

553

A. CHIASSERINI e L. FERRETTI

Il metodo grafico nello studio della cicatrizzazione delle ferite

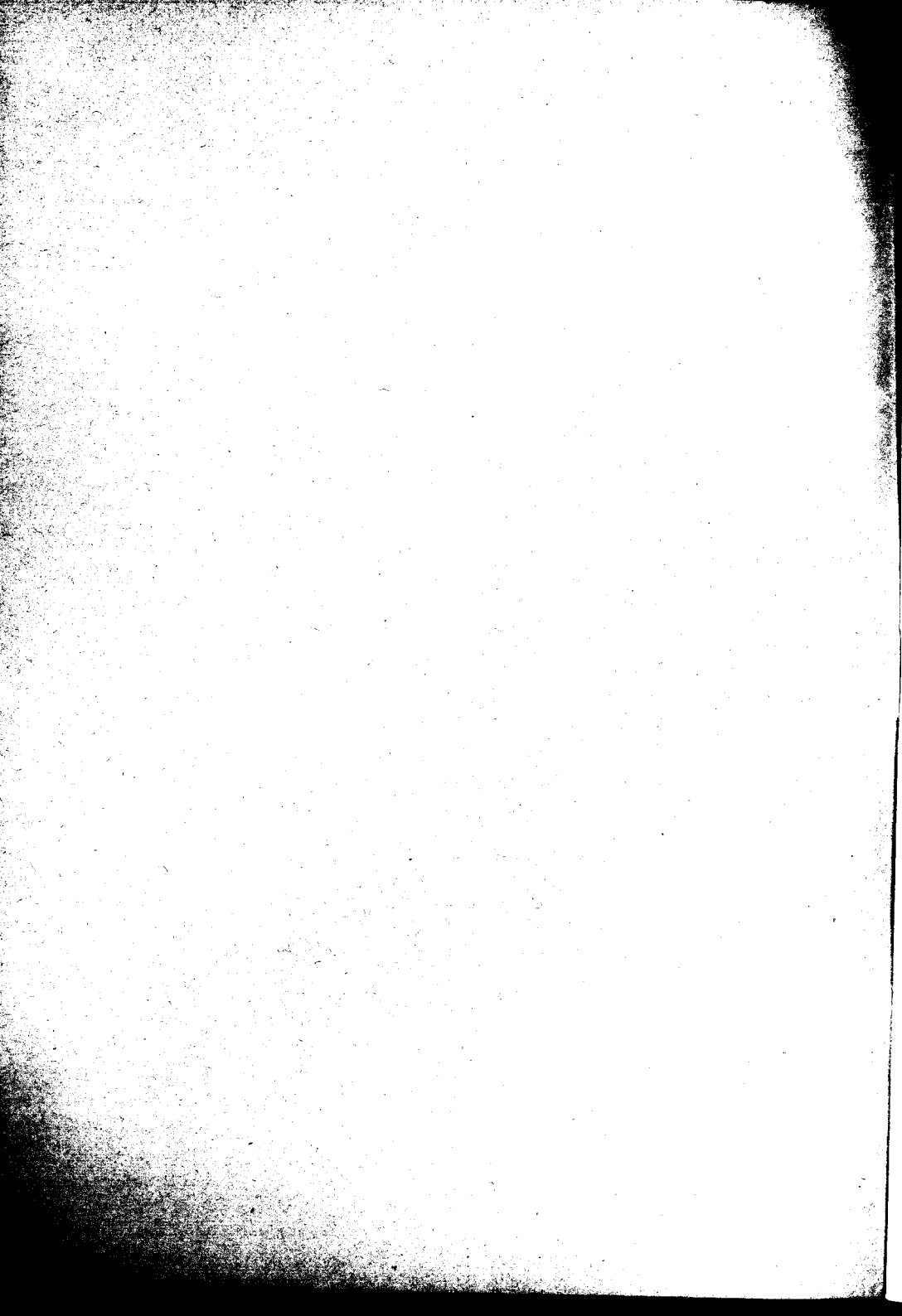
Estratto dal POLICLINICO (Sezione Chirurgica), anno 1927



80
B
31

ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1927



Il metodo grafico
nello studio della cicatrizzazione
delle ferite

A. CHIASSERINI e L. FERRETTI

Il metodo grafico nello studio della cicatrizzazione delle ferite

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Chirurgica), anno 1927

ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

—
1927

PROPRIETÀ LETTERARIA

Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Carrier.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. R. ALESSANDRI

Il metodo grafico nello studio della cicatrizzazione delle ferite.

A. CHIASSERINI e L. FERRETTI.

Gli studi moderni sul processo di riparazione delle ferite in superficie sono orientati verso un indirizzo tutt'affatto nuovo: l'applicazione cioè di metodi i quali diano, con la maggiore approssimazione, la riproduzione grafica del processo stesso.

I rappresentanti principali della nuova scuola sono Alexis Carrel e tutto il gruppo di patologi e biologi che a lui fanno capo, nell'Istituto Rockefeller di New York.

Fin dal 1908 Carrel aveva osservato che la rigenerazione della cute dei mammiferi segue la medesima legge trovata da Spallanzani per le salamandre.

Riprendendo tale studio (A. Carrel e A. Hartmann: « La relazione tra la grandezza d'una ferita e la velocità della sua cicatrizzazione », *The Journ. of Exper. Medicine*, 1916) egli si propose di trovare una tecnica, che permettesse di misurare accuratamente la grandezza di una ferita, di accertare se la curva, che rappresenta il processo di cicatrizzazione, sia di forma geometrica; di studiare tanto il rapporto fra la grandezza di una ferita e la velocità di riparazione, quanto la relativa importanza del processo di contrazione e di epitelizzazione.

Gli esperimenti furono eseguiti nel seguente modo: dalla regione sternale o addominale di cavie o di gatti si reseccavano tratti di cute di forma geometrica.

Affinchè i margini della cicatrice fossero ben visibili si usarono animali con pelle nera, o si tatuarono i margini delle ferite di animali a pelle bianca, con inchiostro di Cina. Nell'uomo si scelsero ferite di forma regolare ed a margini ben evidenti. La secrezione delle ferite veniva esaminata giornalmente e, se si riscontravano batteri, si procurava di eliminarli con opportune disinfezioni. La misura veniva presa ad intervalli regolari, nel seguente modo: applicazione sulla ferita di un foglio di cellofan sterile; su questo, per trasparenza, si disegnava il margine esterno della cicatrice e quello interno, di con-

fine, tra l'epitelio ed il tessuto di granulazione. Da questi disegni, per mezzo di un *planimetro*, si misurava l'area *S* della ferita e l'area *S-C* della ferita e della cicatrice.

La *velocità* giornaliera di cicatrizzazione veniva calcolata dividendo la differenza fra due misurazioni successive, per il numero dei giorni interceduti fra le misurazioni stesse.

I valori relativi venivano riportati su un sistema di coordinate cartesiane: sull'asse delle ordinate si segnavano le aree, sull'asse delle ascisse i tempi. Si ottenevano così due curve distinte, delle quali la più interna corrispondeva all'area non epitelizzata, la più esterna all'area già cicatrizzata.

Un fatto importante constatato è che la *velocità della cicatrizzazione è proporzionata alla maggiore asetticità della ferita*. Se una ferita infetta si sterilizza, la velocità di cicatrizzazione aumenta e la curva si mantiene regolare; se, viceversa, una ferita asettica s'infetta, la curva si altera ed il processo di cicatrizzazione si rallenta o si arresta addirittura.

La misurazione esatta dell'area della ferita e della velocità di cicatrizzazione giornaliera permise di stabilire un indice di velocità nel processo di riparazione, mentre si poté accertare un altro fatto importante: che cioè la *velocità della cicatrizzazione è maggiore al principio che non alla fine del processo di riparazione*.

Si pensò che la diminuzione della velocità di cicatrizzazione sopra descritta potesse dipendere dall'invecchiarsi della ferita e della cicatrice, ma le esperienze accurate, fatte su ferite la cui età variava da 13 giorni a 7 mesi, nell'uomo, dimostrano che le curve tendono tutte a coincidere e che la diminuzione della velocità di riparazione, verso la fine del processo, dipende dalla diminuzione dell'area della ferita e non già dalla sua età.

Le grafiche che rappresentano il ritmo del processo di cicatrizzazione nelle ferite sperimentali, praticate su cani, hanno dimostrato che il periodo di contrazione s'inizia da 2 a 5 giorni dopo la resezione dei lembi cutanei; dopo, *contrazione ed epidermizzazione coesistono ed operano insieme*. La resistenza della pelle circostante alla ferita è in opposizione alla *contrazione del tessuto di granulazione*: questo fatto è molto lieve nelle ferite strette.

La contrazione stimola sempre la guarigione; l'*epidermizzazione* non ha influenza sull'andatura della contrazione. L'applicazione di alcune sostanze medicamentose ha influenza sulla *epidermizzazione*, mentre non ne ha alcuna sul processo di contrazione. Notiamo, per incidente, come questi studi del Carrel e della sua scuola siano una conferma delle osservazioni cliniche fatte da Nélaton (Nélaton: «Elementi di Patologia Chirurgica»), Billroth e Winwarter (Billroth e Winwarter: «Patologia e Terapia Chirurgica Generale»), Durante (Durante: «Trattato di Patologia e Terapia Chirurgica»). Abbiamo un periodo di *latenza* o preparatorio, che dura da 2 a 5 giorni, ma che può essere prolungato; indi il periodo di *contrazione* e di *epitelizzazione*. Come afferma Durante, il processo di contrazione è il fattore più importante nel processo di cicatrizzazione delle ferite; ciò conferma nel suo lavoro Carrel, aggiungendo che l'*epidermizzazione* completa l'opera della contrazione.

Il dato che per il nostro studio ha speciale importanza è la constatazione che la curva grafica che rappresenta la diminuzione dell'area di una ferita asettica è *regolare e geometrica*.

Nel 1916, Spain e Loeb, sperimentando su cavie, confermarono quanto aveva osservato Carrel, circa il rapporto esistente tra la estensione dell'area di una ferita, e la velocità della cicatrizzazione di essa.

Nel novembre dello stesso anno, Lecomte du Noüy (Lecomte du Noüy: «Espressione matematica della curva che rappresenta la cicatrizzazione», *The Journ. of. Exper. Med.*, novembre 1916), fisico e biologo dell'Istituto Rockefeller, guidato dal concetto che il processo normale di cicatrizzazione delle ferite di superficie segue una curva definita, quale risulta dagli studi di Carrel e Hartmann, pensò di trovare una legge da rappresentare con una formula matematica. In questo compito fu incoraggiato da quanto si verifica in altri fenomeni biologici: è noto quale importanza abbia la formula di Ambard per lo studio della secrezione renale, e come, analogamente, si sia utilizzato il principio per lo studio della secrezione gastrica e del metabolismo basale. Alla fine dei suoi calcoli accurati, fatti sulle curve e sulle grafiche di Carrel, L. du Noüy trovò una formula algebrica, che non riportiamo, perchè richiederebbe una spiegazione ed una illustrazione troppo lunga e perchè d'altro canto la sua soluzione non è alla portata di tutti i medici. Du Noüy conclude che la cicatrizzazione delle ferite sterili può essere studiata allo stesso modo di un ordinario fenomeno fisico-chimico. Che è possibile di esprimere quindi la legge di cicatrizzazione con un'equazione matematica, quante volte si faccia una misurazione esatta della ferita. Con l'equazione si ottiene una curva, che teoricamente rappresenta l'evoluzione della ferita. Questa curva *essendo l'espressione di ciò che deve avvenire, in una ferita normale che guarisce asetticamente in un uomo normale*, è un punto di confronto quotidiano di quanto realmente avviene nella ferita in osservazione, e ci consente di studiare accuratamente le fluttuazioni in un dato soggetto e l'azione eventuale delle differenti medicazioni e sostanze antisettiche.

In un lavoro pubblicato subito dopo, Lecomte du Noüy («La relazione fra l'età del paziente, l'area della ferita e l'indice di cicatrizzazione», *The Journ. of Exper. Med.*, nov. 1916) studiò molte ferite, in soggetti di età diversa, trovando che vi è una relazione proporzionale fra età del paziente, area della ferita e l'indice, calcolato con la formula nota. Fu così ideata una tabella, e dalle curve ottenute si poté subito e direttamente, senza calcolo, ricavare l'indice o *costante*. Lo studio di molti casi ha dimostrato che questo indice, così trovato, che chiameremo *medio o normale*, corrisponde bene all'indice dei diversi individui in osservazione.

Le cifre dimostrano che l'indice di cicatrizzazione è generalmente piccolo per le ferite più grandi (circa 0.020) e che aumenta per quelle più piccole: e che a parità di area, gl'individui più giovani hanno un indice maggiore. La determinazione di questo indice medio o normale, non più quindi individuale, permette di controllare la velocità di cicatrizzazione in un qualunque paziente

e la differenza o le oscillazioni potranno fornirci utili indicazioni sullo stato generale di esso.

Successivamente, Du Noüy (« Studio matematico della formula di extrapolazione nella curva di cicatrizzazione », *The Journ. of Experim. Med.*, maggio 1917) volle studiare il fattore *perimetro* della ferita e lo introdusse nella sua formula, opportunamente modificata. Ma egli trovò che questo fattore non ha importanza fino a quando non siamo in presenza di una ferita lunga e stretta: soltanto allora la formula generale deve essere modificata. E per essere più precisi diremo che quando il rapporto fra lunghezza e larghezza di una ferita è superiore a 10, allora la cicatrizzazione accelera fortemente la sua velocità ed invece di avvenire nel tempo stabilito dalla formula può avvenire anche 12-16 giorni prima. Dal momento in cui il rapporto fra la lunghezza di una ferita e la sua larghezza diventa superiore a 10, la cicatrizzazione avviene sempre in 4 giorni. Nelle ferite lunghe e strette, quindi, la formula deve essere modificata, tenendo conto del fattore *perimetro*.

Durante lo studio grafico del processo di cicatrizzazione era stato notato da Carrel e Hartmann (*The Journ. of Experim. Med.*, 1916, XXIV, 429) che anche una piccola infezione fa deviare la curva normale della guarigione. A. Vincent, dell'Istituto Rockefeller si propose di studiare (« Asepsi batteriologica di una ferita », *The Journ. of Experim. Med.*, July 1917), se è possibile ottenere la sterilizzazione di una ferita, nel senso batteriologico, e fino a che punto la eventuale presenza di batteri turba l'andamento normale della guarigione. Le ferite venivano trattate con il procedimento usato da Carrel e Debelly (« Le traitement des plaies infectées », Paris, 1916) con irrigazione cioè di liquido di Dakin o con l'applicazione della pasta di clorammina T; venivano fatte colture con la secrezione prelevata da diverse parti della ferita, tenendole in incubazione per 15 giorni, a 30° C.

Egli venne alla conclusione che il 35 % delle ferite possono essere rese batteriologicamente asettiche mediante un trattamento opportuno, ma che l'asepsi batteriologica non è necessaria per ottenere una guarigione normale della ferita. Asepsi chirurgica e asepsi batteriologica non sono la stessa cosa: vi sono ferite che guariscono di prima intenzione pur contenendo numerosi batteri, specialmente il *micrococcus epidermis*.

Carrel (A. Carrel e Lecomte du Noüy: « Periodo latente », *The Journ. of Experim. Med.*, oct. 1921) si occupò anche del periodo latente e delle cause che ne modificano la durata. Gli esperimenti furono fatti con ferite di forma geometrica, praticate sul dorso di cani di media taglia. Preparata la pelle in modo da ottenere una asepsi completa, si resecano lembi di pelle rettangolari o dischi scolpiti con un tubo di 2 cm. di diametro a margini taglienti. I vassellini sanguigni venivano compressi temporaneamente, non allacciati, perchè in tal caso, costituiscono dei centri di colture batteriche. La misurazione delle ferite veniva fatta in due modi: nei primi tempi fu misurata soltanto la larghezza con un compasso e furono studiate le sue variazioni; in seguito fu invece misurata l'area con la tecnica già riferita, esprimendone il risultato in centimetri quadrati.

Per studiare il periodo di latenza, nelle condizioni ordinarie, la medicatura consisteva soltanto in polvere di talco, paraffina o garza semplice. Le condizioni batteriche della superficie venivano accertate con l'esame dei *films* ricavati periodicamente.

Spesso si ottenevano condizioni di asepsi chirurgica e cioè di tenue infezione, quando la medicatura veniva convenientemente fissata alla pelle.

La larghezza della ferita, determinata in cm. e la sua area in cm. quadrati venivano segnate su ordinate ed il tempo su ascisse. Con una linea più marcata si tracciò il periodo di latenza e con una più sottile l'area della ferita, già calcolata con la formula di Du Noüy. Si assodò a questo modo che il periodo di latenza varia da 5 a 7 giorni, ma che questi limiti possono essere più ampi per l'intervento di diverse cause locali, quali le irritazioni meccaniche dei tessuti, le infezioni ed anche la dieta dell'animale, come dimostrò Clark (A. H. Clark, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1919). La comparsa del tessuto di granulazione annunzia generalmente la fine del *periodo di latenza*: s'inizia allora il periodo di contrazione, che immediatamente acquista il suo massimo di velocità. La formula di Du Noüy, così controllata, corrispose sempre esattamente: si poté constatare che la curva discendente dell'area, stabilita in precedenza, secondo il calcolo, seguì quasi costantemente quella misurata, nei casi in osservazione. Lo stesso Du Noüy nota che nelle formule vi sono delle discrepanze, le quali derivano dalla difficoltà di osservazione e da complicazioni anche minime delle ferite.

Carrel ed i suoi coadiutori, proseguendo sempre lo studio del processo di cicatrizzazione, vollero sperimentare l'azione su di esso di diversi agenti fisici e chimici. Accertato il fatto che la presenza di germi sulle ferite ritarda il processo di riparazione e fa deviare la curva grafica che lo rappresenta, la prima condizione da realizzare era che la ferita fosse in istato di asetticità. A questo scopo fu largamente sperimentata la soluzione di ipoclorito di Dakin, sotto appropriate condizioni di concentrazione e di durata (Carrel e Dehelly: «*Le traitement des plaies infectées*», Paris, 1916). Ma per semplificare ancor più il metodo, alla soluzione di Dakin fu sostituita una pasta, che conteneva una delle clorammine studiate da Dakin e precisamente il *sodio-toluene p-solfocloramide*, detto per brevità *clorammina T*. Per ottenere questa pasta le prove e le ricerche pazienti furono innumerevoli: si dovevano evitare i grassi; si doveva trovare una base che venisse assorbita lentamente dai tessuti, per rinnovare continuamente la superficie di contatto; essa non doveva essere irritante e non doveva congestionare le granulazioni, turbando il ritmo della riparazione.

Il merito di questa scoperta spetta a M. Daufresne (*The Journ. of Experim. Med.*, luglio 1917), il quale riuscì ad incorporare la clorammina T nello stearato neutro di sodio ed acqua distillata, ottenendo una crema nivea, di facile e comoda applicazione.

Adoperando questa pasta al 10 %₆₀ di clorammina Carrel e Hartmann (*The Journ. of Experim. Med.*, luglio 1917) poterono ottenere la sterilizzazione di ferite leggermente infette e mantenere lo stato di asetticità di una ferita ori-

ginariamente sterile. La sterilizzazione si ottenne anche, ma con minore rapidità, in una seconda serie di esperimenti, nei quali le ferite erano gravemente infette.

Ottenuta così l'asetticità delle ferite, si volle studiare l'azione della pasta alla cloramina T. sulla velocità del processo di cicatrizzazione. La superficie delle lesioni così trattate, veniva misurata ogni 4 giorni, nel mentre la curva di riparazione era stata tracciata con la formula di Nôty. Confrontando le curve ottenute secondo la formula, con quelle ricavate con l'osservazione, si poté dimostrare che lo stearato di sodio, contenente da 4 a 10 parti per mille di cloramina T non ritarda in modo apprezzabile il processo di cicatrizzazione, di modo che la detta pasta è un ottimo ausilio per studiare gli effetti delle sostanze che si crede influenzino il processo di cicatrizzazione. Numerose osservazioni erano state fatte su questo argomento, ma non erano state ricavate conclusioni pratiche. Non esisteva un metodo per misurare esattamente la superficie delle ferite e di calcolare con accuratezza la velocità del processo di guarigione. D'altra parte non era mai stato preso in considerazione lo stato batteriologico della ferita. Quindi le modificazioni della velocità di cicatrizzazione potevano essere attribuite tanto all'azione della sostanza medicamentosa applicata sui batteri della ferita, quanto ai tessuti stessi.

Al. Carrel, P. Lecomte du Nôty e An. Carrel (*The Journ. of Experim. Medec.*) vollero studiare anche l'influenza della variazione della tensione esmotica della medicatura sulla guarigione delle ferite. Ottenuta la sterilizzazione di esse con l'ipoclorito di Dakin e con la pasta di cloramina di Daufresne, non appena le due curve di cicatrizzazione (quella ottenuta col calcolo di Du Nôty e quella ottenuta con l'osservazione) coincidevano regolarmente, si faceva gocciolare sulla ferita acqua distillata o soluzione ipertonica per mezzo di piccoli tubi di gomma, fenestrati, legati all'estremità e avviluppati in piccoli cilindri di tessuto a spugna. L'esame batteriologico veniva fatto ogni giorno, mentre ogni 4 giorni si misurava la superficie delle ferite e si tracciava la curva; i pazienti erano tenuti a letto sotto scrupolosa vigilanza.

Nello studio dell'azione di sostanze asettiche l'ostacolo quasi insormontabile deriva dal fatto che le ferite s'infettano subito malgrado qualsiasi provvedimento, ed allora bisogna sospendere l'esperimento e ricominciarlo dopo avere ottenuto nuovamente la sterilizzazione di esse. Con molta pazienza e molta diligenza si accertò che le irrigazioni quasi continue di acqua distillata conducono alla reinfezione quasi immediata delle ferite e non modificano in modo apprezzabile la velocità di guarigione di una ferita asettica.

Esperimenti analoghi furono eseguiti con soluzioni ipertoniche di cloruro di sodio al 40 ‰, al 50 ‰ e poi all'80 ‰. Malgrado lavaggi, continuati anche per 144 ore su 240, non si riuscì ad evitare la reinfezione delle ferite e si constatò che la curva della cicatrizzazione non veniva per nulla modificata. La teoria di Wright e della sua scuola cade di fronte al controllo sperimentale; i vantati benefici sono alquanto illusori, e dovuti probabilmente, come dice Carrel, a difetto di tecnica precisa.

Un quesito molto importante, al quale Carrel si propose di rispondere, fu quello di sapere quali sono i fattori che determinano la rigenerazione dei tessuti lesi; sono le forze interne dell'organismo, oppure le cellule vengono stimolate all'accrescimento e alla moltiplicazione da forze estranee all'organismo, che agirebbero sui tessuti privati dal trauma della loro protezione naturale?

Con tecnica scrupolosa, che l'A. descrive minutamente (Carrel e Hartmann, *The Journ. of. Experim. Med.*, 1916; Carrel, id., id., 1921) furono cuciti, su ferite sperimentali, lembi di tessuto connettivo, mantenuti in frigore, assicurando l'assoluta sterilità delle lesioni. Nello stesso tempo ferite identiche vennero trattate con l'applicazione di sostanze lievemente irritanti (tremetina, pasta d'embrione di pollo, o cultura in brodo, di 24 ore, di stafilococco, variamente diluita).

Il risultato fu veramente importante ed istruttivo.

Finchè le ferite sono protette da tessuto connettivo contro le cause d'irritazione meccanica, chimica e batterica, non si riscontra alcun accenno alla cicatrizzazione, neanche dopo 16-25 giorni; è però probabile che le ferite avrebbero potuto essere mantenute in condizioni di quiescenza per un periodo molto più lungo, e s'ignora realmente se la cicatrizzazione può essere impedita per un periodo indefinito.

Le ferite trattate con gli irritanti sopra notati diminuirono notevolmente la durata del periodo latente che in qualche caso fu di due giorni soltanto o anche meno.

Ciò dimostra tutta l'importanza dei fattori esterni nel determinare l'inizio della cicatrizzazione. Sembra che i processi di rigenerazione si siano adattati alle ordinarie condizioni di vita degli animali, perchè una ferita comincia a cicatrizzare più presto, se leggermente infetta, come ordinariamente avviene sempre, anzichè se è interamente protetta da medicatura non irritante.

Il coefficiente *temperatura* ha importanza nello svolgersi del processo di cicatrizzazione della ferita? E questo un altro dei quesiti importanti ai quali ha risposto Ebeling dell'Istituto Rockefeller (A. H. Ebeling, M. D., *The Journ. of. Exper. Medicine*, mag. 1922). Gli esperimenti furono fatti su due giovani alligatori, animali che offrono il vantaggio di vivere altrettanto bene ad una temperatura di 23° C., come ad una di 38° C.

Non staremo a descrivere il procedimento, matematicamente esatto, messo in opera dall'A., perchè sarebbe troppo lungo e perchè in sostanza è basato sulle note misurazioni di superfici geometricamente regolari, col planimetro. Prima si sperimentò alla temperatura di 38° C., e quando le ferite furono guarite se ne fecero delle altre, precisamente uguali, tenendo gli animali a 23° C., fino a guarigione. Si poté così stabilire che 10 gradi di differenza in più nella temperatura, fanno accrescere la velocità di cicatrizzazione di circa due volte. Il risultato era preveduto, perchè era noto che la temperatura influisce sul metabolismo, tal quale come su di una reazione chimica (Krog A., *Zeit. Allg. Phys.*, 1914).

Un altro argomento di grande interesse è quello delle variazioni citologiche della secrezione nel processo di guarigione delle ferite. Carrel e Dehelly

nel lavoro già citato, sul trattamento delle ferite infette, si occuparono della questione con la maggiore diligenza, e trovarono che il numero dei poli-nucleari va diminuendo col progredire della guarigione, nel mentre quello dei mono-nucleari va crescendo. La ragione di ciò, secondo gli AA. deve ricercarsi nella riduzione del numero dei microbi della ferita; tanto più questi diminuiscono, tanto maggiore diventa il numero dei mono-nucleari. Questi risultati furono confermati anche da Le Fèvre, da Arrie e Policard, secondo i quali, al principio, i poli-nucleari costituiscono dall'80 al 100 per cento delle cellule contenute nell'essudato delle ferite, nel mentre successivamente i mono-nucleari vanno prendendo il sopravvento e dal 17 % salgono gradatamente al 30 e anche al 50 %. Contemporaneamente i microbi, da un numero infinito, discendevano fino ad 1.0 per ciascun campo microscopico.

Il Torraca ed il Cotelassa (*Archivio per le Scienze Mediche*, 1921) ripresero questo studio, conducendolo col maggiore scrupolo. Essi sottrassero le ferite a qualsiasi agente che potesse influenzare i fenomeni istologici del processo di guarigione, procurando che questo si svolgesse senza caratteri di sensibile infezione. I preparati microscopici, a striscio, essiccati e fissati al sublimato, venivano colorati con ematossilina-cosina; per il conteggio dei microbi si allestivano preparati al bleu di metilene.

Questi AA., trovarono che i poli-nucleari nei primi giorni erano dall'85 al 93 % di tutti gli elementi cellulari, mentre poi diminuivano gradualmente; i mono-nucleari si comportavano in senso inverso e verso la fine del processo di guarigione erano dal 16 al 27-34 %. Unica differenza con i risultati degli osservatori precedenti è che quando, verso la fine del processo, i mono-nucleari raggiungevano il numero massimo (27-34 %), allora si trovavano ancora 10 e più microbi per campo microscopico.

Più che il numero dei microbi, pensano gli AA., deve avere importanza il grado maggiore o minore della loro virulenza, nonché altri fenomeni, dipendenti dalle varie fasi del processo di cicatrizzazione.

Ai metodi grafici, che sono stati escogitati e messi in opera per lo studio del processo di cicatrizzazione, dobbiamo aggiungerne uno molto ingegnoso che è basato su di un criterio ponderale, che richiede anch'esso grande precisione ed accuratezza matematica.

Douglas («A gravimetric method for determining the area of wounds, *Annals of Surgery*, V. 73, 1921) pensò di semplificare il metodo del Carrel, in modo di eliminare il costoso e delicato planimetro. Il contorno della ferita viene disegnato, al solito, per trasparenza, sopra un foglio di cellophane o di cellosilk; indi viene ricalcato su di un foglio di carta, avente spessore e peso costante in tutti i punti della sua superficie e del quale si conoscono esattamente il peso totale e le dimensioni. Si ritaglia allora l'area delimitata dal tracciato e la si pesa con una bilancia di precisione. Poichè si conosce l'area del foglio intero, il suo peso, e quello del pezzo ritagliato, è facile, con una proporzione, ricavare, ad ogni pesata successiva, l'area della ferita.

Questo metodo è più rapido e più semplice degli altri descritti, perchè elimina il planimetro ed i calcoli laboriosi, d'altra parte è anche molto preciso.

L'INFLUENZA DEI DIVERSI AGENTI SUL PROCESSO DI GUARIGIONE
DELLE FERITE.

Allo scopo di accelerare il processo di guarigione delle ferite sono stati adoperati agenti chimici e fisici svariati. Stimolanti del tessuto epiteliale e di granulazione, antisettici, in polvere, in cristalli, sciolti in veicoli di ogni genere, temero volta a volta, con varia fortuna, il campo della terapia. Si può dire che non vi sia stata sostanza chimica di nuova creazione, che non sia stata sperimentata a tal fine. Lo stesso può dirsi per gli agenti fisici: il calore in tutte le sue forme, secco, umido; il freddo; la luce del sole, e di quello artificiale; i raggi di ogni specie, Roentgen, ultravioletti, ecc.; le correnti elettriche, tutto fu provato. Tutti questi studi furono però generalmente affidati al criterio clinico; solo più tardi vi si aggiunse il criterio microscopico e più recentemente quello batteriologico. Per giudicare l'eventuale azione di una sostanza chimica o di un agente fisico sul processo di cicatrizzazione, è necessario, prima di ogni cosa, come dice Carrel, sterilizzare la superficie della ferita, poi mettere in opera tutti i mezzi moderni di misurazione e di valutazione, che abbiamo già descritti, traducendone i dati in grafiche dimostrative.

Già abbiamo visto, nei lavori citati più innanzi, come Carrel e i suoi collaboratori abbiano preso in esame, con questo procedimento, diversi coefficienti del processo di riparazione delle ferite: l'età del paziente, la variazione della tensione osmotica, gli stimolanti, la protezione completa, l'asepsi chirurgica e l'asepsi batteriologica, la temperatura, ecc., fornendoci notizie precise e di attendibilità pressochè matematica. Altri sperimentatori hanno seguito l'esempio ed oggi possiamo affermare che il metodo grafico è quello che ha il predominio in tal genere di osservazioni, fornendoci risultati di valore indiscutibile e conclusivo.

Il Torraca (*Archivio Italiano di Chirurgia*, vol. III, 1920) volle studiare col metodo di Carrel l'influenza della irradiazione solare in alta montagna sul processo di guarigione delle ferite. Le ferite sperimentali, praticate su cavie, tenute a 2900 m. di altitudine sul mare, venivano misurate ogni 4 giorni. Il risultato fu molto dimostrativo perchè le ferite sottoposte all'irradiazione, guarirono con velocità 1,6 maggiore di quelle di controllo: le misurazioni furono fatte col metodo di Simpson.

Nel 1912 Carrel aveva rilevato l'azione acceleratrice dell'estratto di tiroide sull'accrescimento del tessuto connettivo *in vitro*. Partendo da questo dato, una serie numerosi di sperimentatori ha voluto studiare l'azione della pulpa o degli estratti di diverse ghiandole, applicati direttamente sulle ferite, per vgarliarne l'influenza in rapporto alla velocità di cicatrizzazione. Voronoff e Bestwick (*Académie des Sciences*) provarono il parenchima di diverse ghiandole, ma ebbero i migliori risultati, su ferite sperimentali, con quello testicolare, il quale accelerava notevolmente il processo di guarigione.

A. Ajevoli (*Riforma Medica*, 1921) per primo ha fatto sperimenti simili fin dal 1890 su ulcere varicose torpide, su ustioni di 2° e 3° grado, ottenendone

risultati straordinariamente favorevoli: soluzioni di continuo, stazionarie da mesi, guarirono in poche settimane. Bologna (*Rassegna di Clinica, Terapia e Scienze Affini*, Roma, 1923) e Piccoli («Influenza del sistema endocrino sul processo di cicatrizzazione», Ott. 1924) hanno ripetuto gli esperimenti di Voronoff Bostwick confermandoli.

Dal Collo (*La Clinica Chirurgica*, Milano, agosto 1926) ha saggiato, su ferite sperimentali l'azione di estratti ovarici e di estratti testicolari, tenendo conto del sesso dell'animale su cui si sperimentava: i risultati ottenuti furono buoni, anche quando si usarono estratti ovarici su animali di sesso maschile, ed estratti testicolari su animali di sesso femminile.

Mumoli (*Rassegna di Clinica, Terapia*, ecc., Roma, 1927), applicando su vecchie lesioni di continuo, atoniche e ribelli ad ogni trattamento, l'estratto testicolare Serono ha avuto anche egli risultati inattesi, per quanto inferiori a quelli ottenuti da altri con applicazione di polpa.

Tutte queste osservazioni, sia cliniche che sperimentali, sono però basate su semplice controllo visivo. Nessuno, ad eccezione del Bologna, ha sottoposto l'esperimento al controllo dei nuovi metodi matematici e tanto meno alla determinazione grafica del processo di guarigione.

Ci siamo indugiati un po' più a lungo su questo speciale trattamento delle ferite perchè anche noi abbiamo voluto sperimentarlo; però i risultati sono stati studiati col nostro metodo di misurazione, che si avvicina a quello di Carrel, e riprodotti in grafiche.

Uno studio interessante, riguardante azioni a distanza sul processo di guarigione delle ferite, è pure dovuto a Carrel («Effetto di un ascesso a distanza sulla cicatrizzazione d'una piaga asettica» *Comptes-Rendus de la Société de Biologie*, 1924). Era già noto che il siero di polli e di cani portatori di ascessi, sia sterili che infetti, ha uno spiccato potere inibitore sull'accrescimento dei fibroblasti *in vitro*.

In cani di media taglia si praticavano le solite ferite geometriche e quando il processo di riparazione era avviato normalmente e la curva perfettamente regolare, si procurava con una iniezione di trementina la formazione di un vasto ascesso a distanza. La cicatrizzazione si arrestava. Vuotato l'ascesso, riparazione e curva riprendevano l'andamento normale. Se invece di provocare la formazione di un ascesso, si iniettava al cane una grande quantità di pus sterile, si otteneva il medesimo risultato. Carrel ne deduce che il potere inibitore dipende dalla presenza, negli umori dell'organismo, di sostanze tossiche provenienti dal pus.

Accenniamo soltanto ad una serie di esperimenti fatti con estratti embrionali e di cute cicatriziale sul processo di cicatrizzazione di ferite atoniche con riparazione difficile e lenta. Carnot e Terris (*C. R. de la Société de Biologie*, sept. 1926) e Wallich (*C. R. de la Soc. de Biologie*, déc. 1926) hanno dimostrato che con l'applicazione sulle ferite di tali estratti si ottiene una accelerazione del processo di guarigione, la cui durata può essere ridotta fino alla metà del tempo normale.

Risultati analoghi avevano già ottenuto Carrei e Baker (*C. R. de la Soc. de Biologie*, jan. 1926) sui fibroblasti *in vitro* con le proteosi. La proliferazione cellulare di questi elementi fu grandemente stimolata dalla proteosi e da altri prodotti della digestione peptica delle sostanze proteiche.

Anche agli zuccheri (Billroth, Fischer, Magnus) fu attribuita una grande efficienza sul processo di cicatrizzazione. Recentemente Liotta (*Archivio di Farmacologia Sperimentale*, vol. XXI, 1921) confermò questa benefica proprietà, dovuta secondo lui, oltre che all'azione antisettica del Saccarosio, anche a quella vaso-costrittrice, la quale fa diminuire l'essudazione corpuscolare.

Anche l'*Insulina* ha portato il suo contributo allo studio del processo di cicatrizzazione delle ferite. Ad apprezzare le virtù trofiche dell'insulina si venne gradualmente, in seguito alle osservazioni di quanto si verificava nei diabetici, portatori di lesioni chirurgiche: gangrene, ulcere, ascessi, ecc. Insieme alla scomparsa della iperglicemia e della acetonemia, con l'iniezioni di insulina, le lesioni su menzionate assumevano rapidamente un aspetto migliore, si detergevano, granulavano bene, e, nei casi favorevoli, guarivano con relativa rapidità (Chabanier, Lebert, Lobo Onell, *Bull. de l'Académie de Méd.*, 1925). Risultati identici comunicarono Pautrier, Faure-Baulien, David (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, juin 1925) i quali però sperimentavano su casi di ulcere varicose delle gambe, in soggetti non diabetici. Gli AA. facevano notare però come in simili soggetti sia frequente il reperto di una notevole iperglicemia e quindi di un alterato metabolismo dei carboidrati.

Del resto, già fin dal 1924, Ambard, Pautrier, Salmon e Levy (*Réunion dermatologique de Strasbourg*), hanno comunicato di aver tenuto, mercè iniezioni di piccole dosi di insulina la rapida guarigione di ulcere varicose, in soggetti non iperglicemici.

Chabanier, Lumière e Lebert (*Bull. de l'Académie de médec.*, juillet 1925) hanno usato l'insulina in 10 casi di ulcere varicose antiche delle gambe, in soggetti a glicemia normale. Gli ammalati furono tenuti a regime normale e lasciati alla loro attività abituale. Furono praticate due iniezioni al giorno di 40 unità ciascuna, e localmente sulle ulcere fu applicata una pomata composta di Lanolina gr. 30; Vaseline gr. 65 e Insulina gr. 30 (l'insulina conteneva 8 unità cliniche per cmc.). Anche in due di questi casi, in cui le ulcerazioni datavano da 15 e da 20 anni, si ebbe una cicatrizzazione rapida; negli altri si ebbe egualmente acceleramento del processo di riparazione e guarigione. Gli AA. ritengono che sole, o combinate al trattamento generale per iniezioni, le applicazioni locali d'insulina possono rendere grandi servigi nel caso di ferite accidentali dei diabetici o anche di soggetti normali, le quali abbiano poca tendenza alla guarigione.

Pautrier e Schmid (*Réunion dermatologique de Strasbourg*, mai 1926) hanno trattato due casi di ulcere ribelli delle gambe, in malati non diabetici a glicemia normale. Dapprima fu usata insulina in polvere e poi in pomata: l'esito fu assai soddisfacente.

A Roma, da Berromeo al Policlinico Umberto I e da Ferretti all'Ospedale di S. Spirito, sono state fatte delle esperienze ancora inedite con istillazioni d'insulina in soluzione, direttamente applicate su vaste ulcere trofiche delle gambe e dei piedi.

Conosciamo solamente i risultati molto favorevoli dell'ultimo di questi due osservatori; degli ammalati studiati due erano diabetici e uno no: i primi furono sottoposti naturalmente alla cura mista, l'altro al solo trattamento locale, ripetuto due volte al giorno. Sulla superficie ulcerosa si applicava un sottile strato di garza, imbevuto di insulina. In due degli ammalati la guarigione fu rapidissima, nel terzo, che era un diabetico grave, la lesione delle parti molli si restrinse celermente, ma residuò un tramite, che conduceva sulla testa, parzialmente necrotica, del I metatarso.

Anche noi abbiamo sperimentato l'azione dell'insulina su lesioni di continuo, artificialmente ottenute con il solito metodo e misurate col nostro procedimento, a periodi regolari, ricavandone le grafiche relative. I casi studiati furono cinque (V. Protocollo delle esperienze e tabelle grafiche) ed in tre i risultati furono favorevoli. L'insulina fu applicata direttamente sulla lesione, in pomata, della formula seguente:

Ossido di zinco	cgr. 25
Lanolina	gr. 7.50
Vaselina	gr. 15
Insulina	cmc. 5

In un sesto caso fu istillata sulla piaga l'insulina liquida. Si trattava di una inferma, degente nella R. Clinica Chirurgica, alla quale erano stati fatti anche degli innesti dermo-epidermici per una vasta soluzione di continuo della cute della parete toracica, ma lo stimolo esercitato sulle granulazioni fu tale che esse divennero rapidamente esuberanti, soffocando quasi gli innesti. Ciò ci consigliò di diluire l'insulina.

Un altro degli argomenti al quale dedicammo la nostra attenzione fu quello di accertare, con la scorta del processo matematico di misurazione e delle relative grafiche, se la simpaticectomia periarteriosa produce realmente un acceleramento del processo di cicatrizzazione, come i più ammettono.

I nostri esperimenti sono stati fatti su due conigli e su tre cani. Sulla faccia interna della coscia, segmento distale, si reseca un lembo di cute, delimitato da una piastrina metallica, di forma rettangolare. Da un lato si associava alla resezione cutanea la simpaticectomia periarteriosa della arteria iliaca esterna e della parte alta della femorale, dall'altro la ferita rimaneva a scopo di controllo. Indi si medicavano le due ferite in modo perfettamente uguale, ora alla Baynton, ora con la pomata di Wilson, ora lasciandole allo scoperto. I margini delle ferite venivano misurati a intervalli regolari ed i dati venivano riportati, col solito sistema, sulle ordinate e sulle ascisse, ricavandone le grafiche (V. Protocollo delle esperienze e tabelle annesse).

In un sesto animale (Cane N. 4) invece della simpaticectomia, fu fatta da un lato la resezione di un tratto dell'a. femorale e del nervo safeno.

I risultati furono quasi concordemente sfavorevoli: le ferite di controllo guarirono in prevalenza prima di quelle del lato simpaticectomizzato (quattro su cinque) ed in un caso la guarigione fu contemporanea nei due lati. Il vantaggio fu da uno a cinque giorni. Anche nel cane N. 4 si ebbe guarigione contemporanea delle ferite di ambo i lati.

PROTOCOLLO DEGLI ESPERIMENTI.

Noi abbiamo adoperato il metodo grafico per studiare l'evoluzione di alcune ferite chirurgiche in pazienti ricoverati nella R. Clinica Chirurgica di Roma; e di soluzioni di continuo prodotte nella cute del dorso e degli arti di cani e di conigli.

Le soluzioni di continuo negli animali si ottenevano incidendo la cute in due regioni omologhe lungo i lati di piccoli quadrati e rettangoli di metallo poggiativi sopra, e asportando il tratto di cute delimitato dalle incisioni.

I tracciati erano ottenuti misurando mediante un compasso, a intervalli regolari di tempo, le dimensioni in lunghezza e in larghezza della ferita, e riportando i dati sulle ordinate, mentre i tempi erano segnati sulle ascisse. In qualche caso di ferita chirurgica nell'uomo è stato tenuto conto anche della profondità (Fig. 1-2-3); le curve però, che rappresentavano la profondità, sono state per necessità modificate dal tamponamento.

COMPORTAMENTO DI ALCUNE FERITE CHIRURGICHE NELL'UOMO.

A. R. (fig. 1).

Ferita lombotomica per plettemia: lunghezza mm. 127; larghezza mm. 21; profondità mm. 70.

La ferita è a piatto in 34 giorni. Chiusura completa in 48 giorni.

Medicatura: dall'8 al 20 gennaio ipoclorito, dal 23 gennaio al 14 febbraio paraffina, dal 17 febbraio al 25 febbraio Baynton.

Curva della lunghezza: risulta di due tratti, uno dall'8 gennaio al 14 febbraio a discreta pendenza, l'altro dal 21 al 25 febbraio a forte pendenza, separati da un tratto quasi orizzontale.

Curva della larghezza: risulta di due tratti, il primo a lieve pendenza dall'8 gennaio al 21 febbraio, il secondo a pendenza più forte dal 21 al 25 febbraio.

Curva della profondità: risulta di un tratto iniziale dall'8 gennaio al 26 gennaio ed un tratto terminale dal 29 gennaio all'11 febbraio ambedue a forte pendenza, separati da un breve tratto orizzontale.

Velocità di riduzione giornaliera: lunghezza mm. 2,64; larghezza mm. 0,43; profondità mm. 2.

C. G. (fig. 2).

Ferita lombare da ascesso pararenale: lunghezza mm. 107; profondità mm. 46.

Dopo 17 g.: lunghezza mm. 82; profondità mm. 12.

Medicatura a piatto: paraffina.

Curva della lunghezza: primo tratto dal 4 al 7 febbraio quasi orizzontale, secondo tratto dal 7 al 21 febbraio a pendenza progressiva.

Curva della profondità: primo tratto a pendenza regolare dal 4 al 14 febbraio, secondo tratto a pendenza minore dal 14 al 21 febbraio.

Velocità di riduzione giornaliera: lunghezza mm. 1.4; profondità mm. 2.

L. G. (fig. 3).

Soluzione di continuo al terzo medio della faccia interna del braccio destro consecutiva ad asportazione di granuloma: lunghezza mm. 45; larghezza mm. 15; profondità mm. 17.

La ferita è a piatto in 11 giorni. Chiusura completa in 21 giorni.

Medicatura: a giorni alterni. Rivanol.

Curva della lunghezza: Risulta di un tratto dal 14 marzo al 1° aprile a discreta pendenza, e di un 2° tratto, più breve dal 1° al 4 aprile, epoca della guarigione, a forte pendenza.

Curva della larghezza: Regularmente discendente.

Curva della profondità: divisa in due tratti, il primo dal 14 marzo al 21 marzo a discreta pendenza, il secondo dal 21 marzo al 25 marzo a lievissima pendenza.

Velocità di riduzione giornaliera: lunghezza mm. 2.1; larghezza mm. 0.7; profondità mm. 1.5.

M. A. (fig. 4).

Ferita consecutiva a slabiamento cutaneo di sutura di ferita laparotomica mediana sopra-ombelicale: lunghezza mm. 70; larghezza mm. 17.

Dopo 18 g. lunghezza mm. 17; larghezza mm. 4.

Medicatura: impacchi caldi. Il giorno 3 gennaio furono toccate le granulazioni con nitrato di argento.

Curva della lunghezza: Primo tratto dal 21 al 27 dicembre a pendenza accentuata. Secondo tratto dal 27 dicembre al 3 gennaio a lievissima pendenza, quasi orizzontale. Terzo tratto dal 3 all'8 gennaio, epoca della chiusura, a pendenza accentuata.

Curva della larghezza: Uniformemente discendente.

Velocità di riduzione giornaliera: lunghezza mm. 2.9; larghezza mm. 0.72.

L. T. (fig. 5).

Ferita scrotale destra consecutiva ad emicastrazione: lunghezza mm. 89; larghezza mm. 17.

Dopo 44 g.: lunghezza mm. 17; larghezza mm. 5.

Medicatura: dall'8 al 23 gennaio ipoclorito, dal 23 al 29 paraffina, dal 1° all'11 febbraio ipoclorito, il 14 febbraio Baynton, dal 18 al 21 febbraio Rivanol.

Curva della lunghezza: formata, dopo un primo tratto regolarmente discendente, da tratti alternati ascendenti e discendenti.

Curva della larghezza: a pendenza lievissima in tutto il suo percorso.

Velocità di riduzione giornaliera: lunghezza mm. 0.52; larghezza mm. 0.27.

C. E. (fig. 6).

Piaga ben granulante da erniotomia sinistra: lunghezza mm. 36; larghezza mm. 8.

Chiusura completa in sei giorni.

Medicatura: a piatto paraffina.

Ambedue le curve sono uniformemente discendenti.

Velocità di riduzione giornaliera: lunghezza mm. 6; larghezza mm. 1.3.

DEDUZIONI.

È stato tenuto conto della lunghezza, della forma del tracciato nel suo insieme e nei vari segmenti che lo compongono, del tempo di guarigione e della velocità di riduzione giornaliera dell'area della ferita.

Il numero delle osservazioni fatte sull'uomo è troppo scarso, la sede e la natura delle ferite troppo varia, per poter mettere in rapporto i dati sopra-detti con la medicatura usata, l'aspetto della ferita, e le sue condizioni batteriologiche. Sono necessarie, per poter far questo, numerose altre osservazioni. L'esame dei tracciati ci permette tuttavia alcune deduzioni. In ferite strette e lunghe, con granulazioni di buon aspetto, la curva che rappresenta la lunghezza discende in modo piuttosto uniforme fino a che, a 4-5 giorni dalla epitelizzazione completa, la discesa diventa brusca (figg. 1, 3, 4); la curva della larghezza discende molto lentamente, ma anch'essa, negli ultimi 2-3 giorni, mostra una inclinazione più forte. In un caso, dopo un periodo di latenza di 3 giorni, s'inizia la curva regolarmente discendente (curva della lunghezza, v. fig. 2). In un altro caso invece, la curva della lunghezza è del tutto irregolare, con alti e bassi (fig. 5); dopo 44 giorni il guadagno è di soli 23 mm. per la lunghezza e quasi nullo per la larghezza. Sembra solo che nei periodi in cui fu adoperata medicatura con garza imbevuta di liquido di Dakin, o con pomata all'ipoclorito il tracciato assumesse un andamento discendente. Questa irregolarità della curva è, nel caso attuale, l'espressione di condizioni locali inadatte alla epitelizzazione.

In tutti i casi su eposti furono praticati numerosi esami microscopici della secrezione delle ferite, prelevata a regolari intervalli. I preparati, a striscio, venivano colorati con il metodo May-Grünwald-Giemsa. Abbiamo osservato anche noi che, mentre al principio predominavano i poli-nucleari, col progredire della ferita verso la guarigione si aveva un graduale aumento dei mono-nucleari e una diminuzione dei poli-nucleari. Queste variazioni non ci sono sembrate strettamente legate ad una graduale scomparsa dei germi dalla ferita, dato che le riscontrammo anche in casi in cui i preparati, pur dimostrando una grande quantità di mono-nucleari, contenevano sempre numerosi germi.

SOLUZIONE DI CONTINUO SPERIMENTALI IN CONIGLI E CANI.

Sono state fatte due serie di ricerche. In una prima serie venivano asportati dei rettangoli di cute presso a poco di uguale grandezza, dal segmento prossimale dei due arti posteriori, sulla faccia interna, allo stesso livello. A destra veniva eseguita, o la simpaticectomia della arteria iliaca esterna e femorale, e veniva resecato un tratto della stessa arteria (in un caso anche un tratto del nervo safeno). In tutti questi casi, le soluzioni di continuo, o si sono epitelizzate in tempo uguale (figg. 7, 10) e si è epitelizzato prima il lato non simpaticectomizzato (fig. 8, 9, 13, 14). Il processo di riparazione era nei primi giorni più lento; dal 5° al 7° giorno esso diveniva più rapido e si esprimeva con un declinare progressivo della linea dei tracciati (figg. 7, 9, 11, 12).

Solo in un caso si è avuto un tracciato fortemente inclinato fin dall'inizio, dal lato simpatectomizzato (fig. 10).

In una seconda serie di ricerche è stata studiata l'azione sul processo di riparazione di soluzioni di continuo, di una pomata contenente insulina e dell'*Orchitasi Serono*. In tre conigli furono asportati dei lembi di cute del dorso della colonna vertebrale. A destra la ferita era medicata con una pomata contenente insulina a destra con la stessa pomata non contenente insulina.

In tutti e tre i casi le ferite medicate con la pomata contenente insulina guarirono prima della ferita di controllo; in un caso con anticipo di sei giorni, in due casi con anticipo di 3 giorni. Nei tracciati non si nota il periodo iniziale latente, le curve sono nell'insieme regolarmente discendenti; negli ultimi giorni la discesa è più rapida.

In due cani i risultati non furono così favorevoli, ma ciò ci è sembrato dovuto a cause estranee all'esperimento.

Abbiamo saggiata l'azione dell'insulina anche in un caso di soluzione di continuo di una paziente. Fu adoperata insulina pura: lo stimolo sulle granulazioni fu enorme, tanto da consigliarci ad adoperare insulina diluita.

In altri due conigli una delle ferite fu medicata con garza imbevuta di *Orchitasi-Serono*, mentre le ferite di controllo furono medicate con garza asciutta; in ambedue i casi la ferita trattata con *Orchitasi* guarì con un vantaggio di 3 giorni.

SIMPATECTOMIE.

CANE N. 1 (fig. 7).

Operazione: Si esegue la simpaticectomia lungo l'iliaca esterna e la prima porzione dell'arteria femorale destra. Dalla faccia interna del segmento prossimale di ambedue gli arti posteriori si resecano due tratti comprendenti cute, sottocutaneo e aponevrosi di superficie presso a poco uguale. Le soluzioni di continuo che ne risultano vengono lasciate allo scoperto e guariscono ambedue in 24 giorni.

Dimensioni iniziali: a destra: lunghezza mm. 57; larghezza mm. 30; a sinistra: lunghezza mm. 57; larghezza mm. 28.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 2,3; larghezza mm. 1,25; a sinistra: lunghezza mm. 2,3; larghezza mm. 1,16.

Tipo delle curve: Le curve sono tutte costituite da un primo tratto lievemente discendente, seguito da un secondo a pendenza più forte.

CANE N. 2 (fig. 8).

Operazione: Identica al caso precedente. Le soluzioni di continuo vengono lasciate allo scoperto e guariscono: la destra in 26 giorni, la sinistra in 22 giorni.

Dimensioni iniziali: a destra: lunghezza mm. 72; larghezza mm. 29; a sinistra: lunghezza mm. 67; larghezza mm. 37.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 2,7; larghezza mm. 1,1; a sinistra: lunghezza mm. 3; larghezza mm. 1,6.

Tipo delle curve:

A destra: *Curva della lunghezza:* Costituita da un primo tratto a forte pendenza dal 18 febbraio al 9 marzo; segue un tratto a lieve pendenza dal 9 al 14 marzo, tratto terminale a pendenza maggiore. *Curva della larghezza:* Periodo iniziale latente dal 18 al 25 febbraio, segue un tratto a discreta pendenza dal 24 febbraio al 14 marzo, tratto terminale a pendenza maggiore.

A sinistra: *Curva della lunghezza*: Primo tratto, a forte pendenza dal 18 febbraio al 5 marzo, segue un tratto a lieve pendenza dal 5 al 9 marzo, tratto terminale a pendenza maggiore. *Curva della larghezza*: Uniformemente discendente.

CANE N. 3 (fig. 9).

Operazione: Si esegue la simpaticectomia lungo la prima porzione dell'arteria femorale destra la quale viene poi legata. Quindi dalla faccia interna del segmento distale di ambedue gli arti posteriori si resecano due tratti comprendenti cute, sottocutaneo e aponevrosi, come nei casi precedenti. Le soluzioni di continuo vengono lasciate allo scoperto e guariscono: la destra in 27 giorni, la sinistra in 26 giorni.

Dimensioni iniziali: lunghezza mm. 63; larghezza mm. 33.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 2,3; larghezza mm. 1,22; a sinistra: lunghezza mm. 2,4; larghezza mm. 1,26.

Tipo delle curve:

Le curve comprendono tutte: un primo tratto a lieve pendenza dal 25 febbraio al 5 marzo; un secondo periodo a pendenza accentuata dal 5 al 19 marzo; un terzo periodo a lieve pendenza dal 19 al 21 marzo; un ultimo periodo a pendenza accentuata.

CANE N. 4 (fig. 10).

Operazione: Si resecano 5 cm. della prima porzione dell'arteria femorale destra e del nervo safeno. Poi si resecano due tratti comprendenti cute, sottocutaneo e aponevrosi come nei casi precedenti. Le soluzioni di continuo vengono lasciate allo scoperto e guariscono ambedue in 28 giorni.

Dimensioni iniziali: lunghezza mm. 66; larghezza mm. 33.

Velocità di riduzione giornaliera: lunghezza mm. 2,3; larghezza mm. 1,1.

Tipo delle curve:

A destra: *Curva della lunghezza*: Dapprima a forte pendenza, poi un tratto quasi orizzontale, tratto terminale a forte pendenza. *Curva della larghezza*: Uniformemente discendente.

A sinistra: *Curva della lunghezza*: Uniformemente discendente. *Curva della larghezza*: Si notano al principio due periodi orizzontali riuniti da un periodo fortemente discendente, periodo terminale a forte discesa.

CONIGLIO N. 1 (fig. 13).

Operazione: Si esegue la simpaticectomia lungo la prima porzione dell'arteria femorale destra. Poi dalla faccia interna del segmento distale di ambedue gli arti posteriori si resecano due tratti comprendenti cute, sottocutaneo e aponevrosi, come nei casi precedenti. Le soluzioni di continuo vengono dapprima medicate alla Baynton dal 30 gennaio al 7 febbraio, poi sono lasciate allo scoperto. La guarigione avviene a destra a 22 giorni, a sinistra in 17.

Dimensioni iniziali: lunghezza mm. 36; larghezza mm. 23.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 1,6; larghezza mm. 1; a sinistra: lunghezza mm. 2,1; larghezza mm. 1,3.

Tipo delle curve:

A destra: *Curva della lunghezza*: Breve periodo iniziale latente della durata di 4 giorni, indi periodo discendente più rapido all'inizio. *Curva della larghezza*: Discendente, più rapida all'inizio.

A sinistra: Ambedue le curve sono uniformemente discendenti.

CONIGLIO N. 2 (fig. 14).

Operazione: Si legano i vasi femorali di destra al terzo superiore. Si resecano poi due tratti comprendenti cute, sottocutaneo e aponevrosi come nei casi precedenti. Le soluzioni di continuo vengono medicate con pomata Wilson. A destra, fra il 3 e il 7 febbraio si ebbe un ingrandimento dovuto a necrosi dei margini, la guarigione avvenne dopo 26 giorni; a sinistra dopo 22 giorni.

Dimensioni iniziali: A destra: lunghezza mm. 38; larghezza mm. 22; a sinistra: lunghezza mm. 38; larghezza mm. 19.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 1,4; larghezza mm. 0,84; a sinistra: lunghezza mm. 1,6; larghezza mm. 0,86.

Tipo delle curve:

A destra: Ambedue le curve presentano un primo periodo lievemente discendente e un secondo periodo, d'ingrandimento, ascendente. Segue un terzo periodo a discreta pendenza che, per la larghezza va dal 7 al 16 febbraio, per la lunghezza dal 7 al 12 febbraio. Dal 12 al 16 febbraio la curva della lunghezza è a forte pendenza. Ambedue le curve presentano poi un periodo quasi orizzontale dal 16 al 21 febbraio, seguito da un periodo terminale a forte pendenza.

A sinistra: *Curva della lunghezza*: Dopo un periodo latente iniziale; la curva è uniformemente discendente. *Curva della larghezza*: Uniformemente discendente.

ESPERIMENTI CON L'INSULINA.

CONIGLIO N. 3 (fig. 15).

Operazione: Asportazione da ciascun lato della colonna vertebrale di un tratto comprendente cute, sottocutaneo e aponevrosi, di forma rettangolare con l'asse maggiore parallelo alla colonna vertebrale stessa. La soluzione di continuo di destra viene medicata con una pomata della seguente formula:

Ossido di zinco	egr. 25
Lanolina	gr. 7.50
Vaselina	gr. 15
Insulina	cmc. 5

la guarigione si verifica dopo 19 giorni. La soluzione di continuo di sinistra viene medicata con la medesima pomata non contenente insulina e guarisce in 22 giorni.

Dimensioni iniziali: a destra: lunghezza mm. 45; larghezza mm. 30; a sinistra: lunghezza mm. 40; larghezza mm. 30.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 2,3; larghezza mm. 1,5; a sinistra: lunghezza mm. 1,8; larghezza mm. 1,3.

Tipo delle curve:

A destra: *Curva della lunghezza*: A un primo periodo a forte pendenza segue un secondo breve periodo orizzontale; terzo periodo a pendenza accentuata. *Curva della larghezza*: Uniformemente discendente.

A sinistra: Ambedue le curve sono uniformemente discendenti.

CONIGLIO N. 4 (fig. 16).

Operazione: Identica al caso precedente. La soluzione di continuo di destra viene medicata con la pomata contenente insulina e guarisce in 20 giorni. La soluzione di continuo di sinistra viene medicata con la medesima pomata non contenente insulina e guarisce in 26 giorni.

Dimensioni iniziali: a destra: lunghezza mm. 41; larghezza mm. 29; a sinistra: lunghezza mm. 37; larghezza mm. 26.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 2; larghezza mm. 1,4; a sinistra: lunghezza mm. 1,4; larghezza mm. 1.

Tipo delle curve:

A destra: Sono ambedue uniformemente discendenti fin dal principio, manca il periodo latente.

A sinistra: *Curva della lunghezza*: Uniformemente discendente. *Curva della larghezza*: Lungo periodo latente iniziale a pendenza nulla, della durata di 11 giorni. Poi uniformemente discendente.

CONIGLIO N. 5 (fig. 17).

Operazione: Identica ai casi precedenti. La soluzione di continuo di destra viene medicata con la pomata contenente insulina e guarisce in 17 giorni. La soluzione di continuo di sinistra viene medicata con la medesima pomata non contenente insulina e guarisce in 20 giorni.

Dimensioni iniziali: A destra: lunghezza mm. 35; larghezza mm. 30; a sinistra: lunghezza mm. 30; larghezza mm. 30.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 2; larghezza mm. 1,7; a sinistra: lunghezza mm. 1,5; larghezza mm. 1,5.

Tipo delle curve:

A destra: Ambedue le curve sono a discreta pendenza nei primi 11 giorni, poi la discesa diventa più brusca.

A sinistra: Ambedue le curve sono a lievissima discesa nei primi 11 giorni, poi la pendenza si accentua, ma meno che a destra.

CANE N. 5 (fig. 11).

Operazione: Identica ai casi precedenti. La soluzione di continuo di destra viene medicata con la pomata contenente insulina e guarisce in 29 giorni; la soluzione di continuo di sinistra viene medicata con la medesima pomata non contenente insulina e guarisce in 25 giorni.

Dimensioni iniziali: A destra: lunghezza mm. 54; larghezza mm. 30; a sinistra: lunghezza mm. 50; larghezza mm. 36.

Velocità di riduzione giornaliera: A destra: lunghezza mm. 1,5; larghezza mm. 1; a sinistra: lunghezza mm. 2; larghezza mm. 1,4.

Tipo delle curve:

A destra: *Curva della lunghezza:* A forte pendenza dal 21 marzo all'8 aprile; a pendenza lievissima dall'8 al 15 aprile; periodo terminale a pendenza accentuata. *Curva della larghezza:* Periodo latente quasi orizzontale dal 21 al 27 marzo; a pendenza discreta dal 27 marzo all'8 aprile; a minima pendenza dall'8 al 15 aprile; periodo terminale a pendenza accentuata.

A sinistra: *Curva della lunghezza:* A forte pendenza dal 21 marzo al 4 aprile; poi a lieve pendenza fino al 15 aprile, epoca della guarigione. *Curva della larghezza:* Uniformemente discendente.

CANE N. 6 (fig. 12).

Operazione: Identica ai casi precedenti. La soluzione di continuo di destra viene medicata con la pomata contenente insulina e guarisce in 46 giorni; la soluzione di continuo di sinistra viene medicata con la medesima pomata non contenente insulina e guarisce in 39 giorni.

Dimensioni iniziali: a destra: lunghezza mm. 48; larghezza mm. 32; a sinistra: lunghezza mm. 48; larghezza mm. 32.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 1; larghezza mm. 0,6; a sinistra: lunghezza mm. 1,2; larghezza mm. 0,8.

Tipo delle curve:

A destra: *Curva della lunghezza:* A fortissima pendenza dal 21 al 27 marzo; discendente, con un insieme di tratti irregolari dal 27 marzo al 22 aprile; orizzontale dal 22 al 29 aprile; periodo terminale a pendenza accentuata. *Curva della larghezza:* A discreta pendenza dal 21 al 31 marzo; a pendenza accentuata dal 31 marzo all'8 aprile; a pendenza lievissima dall'8 al 25 aprile; periodo terminale a pendenza accentuata.

A sinistra: *Curva della lunghezza:* Periodo latente dal 21 al 27 marzo; a discreta pendenza dal 27 marzo al 22 aprile; orizzontale dal 22 al 25 aprile; periodo terminale a pendenza accentuata. *Curva della larghezza:* Periodo latente ascendente dal 21 al 27 marzo; a discreta pendenza dal 27 marzo al 22 aprile; orizzontale dal 22 aprile al 25 aprile; periodo terminale a pendenza accentuata.

N. B. — In questi due ultimi casi, cane n. 5 e cane n. 6, i risultati ottenuti non sono molto attendibili, perchè, data l'indole piuttosto vivace dei cani in esperimento, non fu possibile fissare la medicatura in maniera che rimanesse in posto per tutta la durata del periodo decorrente fra una medicatura e l'altra.

La lunghezza alnerme del periodo di guarigione del cane n. 6 fu causata dalle condizioni generali scadenti del cane stesso durante la seconda metà dell'esperimento.

ESPERIMENTI CON L'ORCHITASI.

CONIGLIO N. 6 (fig. 18).

Operazione: Identica ai casi precedenti. La soluzione di continuo di destra viene medicata con Orchitasi Sero e guarisce in 19 giorni. La soluzione di continuo di sinistra viene medicata con un tampone di garza asciutta e guarisce in 22 giorni.

Dimensioni iniziali: a destra: lunghezza mm. 31; larghezza mm. 28; a sinistra: lunghezza mm. 37; larghezza mm. 25.

Velocità di riduzione giornaliera: a destra: lunghezza mm. 1,63; larghezza mm. 1,4; a sinistra: lunghezza mm. 1,68; larghezza mm. 1,1.

Tipo delle curve:

A destra: Manca il periodo latente in ambedue le curve che sono a pendenza accentuata fin dall'inizio. La curva della lunghezza presenta un'accelerazione terminale.

A sinistra: *Curva della lunghezza:* Dopo un periodo latente iniziale dal 10 al 17-V, è uniformemente discendente. *Curva della larghezza:* Lungo periodo latente dal 10 al 23-V, poi uniformemente discendente.

CONIGLIO N. 7 (fig. 19).

Operazione: Identica ai casi precedenti. La soluzione di continuo di destra viene medicata con Orchitasi Sero e guarisce in 22 giorni. La soluzione di continuo di sinistra viene medicata con un tampone di garza asciutta e guarisce in 25 giorni.

Dimensioni iniziali: A destra: lunghezza mm. 32; larghezza mm. 25; a sinistra: lunghezza mm. 36; larghezza mm. 21.

Velocità di riduzione giornaliera: A destra: lunghezza mm. 1,45; larghezza mm. 1,1; a sinistra: lunghezza mm. 1,40; larghezza mm. 1.

Tipo delle curve:

A destra: *Curva della lunghezza:* A lieve pendenza dal 10 al 20-V; poi a pendenza più accentuata. *Curva della larghezza:* Periodo latente iniziale dal 10 al 14-V; poi uniformemente discendente.

A sinistra: *Curva della lunghezza:* Periodo iniziale lievemente discendente; poi a pendenza progressiva. *Curva della larghezza:* Lungo periodo latente dal 10 al 26-V; poi a forte pendenza.

CONCLUSIONI.

Il metodo grafico da noi utilizzato si differenzia da quello di Carrel e di Douglas in quanto i tracciati da noi ottenuti non rappresentano l'area delle soluzioni di continuo, ma solo due o tre delle loro dimensioni, vale a dire: lunghezza, larghezza e, in qualche caso, profondità. È evidente che partendo dai dati della lunghezza e della larghezza possiamo ottenere l'area, ma solo con una certa approssimazione, e in quelle ferite che si accostano ad una determinata forma geometrica; in caso di ferite di forma del tutto irregolare abbiamo trovato utile misurare più di due dimensioni in superficie. I metodi di Carrel e di Douglas sono perciò più precisi, ma notevolmente più complicati del nostro. Il metodo qui descritto è assai semplice, in quanto ha solo bisogno di un compasso per misurare le dimensioni della ferita. Esso ha inoltre il vantaggio di fornire indicazioni schematiche sulla forma delle soluzioni di continuo.

I tracciati da noi ottenuti ci hanno permesso di constatare che le dimensioni delle soluzioni di continuo, prodotte negli animali da esperimento, non diminuiscono in modo uniforme. Esiste un primo periodo di 4-5 giorni, imme-

diamante successivo all'asportazione di una porzione di cute, in cui le dimensioni della ferita rimangono quasi stazionarie. È questo il così detto *periodo latente* descritto da Carrel, che corrisponde al tempo necessario a che le granulazioni fissino i margini cutanei al fondo della soluzione di continuo. Segue un periodo in cui le dimensioni vanno decrescendo con ritmo uniforme, finchè 4-6 giorni prima della epitelizzazione completa, il ritmo si accelera, e le curve precipitano verso le ascisse. Questo fatto è molto evidente nelle curve N. 3 e N. 1 corrispondenti a soluzioni di continuo consecutive ad una biopsia ed a una lombotomia.

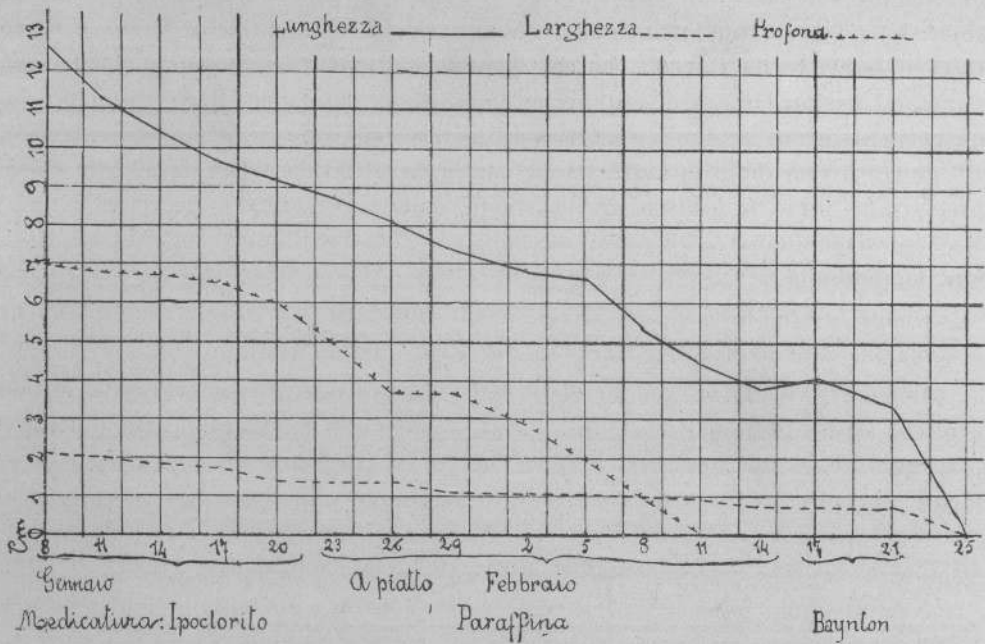
È pure evidente, seppure meno netto, nelle curve 8, 9, 14 corrispondenti a soluzioni di continuo degli arti di due cani e di un coniglio.

Volendo considerare quello che è stato osservato in tutti i tracciati, si può dire che ad un periodo di latenza, in cui il tracciato ha un'andatura piuttosto pianeggiante, segue un altro periodo in cui il tracciato diventa progressivamente più obliquo verso il basso, fino a raggiungere la linea delle ascisse. Ciò che è in contrasto con l'affermazione di Carrel essere cioè la rapidità di cicatrizzazione di una ferita maggiore all'inizio della riparazione.

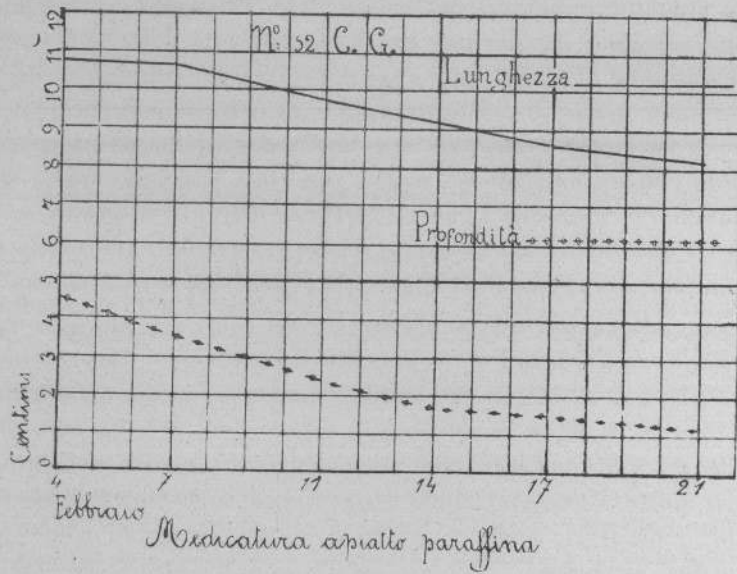
Non abbiamo osservato il periodo latente nelle soluzioni di continuo nell'uomo, probabilmente perchè la grafica fu iniziata quando il processo di riparazione era da tempo iniziato. Negli animali da esperimento non abbiamo notato che la simpaticectomia periarteriosa della femorale accelerasse la guarigione di una soluzione di continuo praticata nell'arto corrispondente. Abbiamo invece osservato che le ferite della cute del dorso del coniglio medicate con insulina guarivano prima di ferite di uguale grandezza non medicate con insulina. In due casi la epitelizzazione si compì con anticipo di tre giorni (figg. 15 e 17), in uno con anticipo di sei giorni (fig. 16). Vantaggi simili si ottennero con l'Orchitasi: in ambedue i casi le ferite medicate con questa sostanza guarirono con tre giorni di anticipo sulle ferite di controllo. Le oscillazioni osservabili in due dei nostri tracciati (figg. 1-5) erano indice di infezione locale.

Gli stadi, per i quali una soluzione di continuo dei tegumenti passa nella sua evoluzione, sono fissati sensibilmente dai tracciati che noi andiamo costruendo. I processi istologici che hanno luogo nelle ferite, la loro batteriologia sono stati oggetto di studi numerosi e ci sono conosciuti. Ma la forma della ferita e le sue graduali modificazioni, il suo impicciolirsi e il suo ingrandirsi sono fenomeni di solito affidati al gioco della nostra memoria. Il loro ripetersi costituisce la nostra esperienza. A queste quantità personali e mutevoli, il metodo scientifico aggiunge il ricordo visibile dei fenomeni osservati: tale è il tracciato grafico. Esso ci permetterà, quando sarà usato su larga scala, di stabilire uno o più tipi di curva per le ferite che guariscono in modo e in tempo normali. I tracciati che, o in tutto o in parte devieranno dai tracciati tipo saranno espressione di condizioni anormali, locali o generali. Con essi potremo saggiare con maggior sicurezza l'azione dei vari agenti terapeutici.

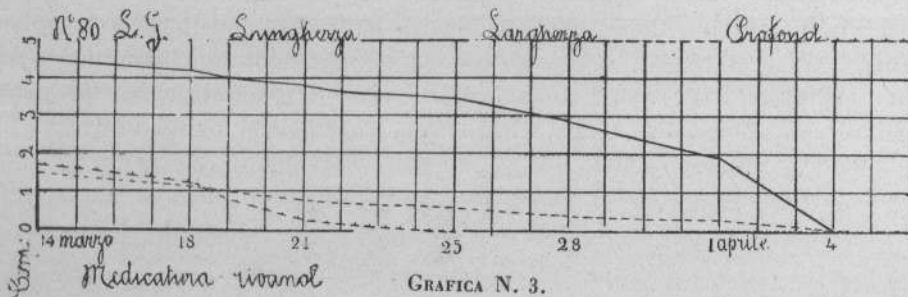




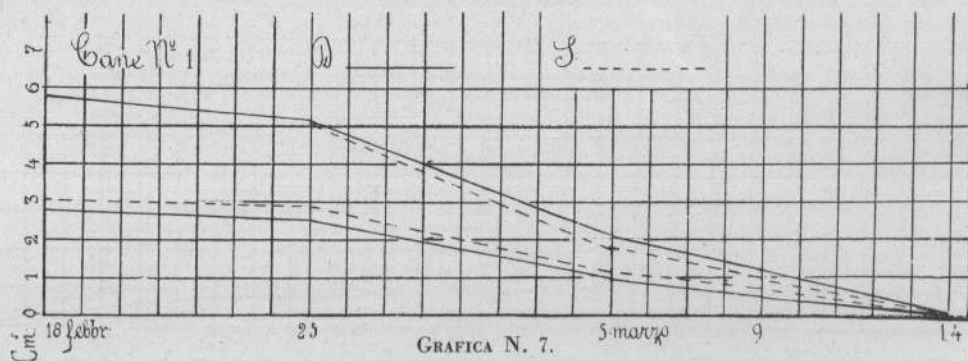
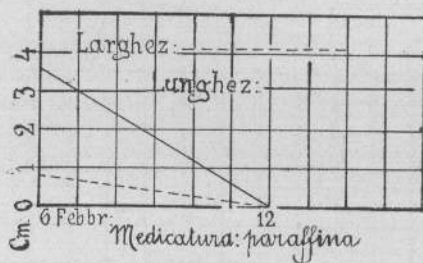
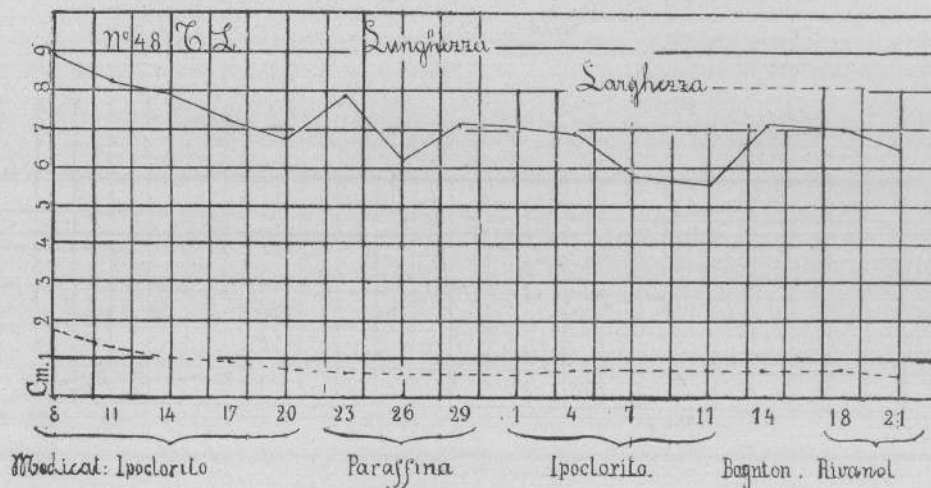
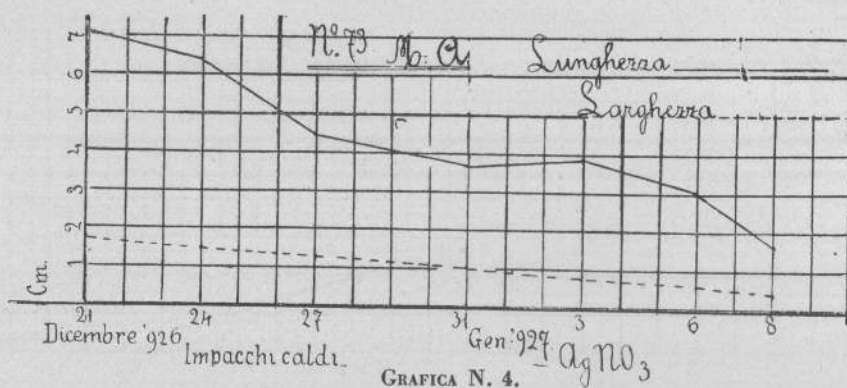
GRAFICA N. 1.

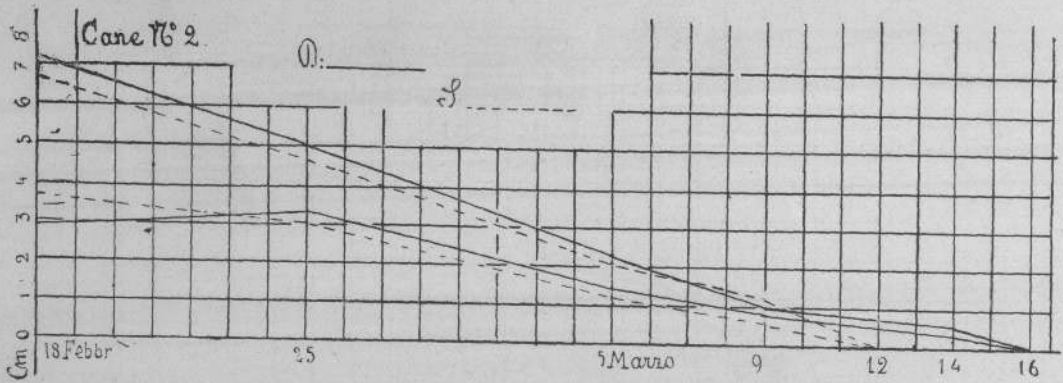


GRAFICA N. 2.

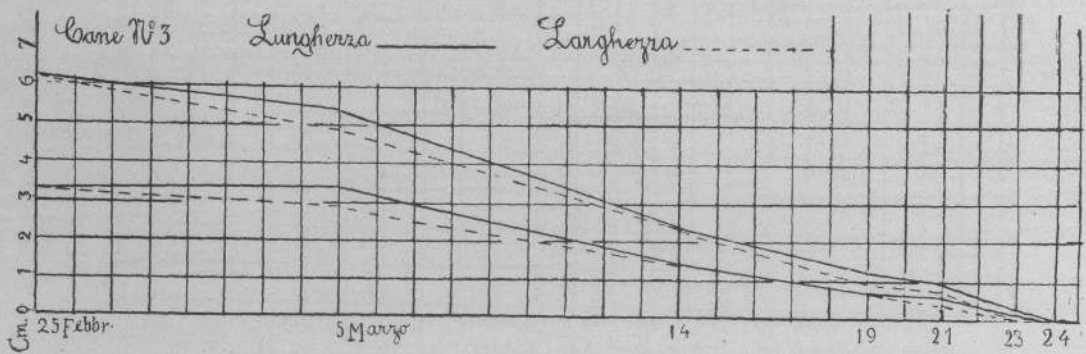


GRAFICA N. 3.

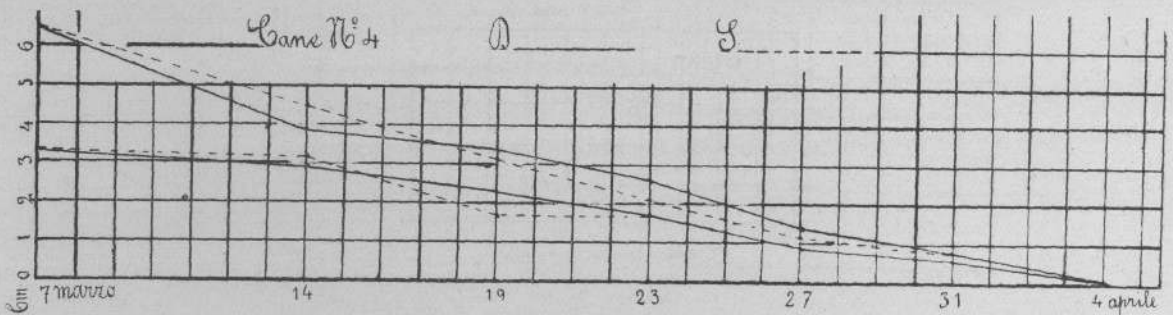




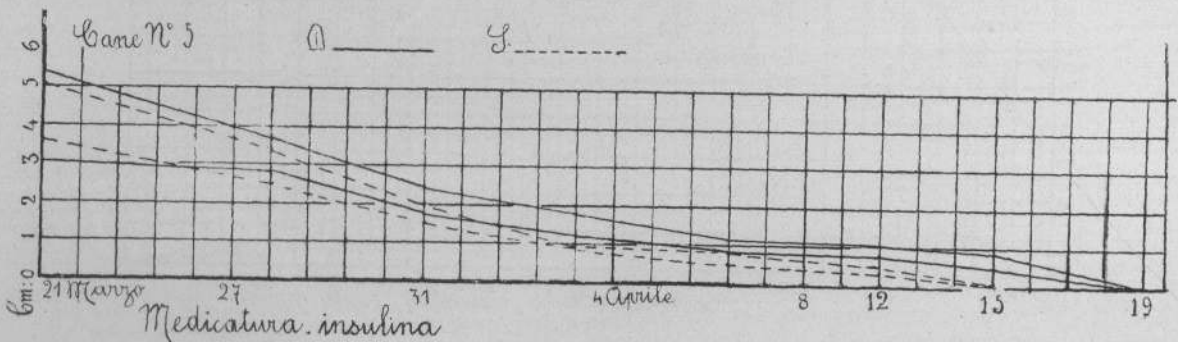
GRAFICA N. 8.



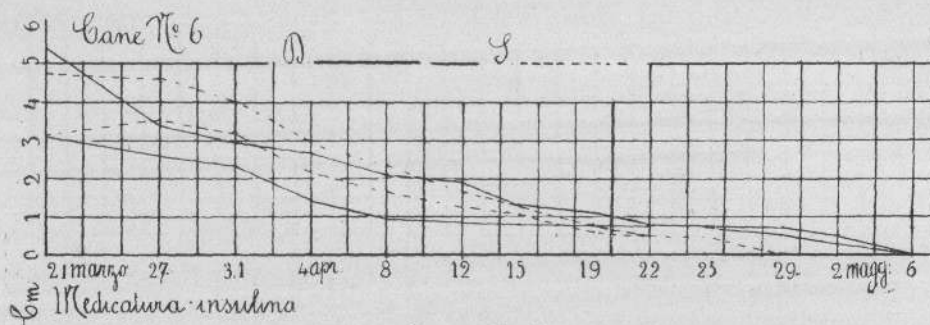
GRAFICA N. 9.



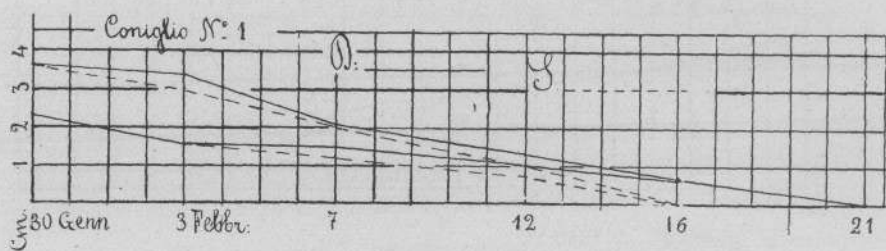
GRAFICA N. 10.



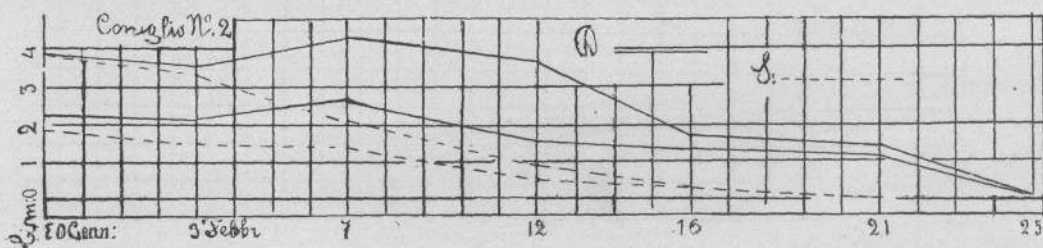
GRAFICA N. 11.



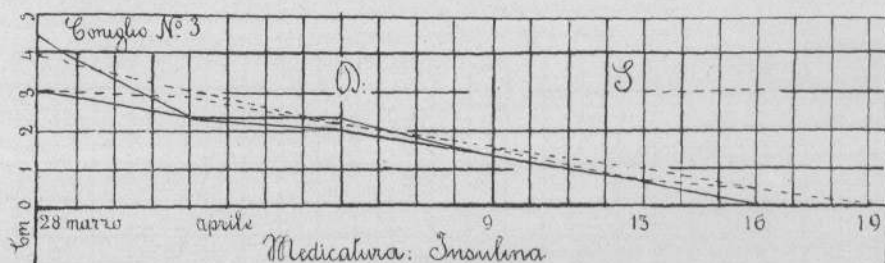
GRAFICA N. 12.



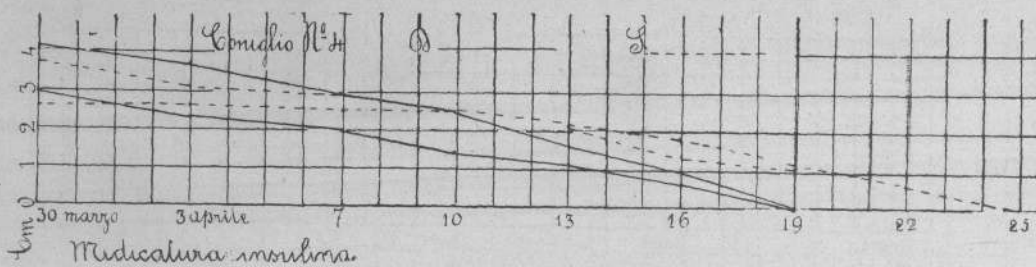
GRAFICA N. 13.



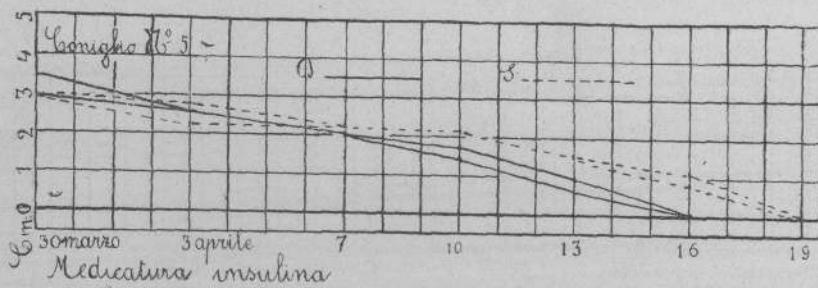
GRAFICA N. 14.



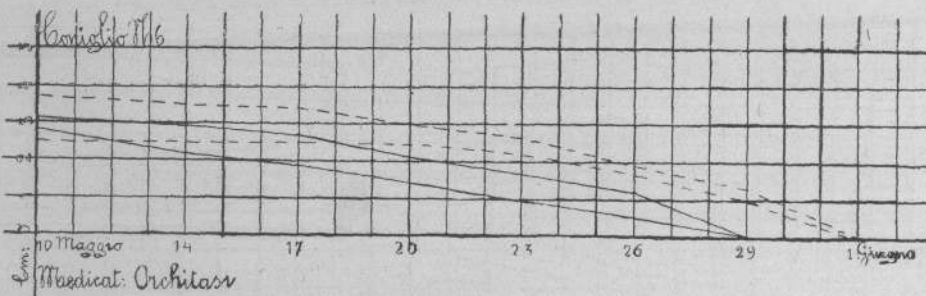
GRAFICA N. 15.



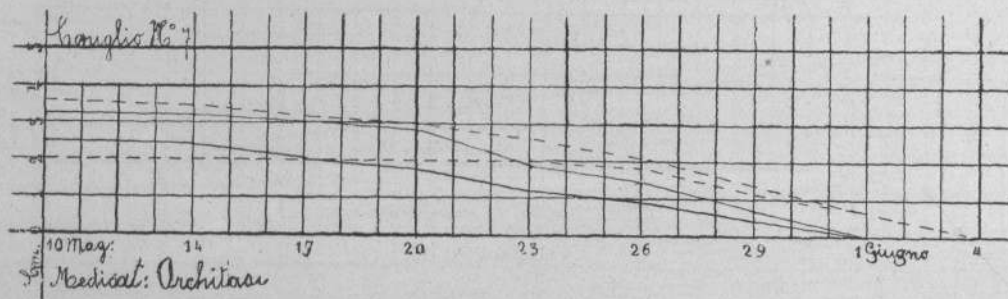
GRAFICA N. 16.



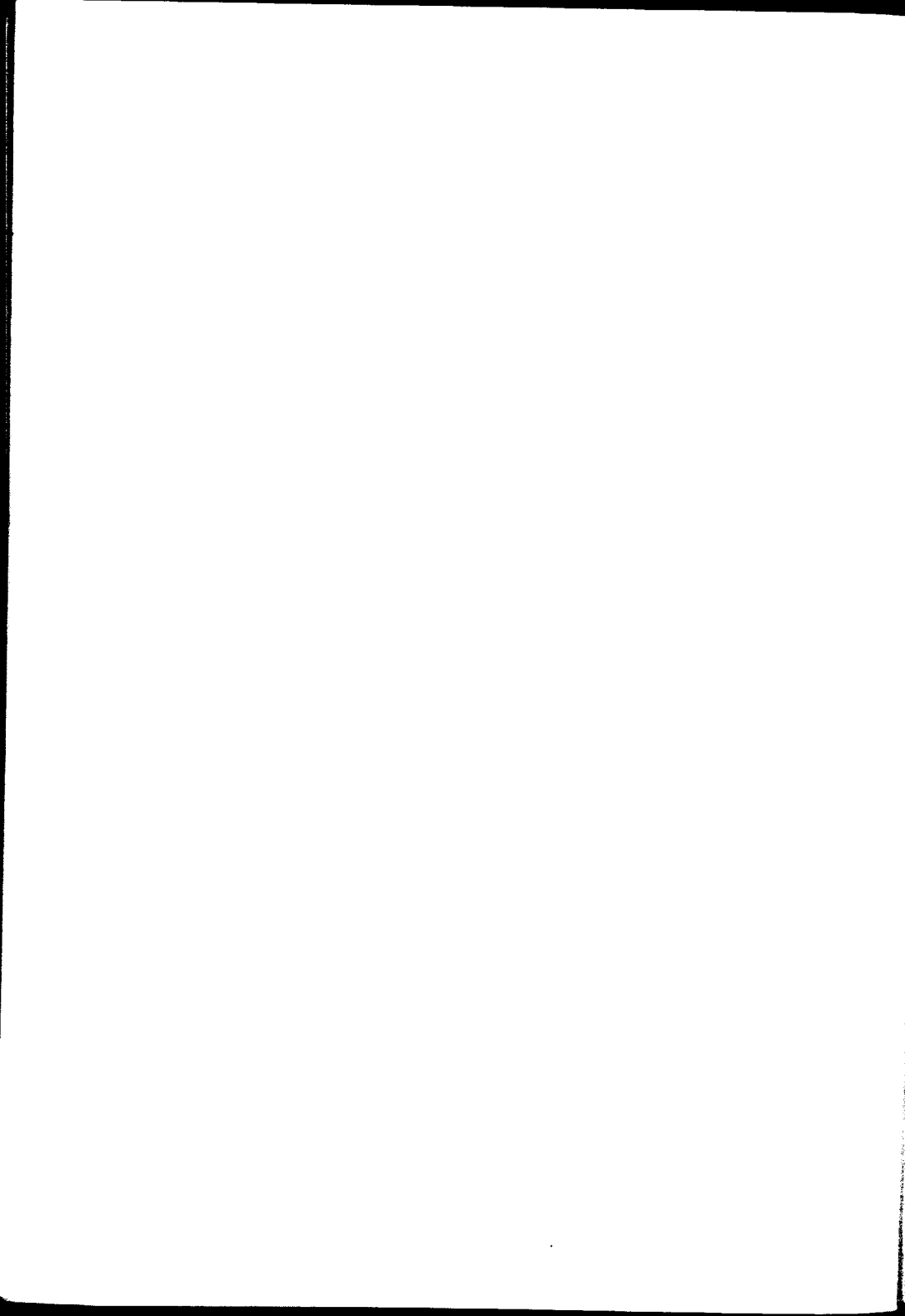
GRAFICA N. 17.



GRAFICA N. 18.



GRAFICA N. 19.



Handwritten text on a torn piece of paper, likely a receipt or note. The text is written in cursive and includes the following legible portions:

to
Dinner
(5.00)
4.44
on

IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE
fondato da GUIDO BACCELLI e FRANCESCO DURANTE
diretto dai professori VITTORIO ASCOLI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

che per se stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo essere informato immediatamente, nonché una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al «Policlinico» per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

IL POLICLINICO

contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI

	Italia	Estero	Il Policlinico si pubblica sei volte il mese.
Singoli:			La sezione medica e la sezione
1.) Alla sola sezione pratica (settimanale) L. 70	L. 110		chirurgica si pubblicano ciascuna
1.a) Alla sola sezione medica (mensile) » 40	» 55		in fascicoli mensili illustrati di
1.b) Alla sola sezione chirurgica (mensile) » 40	» 55		48-64 pagine, che in fine d'anno
Cumulativi:			formano due distinti volumi.
2.) Alle due sezioni (pratica e medica) » 100	» 155		La sezione pratica si pubblica
3.) Alle due sezioni (pratica e chirurgica) » 100	» 155		una volta la settimana in fasci-
4.) Alle tre sezioni (pratica, medica e chi- rurgica) » 120	» 185		coli di 32 pagine oltre la coe-
Un numero della sezione medica o chirurgica L. 6 della pra- tica L. 3.50.			peratura.

Il pagamento dell'abbonamento eseguito contro Assegno o Tratta Postale comporta L. 5 d'aumento

» Gli abbonati hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno «

L'abbonamento è impegnativo per tutto l'anno, ma può essere pagato in due rate semestrali anticipate.

Indirizzare Vaglia postale, Chèques e Vaglia Bancari all'Editore del «Policlinico», Cav. LUIGI POZZI
UFFICI DI REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE: Via Sistina, 14 — ROMA (Telefono 42-309)