in possesso, controlli e garantisca in certo qual modo il valore da attribuire alla prova stessa.

Queste avvertenze hanno rappresentato per me le direttive nello svolgimento delle ricerche propostemi.

Ho condotto gli esperimenti su 37 pazienti, utilizzando quelli ricoverati nelle nostre corsie o che affluiscono all'ambulatorio per diabetici annesso alla nostra Clinica. Essi erano di età variabile dai 26 ai 69 anni; alcuni frequentavano da tempo il nostro ambulatorio, mentre altri si presentavano per la prima volta.

Preliminarmente veniva eseguito un esame fisico e funzionale del fegato, desumendo quest'ultimo dai risultati delle seguenti

prove: rapporto albumine globuline, reazione di Takata Ara, prova al rosa bengala e dell'acido ippurico, azotemia (come urea), colesterinemia, eventuale urobilinuria. In base ad esse e ai dati clinici ho divisi i pazienti in tre gruppi, a secondo che il fegato fosse molto, poco o affatto interessato.

Queste ricerche non sono state eseguite nella totalità dei soggetti e neanche sempre tutte in uno stesso soggetto, sia per riguardo ai pazienti e per altre simili circostanze sia perchè ho cercato di ricorrere ad esse nei casi di assoluta necessità, quando il solo esame clinico lasciava adito a dubbi ecc. Tuttavia credo di essere riuscito con sufficiente precisione a stabilire nei singoli casi quanto potesse rendere il fegato in ciascuno di essi.

Il diabete era in tutti i casi di origine pancreatica, salvo un caso in cui la sindrome morbosa era da riportarsi ad una disfunzione ovarica.

In tutti i soggetti ho determinato il tasso polipeptidemico a digiuno e nella maggior parte di essi la curva polipeptidemica da carico di peptone (in ragione di mezzo grammo per kg. di peso), paragonandola a quella di soggetti sani.

In alcuni pazienti ho eseguito le prove prima e dopo la cura (dietetica o dietetico-insulinica) per giudicare delle eventuali variazioni da essa apportate.

Il periodo di cura, non inferiore ai dieci giorni, variava a seconda della gravità del soggetto in esame e veniva protratto finchè non si fosse ottenuto un tangibile risultato.

Il metodo di determinazione dei polipeptidi era quello di GOIFFON e SPAEY, in cui la quantità di essi viene desunta dall'indice tirosinico del siero di sangue. Per le altre prove i metodi adoperati sono stati i seguenti: glicemia (Folin-Wu), azotemia (Oliviero), colesterinemia (Autenrieth e Funk), equilibrio proteico (Robertson).

Nella illustrazione dei risultati ⁽¹⁾ preferisco parlare separatamente dei tassi polipeptidemici e delle curve da carico, principalmente per un desiderio di ordine schematico, dato che non esiste una diversità sostanziale dei meccanismi patogenetici preposti alla regolazione degli uni e delle altre; esporrò in seguito l'influenza esercitata in qualche caso dalla cura della sindrome diabetica sui valori trovati nelle prove anzidette.

POLIPEPTIDEMIA

Il tasso polipeptidemico a digiuno nei soggetti diabetici è variato nel primo gruppo da 5 a 25, nel secondo da 4 a 27, e nel terzo da 2,5 a 18.

I risultati così esposti però non esprimono realmente o meglio con sufficiente chiarezza lo stato delle cose. Qualcuna di queste cifre estreme è troppo distanziata dagli altri valori polipeptidemici e troppo isolata fra essi perchè possa non essere considerata un'eccezione.

Per mettere meglio in evidenza questi fatti, seguendo un ordine crescente, riferisco i singoli valori polipeptidemici nei tre gruppi dei pazienti:

1° gruppo: 5 - 6 - 6 - 8 - 8 - 25.

2° gruppo: 4 - 4 - 5 - 5 - 7 - 7,5 - 8 - 8 - 8,5 - 22 - 27.

3° gruppo: 2,5 - 2,5 - 3 - 3,5 - 4,5 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5,5 - 5,5 - 6 - 6 - 6,5 - 6,5 - 7 - 7,5 - 8,5 - 9 - 18.

Appare evidente che quel 25 del primo gruppo, quei 22 e 27 del secondo gruppo, e quel 18 del terzo gruppo, che io ho scritto in corsivo, sono dei risultati completamente staccati che vanno considerati a parte e che non potrebbero essere presi in considerazione per l'assegnazione di un even-

(1) Non viene riportato il protocollo dei casi per esigenza di spazio.

tuale valore medio ad ogni singolo gruppo che rispecchiasse sinteticamente i risultati in esso ottenuti; ma d'altronde tali cifre non possono essere trascurate e io cercherò di spiegarle più tardi una per una, per quello che mi possa riuscire possibile.

Dunque, escludendo questi valori estremi, nella massima parte dei casi non si sono avute differenze marcate sia per quanto riguarda l'esame delle cifre di ogni singolo gruppo sia per quel che si riferisce ad un esame comparativo dei risultati dei vari gruppi.

Nè inoltre tali valori polipeptidemici si discostano molto dalle cifre degli Autori relative ai valori polipeptidemici nell'uomo normale (3-6 sec. GOIFFON e SPAEY).

La gravità della sindrome diabetica non determinerebbe quindi necessariamente un aumento del tasso polipeptidemico, come ammettevano CRISTOL e PUECH, dato che per esempio 3 casi del primo gruppo, 2 del secondo e 1 del terzo, esempi di diabete grave, non presentano valori diversi dagli altri casi in cui la malattia decorre con sintomi meno accentuati, con buona tolleranza degli idrati di carbonio ecc.

Nè d'altronde sembrerebbe che i miei casi possano apportare un sostegno alla tesi di LOCASCIO sulla dipendenza degli alti valori polipeptidemici dal cattivo stato clinico e funzionale del fegato, in quanto, come ho fatto dapprima notare, non esistono differenze sostanziali tra i valori dei vari gruppi fra di loro, gruppi che furono formati appunto in base ai diversi caratteri fisico-funzionali dell'organo epatico.

E allora: sono questi due fattori, gravità della sindrome e compromissione epatica, senza alcuna influenza sui tassi polipeptidemici? Sono essi responsabili, da soli o associati con altri, almeno dei valori estremi dianzi menzionati, o questi debbono riconoscere un'altra causa?

Per quanto riguarda la lesione epatica la cifra di 25 avutasi in un caso del primo

gruppo, era di un ammalato a fegato leso, ma questo non era il solo organo colpito da un processo morboso, in quanto esisteva anche stasi nei polmoni, nei reni, nella milza ed erano ben evidenti anche edemi cutanei e della cavità sierosa.

Il quadro di scompenso cardiaco condusse a morte l'infermo il giorno dopo ed io non mi sento di porre in relazione l'alto tasso di polipeptidi, solo con la disfunzione epatica (non documentata da prove in questo caso, ma senza alcun dubbio esistente date le caratteristiche fisiche dell'organo). Come è noto, FIESSINGER ha distinto le iperpolipeptidemie in tre gruppi: di eliminazione, di epurazione e di produzione a seconda dell'interessamento rispettivo del rene, del fegato, dei tessuti.

L'importanza specifica di questi tali fattori è ammessa dalla maggior parte degli AA., anche se non ancora fra di essi è raggiunto l'accordo sul grado di compartecipazione. I dati sui quali essa si fonda sono essenzialmente i seguenti:

1°) *Per quanto riguarda il fegato*, la parte principale da esso sostenuta nel metabolismo dei protidi in genere e i risultati di alcune esperienze (rapido elevarsi del tasso polipeptidemico in seguito a carico di peptone nei cani epatectomizzati, elevamento che manca negli animali operati di fistola di Eck; alti tassi polipeptidemici nella massima parte delle malattie interessanti il parenchima epatico).

2°) *Per quanto riguarda i tessuti*, il netto aumento dei polipeptidi in istati morbosi svariati (infezione tifoidea, tubercolosi evolutiva, diabete con denutrizione, cachessia, inanizione ecc.) in cui sarebbe venuta meno la funzione protettiva di disintegrazione di tali prodotti tossici esercitata normalmente dai tessuti.

3°) *Per quanto riguarda i reni*, l'iperpolipeptidemia dei nefritici, dovuta probabilmente più che a una deficiente eliminazione renale, ad una contemporanea parteci-

pazione epatica per insufficiente depurazione (ma sarebbe sempre il rene l'organo primitivamente leso) e ad una ritenzione diastatica con alto potere proteidolitico del siero di sangue.

È ovvio quindi pensare che le molteplici interferenze esistenti fra i vari fattori, siano intervenute anche nel nostro caso e che non sia pertanto da imputare al solo fegato la cifra eccezionalmente alta summenzionata.

L'importanza specifica del fattore tissutale sembra invece debba essere invocato nei due casi del secondo gruppo, nei quali si era di fronte a soggetti presentanti una vera e propria sindrome di diabete consuntivo. Si trattava di due individui, ambedue giovani, straordinariamente astenici, longilinei, molto deperiti, uno dei quali mostrava inoltre una diarrea persistente ed infrenabile con gli astringenti e con gli opiacei, che contribuiva ancora maggiormente ad aggravarne lo stato. In entrambi si notava inoltre iperpolipeptidemia notevole, azotemia nei limiti normali più alti e notevole eliminazione azotata per le urine.

L'insulina somministrata a dosi piuttosto alte e una dieta ricca di carboidrati fecero risorgere lo stato generale dei pazienti, eliminarono l'alto grado di azoturia, migliorarono le condizioni di nutrizione dei tessuti, eliminando con ciò il fattore che, a mio modo di vedere, era a base dell'iperpolipeptidemia: infatti dopo circa venti giorni della cura dietetico-insulinica i valori polipeptidemici ritornarono quasi alla norma.

Il fegato in tali pazienti non aveva dato segni notevoli di sofferenze e il lieve *deficit* funzionale riscontrato era probabilmente da riferirsi allo stato pessimo di nutrizione di tutto l'organismo ripercuotentesi sulle funzioni dei singoli organi e tessuti.

Sembra quindi che la gravità della sindrome possa influire sul tasso polipeptidemico, ma solo nei casi di vero diabete con-

suntivo in cui lo stato pessimo di nutrizione dei tessuti e la perdita da parte dell'organismo di alcuni suoi meccanismi naturali di difesa impediscono un controllo sufficiente sull'accumulo nel sangue di tali scorie azotate.

Molto più difficile a interpretarsi appare invece l'altro tasso polipeptidemico del caso del 3° gruppo in cui, malgrado tutte le ricerche fatte, nulla fu possibile trovare che potesse renderci ragione di una tale cifra. Nè il fegato nè altri organi mostravano di essere in alcun modo interessati. Evidentemente a noi sfugge tuttora la conoscenza completa dei meccanismi regolatori della concentrazione peptidica nel sangue; ma appare interessante il fatto, sul quale ritornerò, che tale valore si modificò dopo la cura, solo dietetica in questo caso, il che fa ritenere che probabilmente era in gioco un fattore legato all'affezione diabetica.

Cosicchè, a conclusione di quanto sopra, per quel che riguarda i valori polipeptidemici a digiuno si può dire che nella massima parte dei casi, essi non sembrano in funzione del cointeressamento epatico o della gravità dell'affezione e che se talora esiste una certa interdipendenza, questa si presenta nei casi di diabete consuntivo o premortale, in cui il fattore da invocare sembra quello tissutale.

CURVA POLIPEPTIDEMICA

Ritengo opportuno, prima di riferire il risultato delle mie ricerche, fare qualche accenno relativo a quella che è una curva normale polipeptidemica da carico e ai meccanismi che presiedono alla sua regolazione.

In genere si somministra al soggetto in prova mezzo grammo di peptone per kg. di peso e normalmente o non si verifica alcun aumento del tasso polipeptidico o questo subisce un lieve aumento dopo circa un'ora e mezza.

Nei soggetti presentanti una meiotragia epatica si avrebbe un aumento più cospicuo alla stessa ora o più tardi, o anche un aumento lieve con dosi, inferiori a quelle anzidette, che in un individuo normale si mostrerebbero senza effetto. Le ricerche al riguardo però non sono molto numerose e i pochi Autori che si sono interessati alla questione ritengono che oltre che dei fattori già menzionati a proposito della polipeptidemia a digiuno, bisogna tener conto della integrità funzionale della parete intestinale per non attribuire al fegato quanto invece può essere in dipendenza di un ostacolato assorbimento della sostanza.

Non mi è stato possibile esaminare nello stesso numero di soggetti della prima esperienza l'andamento della curva, per riguardo alle condizioni di alcuni di essi e per altre varie circostanze; sfortunatamente i casi non trattati comprendono tre dei quattro soggetti considerati a parte nella prima ricerca, nei quali la curva avrebbe potuto presentare un particolare interesse.

Cosicché, salvo qualche oscillazione abnorme in taluno dei soggetti in esperimento, alla quale non ritengo debba attribuirsi soverchia importanza, le curve hanno avuto un comportamento analogo a quello su descritto nei soggetti normali.

Non bisogna sottovalutare naturalmente il risultato negativo di questa esperienza; data la diversità clinico-funzionale del fegato dei vari soggetti, come ho già riferito a proposito dei valori polipeptidemici a digiuno, questa uniformità di risultati parla per una mancata influenza del fegato nel decorso della predetta curva.

O per lo meno, senza voler essere così assoluti, bisognerà ammettere che possano essere intervenuti fattori di compenso i quali abbiano sostituito tale organo nella sua funzione o riparato alla sua deficienza nella regolazione del tasso ematico dei polipeptidi.

Anche i pochi casi di diabete grave stu-

diati, hanno dimostrato di non comportarsi diversamente dal resto dei soggetti.

* * *

Se si passa all'esame dell'*influenza esercitata dalle cure* dietetica e dietetico-insulinica sui risultati precedentemente ottenuti è da osservare quanto segue:

1°) la cura dietetica o dietetico-insulinica non ha modificato in genere nè i valori polipeptidemici a digiuno nè l'andamento della curva polipeptidemica da carico; ma è da pensare che salvo qualche caso ogni modificazione ottenuta non avrebbe potuto rappresentare che un peggioramento del risultato primitivo, il che nessuno avrebbe pensato di poter ottenere;

2°) la cura dietetico-insulinica ha ricondotto alla norma in due casi il tasso polipeptidemico abnormemente alto in precedenza e ciò, come già riferito, per un miglioramento dei vari metabolismi alterati e dello stato di nutrizione di tutti i tessuti; sarebbe stato molto interessante l'esame della curva polipeptidemica negli stessi casi, ma purtroppo essa si rese possibile (anche se non fu eseguita) solo dopo il trattamento, quando cioè il risultato non avrebbe avuto la possibilità di essere riferito a quello precedente, indicandone le eventuali modificazioni;

3°) la cura dietetica ha influenzato favorevolmente il tasso polipeptidemico in un caso del 3° gruppo nel quale, ripeto, nessun fattore epatico, tissurale ecc.) poteva essere invocato; l'effetto benefico della cura ci fa ritenere che il valore precedentemente ottenuto era legato ad una condizione intrinseca al diabete che la cura, migliorando lo stato del paziente, ha fatto scomparire.

In questo caso la curva polipeptidemica non era alterata (il che fa un po' di contrasto col reperto della iperpolipeptidemia a digiuno) e la cura non ha avuto su di essa alcuna influenza.

In conclusione l'influenza delle cure, anche se resasi palese in pochissimi casi, c'induce a delle considerazioni di ordine più vasto; riteniamo cioè che i miglioramenti provocati da tali cure in tutte le manifestazioni clinico-funzionali presentate dai soggetti (polipeptidemia compresa) siano indice dell'importanza predominante della sindrome diabetica, e non delle alterazioni di ogni singolo organo, nel sostenere i reperi polipeptidemici abnormi. Che, se tali deviazioni dalla norma non coincidono sempre con la gravità dell'affezione, ciò è da attribuire piuttosto alle nostre incomplete conoscenze sulla sindrome diabetica e dei meccanismi vegetativi preposti alla regolazione del metabolismo normale e patologico dei polipeptidi.

CONCLUSIONI

1. - Il tasso polipeptidemico a digiuno dei diabetici a fegato sano non mostra in

genere oscillazioni superiori a quelle riscontrabili negli individui normali.

2. - Neanche i diabetici a fegato più o meno lesa hanno valori polipeptidemici molto diversi dai normali.

3. - Le cifre più alte si sono avute in un caso premortale, in due casi di diabete consuntivo e in un altro in cui non mi fu possibile riconoscere la causa.

4. - La cura dietetica o dietetico-insulinica ha fatto variare in genere solo leggermente e non sempre la polipeptidemia; delle modifiche però, nel senso di avvicinamento alla norma, si sono ottenute con la cura dietetico-insulinica in due casi di diabete consuntivo e con la cura dietetica in un altro caso.

5. - La curva polipeptidemica da carico di peptone negli stessi pazienti non si dimostra essenzialmente diversa da quella dei soggetti normali.

6. - Essa appare inoltre anche poco influenzata dalle cure.

RIASSUNTO

L'A. ha determinato il tasso polipeptidemico e la curva polipeptidemica da carico di peptone in diabetici pancreatici e non, di gravità diversa prima e dopo trattamento insulinico, allo scopo di ricercare se si potessero trarre elementi utili per un giudizio sulle funzionalità epatica in tali pazienti.

I risultati delle ricerche eseguite, nelle quali non si notarono differenze notevoli rispetto ai soggetti normali, non gli consentono di affermare che le suddette prove siano sufficienti ad esprimere il valore funzionale del fegato.

BIBLIOGRAFIA

Atti del XXXI Congresso di Medicina Interna. Bari, 1931.
CRISTOL e PUECH - *Bull. Soc. Chim. biol.*, pag. 1828, 1926.
— *Presse Méd.*, n. 19, pag. 298, 1926.
FRIESSINGER - *Presse Méd.*, n. 91, pag. 1787, 1934.

LOCASCIO ROBERTO - *Diagnostica e Tecnica del Laboratorio*, gennaio 1937, aprile 1937.
— *Riforma Medica*, pagg. 693, 1110, 1331, 1938.
— *Diagnostica e Tecnica del Laboratorio*, p. 562, 1938.
— *Minerva Medica*, pag. 245-376, 1938.

60680



