

Rassegne

La circolazione polmonare nella storia della medicina

Mario Morpurgo, Luigi Bergamaschini*

Divisione di Cardiologia, Ente Ospedaliero San Carlo Borromeo, *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Ospedale Maggiore, IRCCS, Milano

Key words:
History of medicine;
Pulmonary circulation.

The history of medicine is frequently equivocal, fanciful and contradictory because of the interlacing with philosophy, theology and astronomy. However, old achievements, that were completely forgotten, are frequently rediscovered and hailed as new. Although widely dispersed in the centuries, we believe that a continual progress in the knowledge of pulmonary circulation is present in the works of the ancient scientists. For instance, Galen's statements that heart and lung act together and that they contribute to the preservation of body heat may anticipate the modern ideas of the metabolism and of heart-lung unit.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (5): 363-367)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto l'11 febbraio 2003; nuova stesura il 6 maggio 2003; accettato il 7 maggio 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Mario Morpurgo

Via Boccaccio, 24
20123 Milano

“Numerose ed eccellenti scoperte sono state fatte nel corso dei secoli ed altre ne seguiranno se uomini capaci, istruiti dalle antiche scoperte, le prenderanno come punto di partenza per le loro ricerche”
(Ippocrate)

Questa sintetica esposizione dei principali personaggi ed eventi che caratterizzarono nei secoli lo studio e la conoscenza del circolo polmonare consta di due parti: la prima è dedicata a quella che soltanto alla fine del XVII secolo venne correttamente identificata e compiutamente descritta come circolazione polmonare; la seconda all'interazione tra cuore e polmoni. Uno dei principali ostacoli incontrati in questo lavoro è stata la ricostruzione del pensiero originale del “genio” enucleandolo da quanto tramandato dagli allievi, raramente all'altezza del Maestro. Un'ulteriore difficoltà deriva dai possibili errori di interpretazione imputabili ai traduttori dei testi originali, testi spesso inaccessibili al nostro esame diretto.

La circolazione polmonare nei secoli

A quanto ci risulta, il primo accenno diretto ai vasi polmonari è reperibile nel famoso papiro di Ebers che risale al 1500 circa a.C. e ritrovato nel 1850 d.C. in una tomba di Tebe. Nella preziosa raccolta di papiri medici dell'Egitto faraonico pubblicata qualche

anno fa in Francia dal Bardinet¹ si legge, infatti: “... vi sono nell'uomo 22 vasi appartenenti al suo cuore che si dipartono verso tutte le membra ... vi sono 4 vasi che vanno ai polmoni e portano l'acqua e l'aria”.

Anche per quanto concerne il circolo polmonare la tradizione medica che va dai testi ippocratici fino alle soglie del '700 è caratterizzata dalla comparazione, dalla sovrapposizione e dall'intreccio tra flusso del sangue, maree, moti di rotazione e di rivoluzione degli astri². In questo contesto è necessario, ancorché difficile, districare gli aspetti prettamente medici dalle teorie filosofiche, teologiche ed astronomiche. Affermava, infatti, Ippocrate: “Il medico, che è contemporaneamente filosofo, è simile agli Dei”³. Questa commistione non deve stupire poiché anche in tempi antichi la “libertà” dello scienziato doveva soggiacere alle esigenze del “vivere sociale” regolato prima dai dogmi della filosofia, poi dalle bolle papali, ed oggi dai comitati etici. La linea di demarcazione che separa le concezioni biomediche del passato da quelle moderne consiste nel fatto che la medicina antica era ancorata all'universale dinamica cosmica, mentre quella moderna è una scienza che ha svincolato i propri paradigmi esplicativi da qualsiasi riferimento all'azione causale di meccanismi cosmici sovrastanti². Anche la scarsa conoscenza dell'anatomia, in particolare di quella umana, contribuiva a lasciare ampio spazio a tendenze aprioristiche. Un esempio è fornito dal modesto con-

tributo dato da Aristotele (384-322 a.C.) all'anatomia e alla fisiologia del cuore e dei vasi⁴. Egli prospettò un sistema fisiologico che riconduceva al cuore tutte le funzioni e nel quale il "pneuma", caldo soffio vitale che scaturisce dal cuore ed è simile alla sostanza di cui sono fatti gli astri, governava tutta la materia. Scriveva Aristotele: "Il sangue proveniente dal cuore è portato dalle vene ai tessuti, ma non ritorna al cuore ..."; dimostrando di avere una visione del circolo essenzialmente centrifuga². Da notare che Aristotele riteneva che le arterie contenessero non sangue bensì aria che proveniva direttamente dal polmone.

Erasistrato (300-260 a.C.) della Scuola Alessandrina era allievo di Erofilo che coniò il termine *vena arteriosa* per indicare il grande vaso che esce dal ventricolo destro, cioè l'arteria polmonare⁴. Egli considerava il cuore formato da due parti ben distinte, comandanti ciascuna un circolo differente: quello che partiva dal cuore destro era quello del sangue, quello che partiva dal cuore sinistro era quello del "pneuma". La valvola polmonare, situata alla base della vena arteriosa, permetteva al sangue di fluire verso i polmoni, ma non di tornare indietro verso il cuore. La sua fisiologia "pneumatica" saldava respirazione e meccanica cardiovascolare in un modello ciclico unitario, in cui l'attrazione aria-pneuma era essenziale alla conservazione dell'alternanza ciclica dei flussi e reflussi sanguigni.

Galeno (138-201 d.C.) era lontanissimo dal concetto dinamico della circolazione³. Per lui il sangue venoso fluiva dal fegato, regolatore dell'elaborazione e del movimento del sangue, al cuore destro. Di qui una certa quantità di sangue veniva inviata ai polmoni per il loro mantenimento attraverso la vena arteriosa che in certe ore portava sangue ai polmoni, in altre portava aria al cuore. Una piccola quantità passava attraverso pori invisibili nel setto interventricolare dal ventricolo destro al sinistro. Qui, sotto l'influenza del calore innato e con l'aria che attraverso l'arteria venosa giungeva dai polmoni ad ogni inspirazione, si formava lo *spirito vitale* che veniva poi distribuito a tutto il corpo. Ad ogni sistole un po' di sangue refluvia nei polmoni attraverso l'arteria venosa per espellere con l'espiazione le sue impurità (*ruggine fuliginosa*)^{3,5}. Galeno ebbe tuttavia il merito di dimostrare che le arterie contengono sangue e non aria. Ricordiamo incidentalmente che per lui la fase più importante del ciclo cardiaco non era la sistole, bensì la diastole.

La concezione stoica del cosmo, secondo la quale l'intera realtà materiale era pervasa da pneuma o soffio vitale o "aria dotata di calore" portò Galeno a rifiutare la tradizionale erronea credenza che la respirazione servisse soltanto a raffreddare l'organismo. Peraltro, l'idea che la respirazione è indispensabile per la conservazione del calore potrebbe configurare un'anticipazione del concetto di metabolismo. Galeno era un dogmatico sicuro non solo della propria scienza, ma anche della propria infallibilità. Benché l'ortodossia delle sue

opere abbia paralizzato per secoli la ricerca medica, non possiamo condividere senza riserve il giudizio espresso in tempi non lontani (1960) da Hall⁶: "Galen made only clear statements that were contradictory, and non contradictory statements that were without meaning. In the last resort Galen's vascular physiology was imprecise and nebulous". Paradossalmente, la stessa idea fantasiosa dei pori invisibili, come vedremo più avanti, non gli ha impedito di intuire gli stretti rapporti tra cuore e polmone.

Nel medioevo la mancata saldatura tra la scienza fisico-filosofica del "doctor" e la tecnica del "sector" relegò l'anatomia ad un compito puramente illustrativo delle teorie galeniche. Solo nel XIII secolo appare la prima critica alle teorie di Galeno⁵. Ibn al Nafis, dotto medico siriano, responsabile del grande ospedale Al Mansouri del Cairo, affermò: "La concezione di Galeno è preconcepita e sbagliata ... Il sangue scorre da una parte all'altra del cuore attraverso i polmoni e non attraverso il setto ... Nei polmoni il sangue si mescola con l'aria e viene ivi portato ad ebollizione fino a che diventa idoneo a nutrire lo spirito che si trova nel cuore". La sua geniale intuizione non trovò seguito in Occidente e neppure nei paesi arabi⁷. Sembra che a quei tempi il prestigio di un uomo, anche di un uomo di scienza, fosse direttamente proporzionale al numero delle sue donne; Ibn al Nafis era scapolo!

Ancora sotto l'influsso dell'*ipse dixit* di Galeno era il bolognese Mondino de Luzzi (1275-1327) il quale ipotizzò timidamente che "il movimento del sangue, similmente alla rivoluzione e alla rotazione degli astri, fosse circolare" ma non ebbe il coraggio di affermarlo esplicitamente per non contraddire il sommo medico filosofo greco³.

Neppure il geniale Leonardo da Vinci (1452-1519) operò una revisione critica delle teorie galeniche. In questo contesto ricordiamo soltanto che egli credette di vedere un "buso cavo" nel setto interatriale e dei fori, definiti "cholatorio del core", nel setto interventricolare⁵. Egli tuttavia respinse l'asserzione galenica che il pneuma arrivasse al cuore sinistro attraverso l'arteria venosa e stabilì pertanto la struttura a fondo cieco dell'albero bronchiale.

Nella *De humani corporis fabrica* di Vesalio (1514-1564) il setto interventricolare appariva anatomicamente integro, cioè sprovvisto dei "pori invisibili", ma il sangue poteva "essudare" dal ventricolo destro al ventricolo sinistro. Anche se non seppe trarne le debite conseguenze fisiologiche, egli accertò la realtà anatomica contro la teoria galenica⁵. Peraltro il suo maestro francese Jacques Sylvius, parafrasandone il nome, lo definì "vesanus" cioè insensato.

Il teologo medico Michele Serveto proveniva da una famiglia spagnola assai devota al Cattolicesimo. Ben presto egli contestò la dottrina della Trinità; la critica anti-trinitaria non si limitò alla teologia, ma investì anche la dottrina galenica dei tre fluidi e dei tre spiriti^{3,5}. Per quanto riguarda la circolazione polmonare, nella

sua *Christianismi Restitutio* (1553), che per scopi eminentemente teologici si serviva della fisiologia per giungere alla conoscenza di Dio, egli scrisse: “... lo spirito vitale viene generato dalla mescolanza dell’aria inspirata con la parte raffinata del sangue che il ventricolo destro invia al sinistro non attraverso la parete che divide a metà il cuore, ma per mezzo di un lungo condotto che attraversa i polmoni ... Dai polmoni al cuore attraverso la vena polmonare non passa aria semplice, ma mista a sangue; dunque la mescolanza avviene nei polmoni”. La sua ammirazione per Martin Lutero e la sua opposizione a Calvino gli valsero a Ginevra la condanna al rogo che egli accettò senza mai trattare.

I precursori della scoperta della circolazione furono numerosi, ma il grande raccoglitore delle idee sparse, delle sperimentazioni isolate, il formulatore delle conclusioni che restavano da dedurre, quello che doveva scrivere contro tutti la prima opera di fisiologia cardiaca degna di fede fu William Harvey⁵. Harvey segna il passaggio dalla medicina “qualitativa” di Ippocrate e di Galeno alla medicina “quantitativa” di stampo galileiano^{3,5,8}. Egli scrisse nella sua *Exercitatio anatomica* (1626), volumetto di sole 72 pagine, “Il sangue arriva, sempre senza fermarsi, nel ventricolo destro del cuore e d’altra parte esce continuamente e senza tregua dal ventricolo sinistro; è dunque praticamente impossibile che non vi sia un passaggio continuo dalla vena cava verso l’aorta attraverso i polmoni e il cuore ... La contrazione del cuore espelle in totale molto più sangue di quanto ne potrebbe apportare l’alimentazione e di quanto potrebbero contenere le vene ... In altre parole, se il cuore espelle più sangue di quanto non sia possibile contenere nei vasi, è perché esiste un ciclo”. Nella sua critica radicale della fisiologia galenica Harvey, attraverso semplici calcoli, stabilirà che la maggior parte del flusso sanguigno non viene consumata dagli organi, come riteneva la tradizione, ma si conserva. Sarà quindi la dimostrazione della conservazione del sangue stesso a suggerirne la circolazione, e non viceversa. Una quantità di sangue corrispondente a quella espulsa dal cuore doveva necessariamente circolare, non già attraverso il setto interventricolare, sprovvisto di “pori invisibili”, bensì attraverso il tragitto cuore-polmoni già intuito da Realdo Colombo. Harvey inoltre proponeva “... il modello della macchina cardiaca propellente il sangue nelle arterie, non più viste come conduttori di pneuma o spirito vitale ... Dalle arterie il sangue fa ritorno al cuore attraverso le vene, i cui ‘ostiola’ o valvole, dimostrate da Fabrizio di Acquapendente, funzionano come dighe sul corso dei canali o come pale di ruota nella meccanica dei mulini”⁹. Harvey ebbe numerosi oppositori soprattutto nell’ambito parigino della Sorbona, ma il solo avversario di un certo livello fu l’anatomico Giovanni Riolano^{2,4}, che gli scrisse una lettera assai diplomatica: “Io lodo la tua scoperta della circolazione, ma con la tua indulgenza dirò che proponi

numerose sciocchezze e numerosi errori ... La conclusione della tua *Exercitatio* è semplicemente ridicola”. Fortunatamente un decisivo contributo alla concezione di Harvey fu dato dal Malpighi, che nel 1660 scoprì nella rana i capillari polmonari avvalendosi dell’anatomia microscopica. Pochi anni prima Ruysch¹⁰ aveva scritto: “In molti punti l’arteria bronchiale si collega per mezzo di anastomosi con piccolissimi rami dell’arteria polmonare. Perché quando si inietta della cera nell’arteria polmonare si può notare che si riempiono anche i rami adiacenti dell’arteria bronchiale. Non v’è dubbio che possa accadere anche il contrario, ma questo non l’ho ancora provato”. Mentre l’esattezza di molte osservazioni di Harvey è stata asseverata, dubbi sono sorti, specie in passato, sulla loro originalità. Fu, come scrive Baldini, “un continuatore acuto, geniale e fortunato di una lunga serie di scoperte fatte da altri” o “un semplice parafrasatore delle pagine altrui”? Resta comunque il fatto, ripetutamente enfatizzato, che “la storia della medicina e della cardiologia si divide in due grandi epoche: prima e dopo Harvey”².

Unità cardiopolmonare

Veniamo all’interazione tra cuore e polmoni o, in termini più moderni, alla cosiddetta “unità cardiopolmonare”. Come riportato da Denolin¹¹, il Weber negli anni ’80 scriveva: “In anni recenti cardiologi e pneumologi hanno adottato una visione assai ristretta del cuore e dei polmoni. Ciascuna specialità ha concentrato la propria attenzione o sul ventricolo sinistro del cuore o sugli alveoli polmonari. Questa visione ristretta del cuore e dei polmoni ha sviato la nostra attenzione da una prospettiva egualmente necessaria e più completa: l’unità cardiopolmonare”. Questa concezione, che si è sviluppata ed estesa negli ultimi decenni, potrebbe avere radici in tempi ben più remoti. Un esempio straordinario è rappresentato dal Canone di Medicina Interna che sembra essere stato patrocinato da Huang Ti, l’imperatore giallo, attorno al 2600 a.C. Si legge infatti nell’introduzione del poderoso volume *Heart-Lung Interactions in Health and Disease*¹²: “The five viscera are in communication with one another and influence one another, and each of the five viscera has one that is secondary it ... The lungs rule over the heart. The heart is like the minister of the monarch who excels through insight and understanding; the lungs are the symbol of the interpretation and conduct of the official jurisdiction and regulation”. Pertanto, sembra emergere un chiaro parallelismo tra questa concezione “centralizzata” del cuore e l’autocrazia politica dell’antica Cina che rivela ancora una volta la commistione tra filosofia e scienza. La modernità dell’arte medica cinese sta nell’aver saputo adattarsi armoniosamente al carattere, al modo di vita, allo spirito dell’uomo cinese.

Nella sua rassegna critica il già citato Hall⁶ dichiara “*come fa notare Galeno, cuore e polmoni sono al servizio l’uno degli altri: il primo fornendo con il sangue il nutrimento ai polmoni, i secondi raffreddando con l’aria il cuore. Perché mentre i polmoni rappresentano l’organo meccanico della respirazione, il mantice che fornisce aria al cuore, il ventricolo sinistro del cuore è l’organo fisiologico della respirazione stessa*”.

Secoli dopo Galeno, Bartolomeo da Montagnana (1470) intravede il concetto di “polmone cardiaco”. Egli segnala infatti la tosse come sintomo di malattia di cuore e la congestione polmonare passiva nell’insufficienza cardiaca. Ancor più sorprendenti sono due intuizioni di Morgagni. Siamo agli inizi del 1700 e il Morgagni¹³ nel suo *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* scriveva: “*quando i polmoni sono infiammati, il sangue distende eccessivamente il cuore e i suoi vasi ... mentre la dilatazione è necessariamente maggiore nelle cavità destre poiché abbiamo nei polmoni un’ostruzione che ne impedisce lo svuotamento, anche le cavità sinistre dovranno essere dilatate, poiché l’eccesso di sangue che riempie le destre ostacola quello che dovrebbe fluire nel cuore sinistro*”. Si intravedono qui *ante literam* sia quella sindrome che soltanto tra il 1935 e il 1940 verrà etichettata da White^{14,15} come cuore polmonare, sia il concetto di interdipendenza ventricolare¹⁶ che in tempi recenti ha avuto i suoi più convinti fautori tra i fisiopatologi ed i rianimatori. Per quanto concerne il concetto di interdipendenza ventricolare, si avverte un’anticipazione di quello che sarà il quadro ecocardiografico del sovraccarico ventricolare destro e delle conseguenti modificazioni del ventricolo sinistro.

In una comunicazione tenuta nel 1756 all’Accademia di Scienze Mediche di Berlino, e successivamente riportata nel suo trattato di anatomia patologica¹⁷, il Meckel illustrava il seguente caso: “*Alla sezione di un cadavere di un facchino dell’età di 76 anni la cui spina del dorso era tutta curvata e immobile per anchilosi delle vertebre, il ventricolo destro era il doppio più grande del sinistro e l’arteria polmonare aveva lo stesso diametro dell’aorta*”. Si tratta di un esempio paradigmatico di cuore polmonare cronico da pneumopatia restrittiva.

Dalla morfologia alla funzione. Nel 1831 il Testa¹⁸, autore di quello che può essere considerato il primo trattato cardiologico italiano in senso moderno, scriveva: “*... se, tuttavia, l’espansione dei polmoni e la loro attitudine a ricevere la normale quantità di sangue sono ridotte, è inevitabile un certo ritardo nello svuotamento del cuore destro*” (Fig. 1). Così il Roncati nel 1864 descriveva i meccanismi patogenetici del cuore polmonare da broncopneumopatia cronica ostruttiva: “*L’enfisema polmonare può impedire la circolazione venosa e lo scarico del cuore destro per la via dell’arteria polmonare. L’ostacolo alla circolazione è in par-*

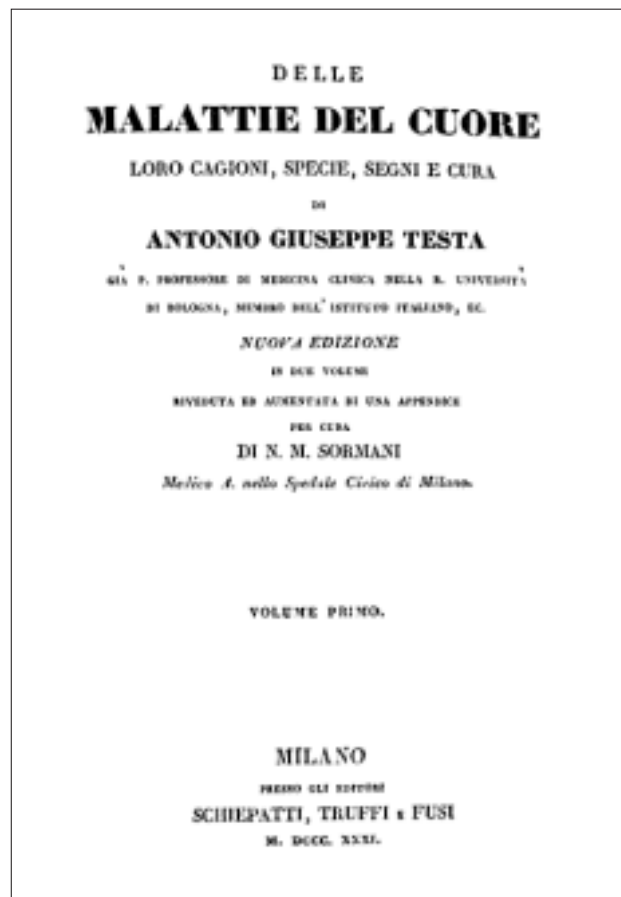


Figura 1. Frontespizio dell’opera di A.G. Testa ritenuta il primo trattato italiano di cardiologia in senso moderno.

te diretto per occlusione di molti capillari da rarefazione parenchimale, in parte indiretto per mancanza dell’aiuto dato dagli alterni, validi movimenti di inspirazione ed espirazione”¹⁹.

Tornando al tema del polmone cardiaco il Kreysig (1819), archiatra di Sua Maestà il Re di Sassonia, così si esprimeva: “*Siccome i polmoni e il cuore sono tra loro connessi e le funzioni dei due organi tendono allo stesso scopo, è d’uopo necessariamente che la respirazione resti disturbata, se l’azione del cuore è alterata*”²⁰. E ancora, il Williams (1839): “*La congestione polmonare e l’eccessiva iperemia della mucosa bronchiale possono evocare la contrazione spasmodica della muscolatura bronchiale. Nel primo caso a causa dello stimolo rappresentato dall’accumulo di sangue, nel secondo per l’ipersensibilità della mucosa stessa; di conseguenza, l’esercizio fisico intenso e le malattie cardiache possono talvolta dare origine ad accessi asmatici*”²¹. Si delineava così la nozione dell’ipereccebilità bronchiale nelle cardiopatie.

Alcuni anni dopo (1857) lo Stokes, professore di Medicina nell’Università di Dublino, riprendeva e sviluppava questo concetto: “*... fra le cause dell’asma cardiaco va annoverato anche lo stringimento dell’orifizio mitrale ... non è improbabile inoltre che un orifizio*

dilatato con valvole insufficienti possa produrre lo stesso ordine di sintomi"²².

Si potrebbe quindi concludere che nell'ambito delle interazioni anatomo-fisiologiche la scienza moderna ha "spiegato" molto, ma ha "scoperto" relativamente poco rispetto alle intuizioni del passato. Ammoniva il Murri molti decenni or sono: "Per la formazione di un retto criterio medico, sarebbe di beneficio incalcolabile una storia della medicina o, meglio, degli errori medici"²³. Il fatto che nell'antichità le geniali intuizioni di molti studiosi non siano sfociate in nozioni ed interpretazioni corrette potrebbe trovare spiegazione nelle difficoltà, e talora nell'impossibilità di comunicazione che hanno a lungo impedito quello scambio di informazioni che è alla base della scienza moderna. D'altro canto l'attuale frammentazione del sapere, se da un lato ha portato alla soluzione di importanti quesiti, dall'altro ha sovente allontanato la scienza medica da una visione unitaria ed armoniosa del corpo umano. Potrebbe adattarsi anche ai tempi attuali il commento del Cosmacini²⁴ "in un clima socio-culturale dove il prestigio acquisito dal *faber* trapassa il requisito del *sapiens* che uniforma il fare al sapere e il sapere al potere, il sistema, così difeso, tende a perpetuarsi inalterato".

Riassunto

Soprattutto nei tempi più antichi la storia della medicina mostra aspetti equivoci, fantasiosi e spesso contraddittori, anche per la sovrapposizione e l'intreccio tra scienza medica, filosofia, teologia ed astronomia. Benché le nozioni concernenti il circolo polmonare siano diffusamente disperse, sia dal punto di vista cronologico che da quello geografico, nel pensiero e nelle opere degli autori antichi ci sembra poter ravvisare una costante evoluzione. Antiche acquisizioni, parzialmente o del tutto dimenticate vengono spesso riscoperte e perfino presentate come nuove. Un esempio per tutte: le affermazioni di Galeno secondo le quali cuore e polmoni interagiscono contribuendo, tra l'altro, alla conservazione del calore corporeo sembrano anticipare alcuni concetti moderni del metabolismo e della cosiddetta unità cuore-polmone.

Parole chiave: Circolazione polmonare; Storia della medicina.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Prof. Giorgio Cosmacini per i preziosi suggerimenti.

Bibliografia

1. Bardin T. Les papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique. Lyon: Fayard, 1995.
2. Baldini M, Conti L, Timio M. Il cuore dal circolo cosmico al trapianto. Milano: Ciba Ed, 1997.
3. Castiglioni A. Storia della medicina. Vol I. Verona: Mondadori, 1948.
4. Latronico N. Il cuore nella storia della medicina. Milano: Recordati Ed, 1955.
5. Gorny Ph. Storia illustrata della cardiologia. Milano: Ediz. Giunti, 1988.
6. Hall AR. Studies on the history of the cardiovascular system. Bull History of Medicine 1960; 34: 391-413.
7. Pazzini A. Storia della medicina. Vol II e III. Milano: SEI, 1947.
8. French RF. Harvey's medical education. In: Thiene G, Pesina AC, eds. Advances in cardiovascular medicine. Padova: Università degli Studi, 2002: 1-14.
9. Cosmacini G. L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità ad oggi. Bari: Laterza, 1997.
10. Ruysch F. Epistola anatomica sexta. Amsterdam, 1626.
11. Denolin H. Heart and lung interaction. In: Daum S, ed. Interaction between heart and lung. Stuttgart: Thieme, 1989: 1.
12. Scherf SM, Cassidy SS. Heart-lung interactions in health and disease. New York, NY: Dekker, 1989: iii.
13. Morgagni GB. De sedibus et causis morborum per anatomicam indagatis. Ex Typographia Remondiniana, 1761 (copia anastatica).
14. McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale from pulmonary embolism. JAMA 1935; 104: 1473-80.
15. White PD. Pulmonary embolism and heart disease. Am J Med Sci 1940; 200: 577-81.
16. Bove AA, Santamore WP. Ventricular interdependence. Prog Cardiovasc Dis 1981; 23: 365-88.
17. Meckel H. Pathologische anatomie. Leipzig, 1812.
18. Testa AG. Delle malattie del cuore. Milano: Schieppati, Truffi e Fusi, 1831.
19. Roncati F. Malattie del polmone e del cuore. Bologna: Regia Tipografia, 1864.
20. Kreysig FL. Malattie del cuore. Pavia: Bizzoni, 1819.
21. Williams C. Patologia e diagnosi delle malattie del polmone e del cuore. Milano: Meiners, 1839.
22. Stokes W. Malattie del cuore e dell'aorta. Torino: Speirani e Tortone, 1857.
23. Murri A. Pensieri e precetti. Bologna: Zanichelli, 1924.
24. Cosmacini G. Storia della medicina e della sanità in Italia. Bari: Laterza, 1987.