- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.190.152.38 Sun, 28 Apr 2024, 14:45:36

Embolia polmonare: il passato e … il futuro

Mario Morpurgo, Adam Torbicki*

*Divisione di Cardiologia, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano, *National Institute of Lung Disease, Department of Chest Medicine, Warsaw, Poland*

Key words:
Pulmonary embolism; Pulmonary infarction; Venous thromboembolic disease.

The history of pulmonary embolism cannot be reconstructed reliably beyond the last two centuries, starting with the Napoleon's times by the works of Laennec. We owe the first pathological and clinical descriptions to European scientists, especially French, German and Italian. Interestingly, some ideas regarding pathophysiology and even hemodynamics can be found in papers published as early as the end of the 19th century. Of note, the strong relationship between venous thrombosis and pulmonary embolism, suspected already in the middle of the 19th century, resulted later in a new clinical entity named venous thromboembolic disease. Only just before the second world war "modern" diagnostic tests entered into the clinical arena. Beginning with electrocardiography and X-ray techniques including pulmonary angiography, the progress in the field of imaging continued with lung scan, echocardiography, computed tomography, and finally still largely unexplored ultra-fast magnetic resonance imaging techniques: despite this technological development the correct diagnosis of pulmonary embolism in daily practice remains an important challenge. This is due to the lack of a single test which would combine high diagnostic power, round-the-clock availability and reasonably low cost. Though thrombotic origin of pulmonary embolism was well documented for almost two centuries, anticoagulation as a treatment for venous thromboembolism dates back much less than a century and thrombolysis was initiated only 30 years ago. What is even worse, those 30 years were not enough for us to identify clear-cut criteria in the selection between thrombolysis and anticoagulation in individual patients. Not to speak about the problem regarding optimal duration of secondary prophylaxis after a thromboembolic episode. Still how long shall we be debating about the same problems at the bed of our patients with venous thromboembolism? Or maybe the near future will bring completely new answers to our old questions? What type of case report related to pulmonary embolism will have the chance to be accepted for publication in the *Italian Heart Journal* in the year … 2050? Future will show? But only if we help it ...

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1187-1191)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto l'1 ottobre 2001; accettato il 3 ottobre 2001.

Per la corrispondenza:
Prof. Mario Morpurgo
Via Boccaccio, 24
20123 Milano

L'embolia polmonare (EP) rappresenta attualmente un problema clinico ben noto. Gruppi di esperti hanno elaborato algoritmi diagnostici, studi multicentrici sono stati realizzati per stabilire nuove strategie terapeutiche. Raramente, tuttavia, ricordiamo coloro ai quali si devono le prime conoscenze sull'EP e sulle sue origini venose. Il recente 50° anniversario della Società Europea di Cardiologia ci ha dato una favorevole opportunità per volgere uno sguardo retrospettivo in questa direzione. Vorremmo condividere con voi alcuni eventi relativi all'EP che risalgono al passato.

Un riferimento indiretto all'EP si può trovare in Galeno (II secolo a.C.), citato da Luzzatto[1]: "Nei pazienti asmatici quando la quantità di aria inspirata non è proporzionata alle dimensioni della cassa toracica, un infarto da embolia polmonare è molto probabile". Tuttavia il primo riferimento diretto all'embolia e all'infarto del polmone è presente nell'opera di Laennec[2], dove si parla dell'"apoplessia polmonare". "La lesione consiste in un indurimento che non occupa mai una grossa porzione del polmone, è sempre ben circoscritta, di carattere uniforme al centro e alla periferia. Due o tre di questi indurimenti si trovano nello stesso polmone e non di rado entrambi i polmoni sono egualmente interessati. La malattia che io chiamo apoplessia polmonare è assai frequente, ciononostante le sue caratteristiche sono pressoché sconosciute. Al contrario il suo sintomo principale – un'emottisi copiosa – è assai ben conosciuto". L'autore, tuttavia, rivolse scarsa attenzione al coinvolgimento dei vasi polmonari.

Cruvelhier[3], contemporaneo di Laennec, notò invece che "tutti i vasi arteriosi che portano a quelle lesioni sono riempiti da coaguli che si ramificano seguendo l'albero arterioso".

La prima chiara descrizione di un caso clinico è abitualmente attribuita a Hélie[4]. Nel 1837 egli descrisse la storia di una lavandaia di 65 anni, di bassa statura e sovrappeso, che 2 settimane dopo il ricovero in ospedale per una distorsione ad un arto inferiore e mentre stava parlando con alcu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.190.152.38 Sun, 28 Apr 2024, 14:45:36

ni vicini, manifestò improvvisamente una cianosi del volto. Si riprese, ma morì poco dopo nel corso di un accesso analogo. L'autopsia rivelò un cuore ingrandito e coaguli scuri, ben organizzati, nel ventricolo destro e nell'arteria polmonare.

Nel 1844, Paget[5] descrisse parecchi casi nei quali vecchi coaguli ematici vennero trovati *post-mortem* nelle arterie polmonari. Tuttavia, la scoperta di un nesso tra trombi venosi ed ostruzione dell'arteria polmonare si deve a von Virchow[6]. "Questi tappi – egli scriveva nel 1846 – originano in una parte del sistema cardiovascolare che sta a monte dei polmoni, precisamente nelle vene e nel cuore destro. Essi sono poi trasportati nell'arteria polmonare dalla corrente sanguigna". Tra un gruppo di 76 soggetti autopsiati nell'Ospedale della Charité a Berlino una trombosi venosa fu riscontrata in tutti i 18 casi di EP, con una sola eccezione. Il celebre patologo berlinese fu anche il primo ad usare il termine "embolia" (dal greco *emballein* = gettar dentro). Con il suo studio sistematico dell'argomento egli fornì le basi sulle quali si fondano attualmente le nostre conoscenze sull'EP. von Virchow fece questo anzitutto con le sue ricerche anatomo-patologiche che legarono l'EP alle trombosi venose; in secondo luogo mediante le sue ricerche sperimentali con emboli artificiali e coaguli ematici che dimostrarono come questi elementi attraversavano il cuore e penetravano nell'arteria polmonare; infine, insegnando le cause della trombosi, oggi comunemente note come "triade di Virchow".

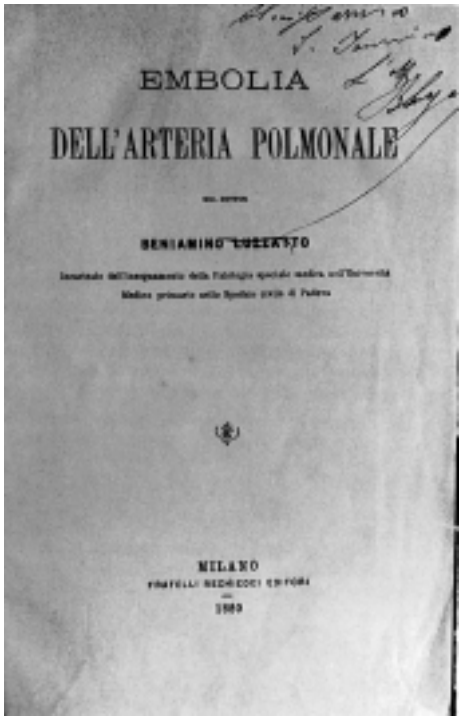
Da segnalare un curioso episodio. In occasione del giubileo del Friedriech Wilhelm Institut il patologo di Berlino tenne una lettura ufficiale nella quale illustrò i rapporti tra trombosi venosa ed EP. La lettura venne poi inviata per la pubblicazione ad una rivista medica tedesca, ma il testo venne respinto. Poco tempo dopo von Virchow fondò il famoso *Virchow's Archiv fuer die gesamte Pathologie*.

Nello stesso periodo von Rokitansky[7] sviluppò il concetto dell'origine embolica o trombotica dell'infarto polmonare. Egli riconobbe chiaramente il ruolo favorente della congestione venosa polmonare e descrisse dettagliatamente tale condizione nella stenosi mitralica. Queste osservazioni erano di per se stesse importanti in un'epoca nella quale si doveva combattere una battaglia contro la teoria della natura infiammatoria degli infarti.

La dottrina di von Virchow non venne accolta senza riserve, se ancora nel 1861 Rouault de Lalande[8] definiva l'embolia "una creazione della fantasia tedesca"! Tuttavia, una serie di pubblicazioni confermò e completò le idee di von Virchow. Cohn[9] pubblicò un volume di 696 pagine sulla malattia embolica, dedicando 104 pagine all'EP. Un'accurata descrizione degli aspetti fisiopatologici e clinici dell'EP venne data nel 1868 da Trousseau[10] che sottolineò particolarmente il ruolo della *phlegmasia alba dolens*. Egli fu anche il primo a suggerire l'opportunità di creare "una barriera tra il coagulo periferico e i grossi vasi venosi".

La storia clinica che segue è una descrizione esemplare, tipica dell'era vittoriana[11]. "Un uomo di 60 anni fu colpito improvvisamente da perdita di coscienza, grave oppressione nella regione cardiaca e difficoltà respiratoria … Lo trovai coricato sul dorso con un aspetto depresso ed ansioso; il polso era 100', debole, intermittente. All'auscultazione del cuore udii in sistole un rumore intenso ed aspro, più marcato sulla regione sternale … Il giorno seguente lamentava soltanto un dolore al fianco sinistro, accentuato dall'inspirazione profonda. Il polso era regolare e il caratteristico rumore cardiaco non era più percepibile … Stamani ha incominciato ad emettere con la tosse piccole quantità di sangue".

Notevole il volume che Luzzatto[1] pubblicò nel 1880 a Milano sotto il titolo "L'embolia dell'arteria polmonale" (Fig. 1). In 526 pagine egli descrisse non meno di 160 casi, sottolineando la predilezione per il polmone destro e per i lobi inferiori, e la prevalenza delle valvulopatie tra le malattie di base. Inoltre, egli analizzò il quadro clinico in funzione della sede dell'EP e riconobbe il ruolo prognostico delle malattie cardiorespiratorie preesistenti. Nel 1884, Picot, professore di Clinica Medica a Bordeaux, pubblicò le sue "Leçons de Clinique Médicale"[12]. Egli scriveva: "La trombosi venosa è sempre una malattia grave e spesso mortale, poiché frammenti dei trombi possono staccarsi ed occludere rami dell'arteria polmonare". Ma ancor più sorprendente ed avveniristica è l'affermazione fisiopatologica che "l'occlusione dei rami principali dell'arteria pol-


EMBOLIA
DELL'ARTERIA POLMONALE

MILANO

Figura 1. *Copertina del volume "Embolia dell'arteria polmonale"[1]. L'opera di ben 526 pagine contiene, oltre ad un'accurata revisione della letteratura dell'epoca, l'analisi anatomo-clinica di 160 casi personali.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.190.152.38 Sun, 28 Apr 2024, 14:45:36

monare causa un cospicuo aumento della pressione sanguigna in questi vasi. Questo aumento, contro il quale il cuore deve combattere per garantire la circolazione, può portare talvolta all'arresto cardiaco".

Passando ora a tempi più recenti, le prime segnalazioni pubblicate sulle modificazioni radiologiche associate all'EP acuta e all'infarto polmonare sono quelle di Wharton e Pierson[13] del John Hopkins Hospital. In un lavoro fondamentale pubblicato nel 1940 Hampton e Castleman[14] fecero poi alcune affermazioni categoriche. Per esempio, essi affermarono che "le descrizioni degli infarti riportate nei libri di testo inducono a ritenere che essi abbiano una forma piramidale con gli apici rivolti verso il cuore, ma ciò non è vero. Il margine cardiaco dell'infarto è arrotondato o 'a gobba' (hump). Pertanto la ricerca dei radiologi di un'immagine triangolare non ha fondamento morfologico". Inoltre Hampton e Castleman descrissero l'"infarto incompleto", cioè l'infarto fugace o reversibile. Quando l'opacità radiologica spariva senza lasciar traccia, ci si sentiva costretti a modificare la diagnosi di embolia e di infarto del polmone, poiché, secondo la dottrina classica, si riteneva che l'infarto andasse incontro a necrosi e regredisse lasciando cicatrici evidenti. Hampton e Castleman ritenevano che non tutte le emorragie di origine embolica andassero incontro a necrosi: in alcune di esse il tessuto polmonare rimaneva intatto e il sangue veniva riassorbito.

Le pubblicazioni di White[15] diedero inizio ad un'era nuova, sviluppando il concetto di "cuore polmonare acuto". In precedenza la diagnosi clinica di EP veniva fatta abitualmente, se veniva fatta, mediante l'identificazione di un infarto polmonare, sottoprodotto morfologico dell'embolia. Le osservazioni di White portarono al primo fruttuoso sforzo per riconoscere l'EP in base alle sue manifestazioni emodinamiche ed elettrocardiografiche. Nel 1948 Neuhof[16], presentando i dati clinici ed autoptici di 88 casi personali scriveva: "Le annotazioni delle infermiere hanno grande importanza e non possono essere trascurate nel tentativo di ricostruire il quadro clinico … Molte manifestazioni dell'EP avvengono sotto gli occhi delle sole infermiere e i rilievi di un'infermiera ben addestrata possono e debbono essere considerati attendibili".

Mentre all'inizio del XIX secolo Trendelenburg[17] riteneva che "la diagnosi di EP fosse facile e fosse impossibile sbagliare", a metà del secolo scorso Lériche[18] affermava: "I casi di EP silenti o bastardi sono assai più frequenti delle false sindromi emboliche". Ancor recentemente Hume et al.[19] scrivevano: "Le descrizioni dell'EP conclamata rappresentano la punta dell'iceberg, perché molte, se non la maggior parte, delle embolie rimangono clinicamente ignorate".

Weinberg[20] ha brevemente riassunto il caso di un soldato americano che era stato gravemente ferito durante la guerra di secessione e che morì verosimilmente di EP. L'autore conclude: "Più le cose cambiano, più restano le stesse. Allora ed oggi l'EP è troppo spesso la causa di morte improvvisa. Dopo la guerra del 1812 molto abbiamo imparato circa la malattia e circa la guerra. Ciononostante nessuna delle due è diminuita di frequenza".

In questi ultimi anni abbiamo assistito ad un'impressionante proliferazione di presidi diagnostici sofisticati, non sempre disponibili. Tecniche incruente quali l'ecocardiografia transesofagea e la tomografia spirale hanno progressivamente preso il posto di metodiche cruente quali il cateterismo destro e l'angiopneumografia, mentre ancora *sub iudice* sono le tecniche di risonanza magnetica ultrarapida.

Vorremmo tuttavia citare il severo monito di Even[21]: "Le risorse dell'imaging medico possono mascherare ciò che è costante, semplice ed essenziale dietro nuovi trasmettitori di segnali". Fortunatamente accanto a questa tendenza strumentale si è sviluppato un orientamento più razionale che pone la "probabilità clinica" proprio all'inizio del procedimento diagnostico in caso di sospetta EP (cosiddetta diagnosi integrata).

Abbiamo fin qui considerato i problemi inerenti alla diagnosi dell'EP. Ma quale è stata l'evoluzione nel tempo della terapia della malattia tromboembolica venosa? Nel 1868 Trousseau[10] consigliava l'uso locale di unguento mercuriale e di bagni alcalini solforosi associato all'assunzione *per os* di ioduro di potassio, pozione antispastica e acqua di Vichy, ma sottolineava già l'importanza del sollevamento degli arti inferiori ai fini della profilassi. Nel 1880 Luzzatto[1] citava come presidi terapeutici l'immobilizzazione degli arti, l'applicazione di revulsivi cutanei, l'assunzione di alcolici, l'uso della digitale nei cardiopatici e la somministrazione di morfina a scopo antalgico. Era in linea di massima contrario al salasso, di moda a quell'epoca. Trendelenburg[17] fu il primo a praticare con successo la legatura della vena cava inferiore (già preconizzata dal Trousseau[10]), ma questo metodo venne reso popolare soltanto dopo il 1950 da Ochsner[22] un paziente del quale, famoso giocatore di golf, continuò a vincere tornei dopo l'intervento. Tuttavia, il contributo più importante dato da Trendelenburg fu la tecnica dell'embolectomia polmonare, intervento presentato al Congresso di Chirurgia tedesco ai primi del '900. Egli illustrò la tecnica operatoria su un cadavere e discusse il fatto che l'occlusione totale dell'arteria polmonare poteva essere tollerata *in vivo* per un periodo compreso fra 45 s e 2 min.

Ma fu soltanto nel 1931 che venne ideata la macchina cuore-polmoni. John H. Gibbon, citato da Eloesser[23], era ricercatore presso il Massachusetts General Hospital. Durante una lunga notte egli era di guardia al capezzale di una donna che stava morendo per un'EP. Mentre osservava la distensione venosa e registrava il polso irregolare e la pressione arteriosa, continuava a pensare che la paziente avrebbe potuto essere aiutata se si fosse trovato il modo di prelevare sangue dalle sue vene turgide e di immetterlo in un apparecchio in cui esso potesse assorbire ossigeno,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.190.152.38 Sun, 28 Apr 2024, 14:45:36

scaricare anidride carbonica per poi essere reintrodotto nel suo sistema cardiocircolatorio.

Nel 1937 Bardin[24] raccomandava nelle EP acute, oltre alla morfina e all'ossigeno, l'atropina e l'efedrina, mentre si dichiarava scettico nei confronti dell'embolectomia tradizionale. Perplessità largamente condivisa dal Neuhof[16] che, sulla scorta di un'adeguata esperienza autoptica, preferiva l'estrazione dei tromboemboli per suzione (previa incisione) dal ventricolo destro. Nello stesso periodo Leriche[18] praticava nelle EP massive l'infiltrazione bilaterale del ganglio stellato, ma in caso di insuccesso ricorreva ancora all'embolectomia secondo Trendelenburg. Tra il 1950 e il 1970 si assiste alla crescente diffusione in campo umano degli anticoagulanti e dei fibrinolitici per la terapia ed eventualmente per la profilassi dell'EP, capitolo talmente esteso e analizzato dalla letteratura recente da non poter essere considerato in questa sede.

Citiamo soltanto, a titolo di curiosità, la rassegna sulla terapia anticoagulante scritta nel 1952 da Seidler et al.[25]: "Sanguisughe ed irudina purificata sono state usate come primi tentativi per prevenire e curare le trombosi … La mortalità per complicanze polmonari delle trombosi venose è scesa dal 10 allo 0.5% con l'avvento della terapia eparinica … (si noti che queste affermazioni anticiparono di 8 anni il primo studio randomizzato sull'eparina nell'EP, effettuato da Barritt et al.[26]) … L'eparina è superiore in quanto l'effetto anticoagulante inizia appieno subito dopo l'iniezione. La rapida risoluzione del suo effetto permette di trattare con eparina senza controlli di laboratorio e a domicilio (?!) … Sfortunatamente l'eparina è costosa e deve essere iniettata".

Notiamo incidentalmente che a distanza di 50 anni l'eparina nelle sue diverse forme rappresenta ancora un cardine profilattico e terapeutico, che qualche dubbio sussiste tuttora sulla scelta tra eparina e fibrinolitici in certi casi di gravità "intermedia" oltre che sulla durata ottimale della profilassi secondaria dopo un episodio tromboembolico.

Come indicato da lavori e discussioni e come anticipato da Fleischner[27] "siamo ancora circondati da enigmi. Le porte sono spalancate ad ulteriori quesiti e ricerche … La storia continua con ciò che abbiamo provato ieri e ciò che osserveremo e faremo domani".

In futuro potremmo forse trovarci di fronte ad osservazioni come questa: "In un cardiologo di 100 anni che ritornava a casa da un congresso un sensore collocato nella vena iliaca sinistra ha rivelato un incremento del tasso del frammento protrombinico 1+2. Un controllo per l'identificazione di un'eventuale trombofilia, eseguito alla porta di imbarco all'inizio del viaggio, era risultato negativo. Un aumento dell'espressione locale dei recettori t-PA endoteliali mediante agopuntura ha ripristinato il normale equilibrio emocoagulativo … e il paziente ha potuto raggiungere Marte senza ulteriori problemi…" (Case Reports: New Trends in Managing Economy Class Syndrome. Eur Heart J, 2050).

Riassunto

La storia dell'embolia polmonare può essere ricostruita in modo attendibile limitatamente agli ultimi due secoli, ad iniziare con l'epoca napoleonica ad opera di Laennec. Le prime descrizioni morfologiche e cliniche sono reperibili nelle pubblicazioni di ricercatori e studiosi europei, in particolare francesi, tedeschi ed italiani, ma verso la fine dell'800 sono già enunciate nella trattatistica interpretazioni fisiopatologiche ed intuizioni emodinamiche. Si noti che gli stretti legami tra trombosi venose ed embolia polmonare, identificati già alla metà del XIX secolo, vennero sistematicamente riportati alla ribalta dopo la metà del secolo scorso nel contesto della "malattia tromboembolica venosa". Alla vigilia della seconda guerra mondiale l'elettrocardiografia e la radiologia diedero nuovo impulso alla diagnosi dell'embolia polmonare.

È degli ultimi decenni l'avvento della scintigrafia polmonare, dell'ecocardiografia, della tomografia computerizzata spirale che si sono andati progressivamente sostituendo alla "classica" angiografia polmonare, mentre le tecniche di risonanza magnetica nucleare ultrarapida sono ancora in attesa di giudizio. Nonostante lo sviluppo tecnologico, la diagnosi di embolia polmonare *intra vitam* rappresenta tuttora una sfida impegnativa per il clinico, in attesa di nuovi presidi diagnostici, dotati di maggior potere predittivo. Anche la terapia della malattia tromboembolica venosa, iniziata all'epoca di Trousseau con l'unguento mercuriale e con il salasso, dopo il salto di qualità segnato dall'intervento di Trendelenburg all'inizio del XX secolo, è approdata nell'immediato dopoguerra al trattamento anticoagulante e poi a quello fibrinolitico. Ma sulle specifiche indicazioni di queste due terapie farmacologiche, come sulla durata ottimale della profilassi secondaria dopo un episodio tromboembolico, non tutti i dubbi sembrano risolti.

Un futuro prossimo ci porterà forse nuove risposte a vecchi interrogativi? Quale caso di embolia polmonare avrà la possibilità di essere pubblicato sull'*Italian Heart Journal* nell'anno … 2050?

Parole chiave: Embolia polmonare; Infarto polmonare; Tromboembolia venosa.

Bibliografia

1. Luzzatto B. Embolia dell'arteria polmonale. Milano: Fratelli Richiedei Ed, 1880.
2. Laennec RHT. De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur. Vol I. Paris: Brosson et Chaudé, 1819.
3. Cruvelhier J, citato da Fleischner[27].
4. Hélie M. Inflammation de l'artère pulmonaire. Mort subite. Bull Soc Anat Paris 1837; 8: 254.
5. Paget J. On obstructions of the branches of the pulmonary artery. Med Chir Trans 1844; 27: 162.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.190.152.38 Sun, 28 Apr 2024, 14:45:36

6. von Virchow R. Weitere Untersuchungen ueber die Verstopfung der Lungenarterien und ihre Folge. Traube's Beitraege exp Path u Physiol. Berlin 1846; 2: 21.
7. von Rokitansky J. Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie. Wien: Springer, 1844.
8. Rouault de Lalande J, citato da Luzzatto[1].
9. Cohn B. Klinik der embolischen Gefaesskrankheiten, mit besonderer Ruecksicht auf die aerztliche Praxis. Berlin: Springer, 1860.
10. Trousseau A. Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Vol III. Paris: Baillière, 1868.
11. Tuckwell HW. Clinical report. St Bart Hosp Rep 1874; 10: 23.
12. Picot JJ. Leçons de clinique médicale. Paris: Masson, 1884.
13. Wharton LR, Pierson JW. Minor forms of pulmonary embolism after abdominal operation. JAMA 1922; 79: 1904-10.
14. Hampton AO, Castleman B. Correlation of post-mortem chest teleroetgenograms with autopsy findings. Pulmonary embolism and infarction. AJR Am J Roentgenol 1940; 43: 305-13.
15. White PD. The acute cor pulmonale. Ann Intern Med 1935; 9: 115-6.
16. Neuhof H. Venous thrombosis and pulmonary embolism. New York, NY: Grune & Stratton, 1948.
17. Trendelenburg F. Ueber die operative Behandlung der Embolie der Lungenarterie. Verh Dtsch Ges Chir 1900; 37: 89-98.
18. Lériche R. Les embolie de l'artère pulmonaire et des artères des membres. Paris: Masson, 1947.
19. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge: Harvard University Press, 1970.
20. Weinberg SL. President's page: pulmonary embolism-diagnosis on a tombstone. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 328-30.
21. Even P. Histoire naturelle de l'embolie pulmonaire. In: Duroux P, Even P, Kieny R, et al, eds. La maladie thromboembolique. Paris: Expansion Scientifique Française, 1984: 33-8.
22. Ochsner A. Indications for and results of inferior vena cava ligation for thromboembolic disease. Postgrad Med 1960; 27: 193-6.
23. Eloesser L. Milestones in chest surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1970; 60: 162-7.
24. Bardin P. L'embolie pulmonaire. Paris: Masson, 1937.
25. Seidler M, Zajac F. Przeglad Lekarski (medical review). Krakow 1952; 9: 259-65.
26. Barritt DW, Jordan SD, Brist MB. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet 1960; 18: 1309-12.
27. Fleischner FG. Dedication Address: the development of present concepts of pulmonary embolic disease. In: Sasahara AA, Stein M, eds. Pulmonary embolic disease. Orlando, FL: Grune & Stratton, 1965: 2-12.