

Emostasi: le ricerche di tre medici italiani dell'Ottocento

G. Dall'Olio

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

Riassunto

Viene esaminato il contributo di tre medici italiani dell'Ottocento all'evoluzione delle conoscenze sull'emostasi.

Olinto Grandesso-Silvestri, chirurgo, per contrastare l'emorragia, ed in particolare le massicce perdite di sangue durante importanti interventi chirurgici come l'amputazione di arti, utilizza fin dal 1853, la legatura dell'arto con lacci di gomma elastica per comprimere i tessuti e interrompere la circolazione. Sarà considerato l'ideatore della legatura elastica in chirurgia.

Paolo Mantegazza nel 1869 propone una teoria che vede la coagulazione del sangue strettamente connessa con i globuli bianchi. Sono proprio queste cellule che in determinate condizioni producono una sostanza, la fibrina, che forma il coagulo.

Sarà Giulio Bizzozzero nel 1882, con la corretta identificazione delle piastrine, a dimostrare il loro ruolo nella trombosi e nei processi di coagulazione chiarendo ancor più l'origine di questi eventi.

Summary

Haemostasis: the researches of three Italian physicians in the XIXth century

In these paper is reported the contribution to the knowledge on haemostasis of three Italian physicians of the XIXth century.

In order to reduce bleeding during surgical procedures, especially the massive haemorrhage in case of limbs amputation, in 1853 the surgeon Olinto Grandesso-Silvestri suggested the ligature of limbs with elastic rubber cords to block blood circulation. He was regarded as the inventor of the elastic rubber ligature in surgery.

Paolo Mantegazza in 1869 proposed a blood coagulation theory closely related to white blood cells. In peculiar conditions, these cells produce a substance, the fibrin, forming the blood clot.

In 1882, Giulio Bizzozzero discovered the platelets and carefully described their important function in thrombosis and blood coagulation.

Key-words: Historical article, Biography, Blood platelets/physiology, Hematology/history, Haemastasis, Fibrinogen, Bleeding, Elastic band.

A metà dell'Ottocento l'emostasi viene intesa come l'arresto dell'emorragia, dovuta a ferite o a interventi chirurgici, ottenuto con mezzi fisici che provocano l'occlusione delle vene e delle arterie lesionate.

Negli anni successivi, gli studi sono rivolti ad investigare la serie di processi naturali di coagulazione che si attivano nell'organismo animale per riparare il vaso lesionato formando il coagulo. Questo porterà a nuove fondamentali conoscenze sull'emostasi, sui fattori che la regolano, sulle malattie che ne alterano il processo e alla messa a punto di test di laboratorio per lo studio della coagulazione.

Olinto Grandesso Silvestri (1822-1881): "Uso della gomma elastica nelle legature chirurgiche" (1862)

Il medico veneziano Moisè Giuseppe Levi nel "Di-

zionario delle Scienze Mediche" del 1855 (Fig. 1) definisce *emostasi (emostasia)* come la "*stasi o ristagnamento del sangue cagionato dalla plethora*", o anche "*l'operazione che à per iscopo di fermare lo scorrimento del sangue*"¹.

Le emorragie sono viste dai medici dell'epoca come un evento spesso fatale, sia quelle "*che avvengono all'interno e sono di pertinenza medica, che le altre che effettuansi all'esterno, di cui si occupa la chirurgia*"¹. L'emorragia interna desta preoccupazioni e timore essendo all'epoca "*la meno perfettamente conosciuta, non che vincibile men certamente*"¹, ma poco si può fare poiché non sono disponibili valide terapie per combatterla.

Più contingente e importante è invece il grande problema dei chirurghi, soprattutto quelli militari, di contenere le fatali perdite di sangue per ferite o durante i frequentissimi interventi di amputazioni di arti. L'emostasi è considerata un atto essenziale in tali procedure,

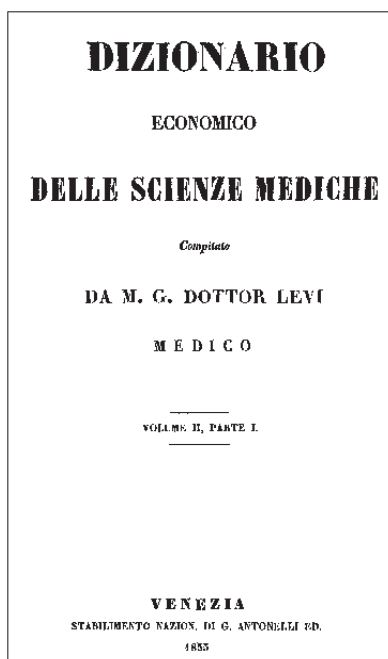


Figura 1. Dizionario delle Scienze Mediche (1855)¹.

*“quelli che videro i loro simili perdere sangue rapidamente per ferite esterne saranno fortemente colpiti dalla grande importanza di un fluido la cui sottrazione dal corpo (...) allorchè eccede certa quantità produce ancora la perdita della vita”*¹. Antichi metodi e strumenti per l'emostasi ed il modo di utilizzarli rappresentano l'eredità di vecchi e famosi chirurghi²: *“lo schiacciamento e la compressione delle arterie, il riversamento, la torsione, i refrigeranti, gli assorbenti, gli escarotici”*, il *“cauterio attuale”* antica pratica con la quale i chirurghi *“preoccupati dal timore dell'emorragia, separavano i membri con un coltello arrossato al fuoco, o per lo meno cauterizzavano la superficie sanguinante che è anche ai nostri giorni uno dei rimedi più efficaci nell'occasione”*¹. Il metodo ritenuto più efficace per arrestare o prevenire l'emorragia in operazioni chirurgiche è però all'epoca la legatura a monte della zona operatoria con vari tipi di lacci.

Il chirurgo vicentino Olinto Grandesso-Silvestri pensa ad un tipo di legatura con lacci di gomma elastica di vario diametro i quali esercitano intorno all'arto una forza di compressione costante anziché l'azione intermittente dei meccanismi chirurgici di legatura con lacci inestensibili regolati dal chirurgo stesso. *“È un errore di meccanica, quando dalle forze si può ottenere un'azione di lavoro continuo, quello di usare di un'azione interrotta”*³.

Grandesso-Silvestri (Fig. 2) ha conseguito la *“laurea medico-chirurgica”* nel 1846 all'Università di Padova dove rimane in qualità di assistente di anatomia umana e fisiologia. Allo scoppio dei moti rivoluzionari del 1848 combatte gli austriaci a Vicenza e dopo la capitolazione della città ripara in Toscana. Rientra l'anno successivo e per qualche tempo è assistente di chirurgia all'ospedale ma si occupa anche di indagare sulle cause e gli effetti del colera che infierisce a Vicenza.



Figura 2. Olinto Grandesso-Silvestri (1822-1881).

Successivamente, si trasferisce a Trawnik quale medico personale del governatore della Bosnia alla cui morte, un anno più tardi, rientra nella città berica per dedicarsi definitivamente alla chirurgia^{4,5}.

I suoi primi esperimenti sulla legatura con gomma elastica, che utilizza sia *“per tagliare, o per dire più esatto, per scindere i tessuti”*⁵ sia per prevenire le emorragie negli interventi chirurgici, risalgono al 1853 ma pubblica i risultati sulla *“Gazzetta Medica Italiana delle provincie Venete”* nel 1862.

È l'applicazione della gomma elastica *“per comprimere i tessuti allo scopo di intercettare la circolazione degli umori tutti e specialmente del sangue nelle grandi operazioni chirurgiche (strettojo elastico)”*³ che trova i maggiori consensi fra i chirurghi dell'epoca (Fig. 3).

“In questi ultimi tempi la chirurgia si è arricchita di una nuova conquista, la legatura elastica, che Grandesso-Silvestri ha proposta per primo (...)” ritenuta molto vantaggiosa *“perché presenta la propria utilità sovra un campo più esteso, l'emostasia in generale e l'emostasia preventiva in particolare”*⁶.

Numerosi i casi presentati nelle riviste scientifiche dell'epoca *“nei quali la legatura elastica allo scopo di prevenire l'emorragia si mostrò evidente”*: nell'amputazione di un pie-

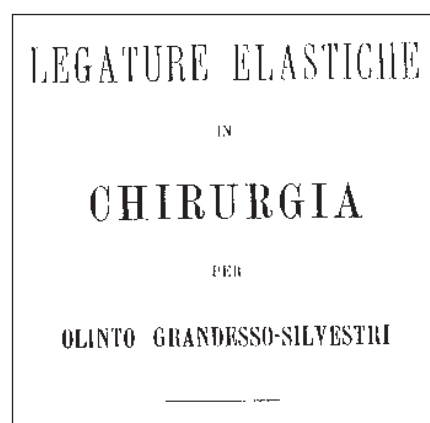


Figura 3. Legature elastiche in chirurgia (1875)³.

de “si saranno perduti due o tre cucchiaini di sangue venoso, le arterie non ne diedero goccia; nell’amputazione sotto il ginocchio “due cucchiaini di sangue costituirono tutta la perdita durante l’atto operativo(...)”⁶.

Il laccio elastico, come mezzo preventivo contro l’emorragia (Fig. 4), si dimostra molto utile: “quando è di grande aiuto l’aver il campo dell’operazione non irrorato da sangue (...); qualora in seguito ad un atto operativo si può prevenire una emorragia esagerata (...); perché permette di intraprendere certe operazioni urgenti senza bisogno di numerosi assistenti (...).

La legatura elastica è chiamata a prestare utili servizi nella pratica privata, ed utilissima nei campi di battaglia dove le emorragie segnano un sì gran numero di vittime e dove la copia dei soccorsi è quasi sempre inferiore al bisogno”⁶.

Nascerà anche una diatriba sulla priorità della “scoperta” del Grandesso-Silvestri.

Due illustri chirurghi, il tedesco Johannes Friedrich August von Esmach (1823-1908) e l’austriaco Leopold Ritter von Dittel (1815-1898) usano in chirurgia la legatura elastica e pubblicano le loro esperienze senza citare l’opera del chirurgo italiano tanto da venire da alcuni citati come gli inventori di questa tecnica. Nel 1873 Tito Vanzetti (1809-1888), cattedratico di Clinica chirurgia a Padova, rivendica la priorità del chirurgo vicentino.

Dittel risponde da Vienna: “Dopo di aver letto le due memorie originali, da Lei inviatemi colla sua nota, pubblicate dal sig. dott. Grandesso Silvestri nel 1862 e 1871, non mi resta alcun dubbio che nella storia della legatura elastica la priorità spetti al dott. Grandesso Silvestri (...)”³.

Analogamente Esmach da Kiel: “Ella sarà senza dubbio convinto che io non avrei ommesso di far menzione del merito del sig. dott. Grandesso Silvestri (...) se io avessi potuto penetrare che il medesimo dottore impiegasse già prima di me lo ‘strettojo elastico’ per la compressione dei vasi (...) Dopo i documenti da lei speditimi, non esito un istante ad attribuire al sig. Grandesso Silvestri la priorità (...)”³.

La controversia, almeno in apparenza, viene quindi risolta con grande signorilità.

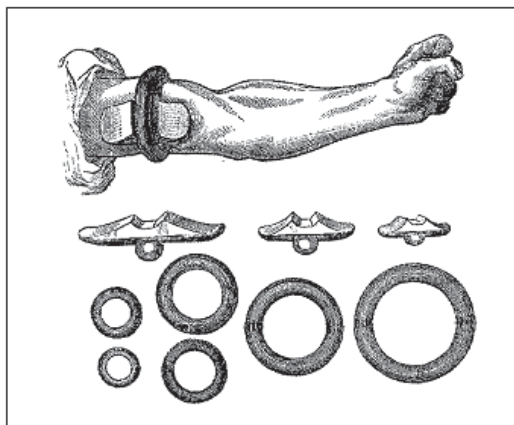


Figura 4. Legatura elastica modificata da Browne (Lancet, 1876).



Figura 5. Paolo Mantegazza (1831-1910).

Paolo Mantegazza (1831-1910): “Ricerche sperimentali sull’origine della fibrina e sulla causa della coagulazione del sangue” (1871)

Paolo Mantegazza si laurea in medicina a Pavia nel 1854 e subito intraprende lunghi viaggi in Europa e in America latina dove, per tre anni, esercita la medicina pratica (Fig. 5).

Nel 1858 torna in Italia e ricopre la cattedra di Patologia Generale all’Università di Pavia dove istituisce, nel 1861, il primo laboratorio di patologia sperimentale. Alla sua scuola si formano studiosi, come Giulio Bizzozzero, che acquisiranno notevole fama. All’attività di patologo, affianca quella di igienista contribuendo all’educazione sanitaria della popolazione con numerose opere divulgative e con gli “Almanacchi d’Igiene” che, pubblicati per 40 anni, ebbero notevole diffusione.

Nel 1870 viene chiamato a Firenze ad occupare la cattedra di Antropologia alla quale dà una rigorosa impronta scientifica.

Si dedica anche alla politica, è deputato al parlamento e nel 1876 senatore del regno.

È noto in Medicina di laboratorio per il suo “globulimetro” per la misura dell’emoglobina del sangue⁷.

Mantegazza, durante il periodo in cui dirige il laboratorio di patologia sperimentale, effettua, sulla genesi della fibrina nell’organismo vivente, interessanti ricerche che pubblica nel 1867. In un successivo lavoro presenta una sua teoria con la quale pensa di poter spiegare la coagulazione del sangue. “Ho adoperato la parola ‘teorica’, e non vi ho detto d’un fiato che credo di aver scoperto la vera causa della coagulazione del sangue, perché in un campo tanto oscuro, un punto di interrogazione, più che modestia, parmi un dovere di coscienza scientifica. Con questa comunicazione preventiva intendo assicurarmi il primato della scoperta o dell’errore, e chiamare i lumi della critica sulla mia teorica; mentre vado a raccogliere i materiali per un lavoro di lunga lena”⁸. Secondo Mantegazza, nessuna delle ipotesi sulla coa-

gulazione del sangue fino ad allora proposte regge ad una rigorosa analisi scientifica. Anche nelle esperienze sulla coagulazione del fisiologo russo Hermann Adolf Alexander Schmidt (1831-1894), che lo portano a ritenere la fibrina una combinazione di due “albuminoidi” il “fibrinogeno” e la “sostanza fibrinoplastica”, restano da spiegare “perché questi corpi, liquidi nel sangue circolante, si combinino poi nel cadavere o in alcune condizioni particolari della vita”⁸. Schmidt aveva ipotizzato che il processo coagulativo fosse opera di un fermento specifico (enzima), che si forma nei globuli bianchi, nella linfa, nel pus, e che agisce, in opportune condizioni, sulla fibrinoplastica e sul fibrinogeno che ne costituiscono il substrato. All'interno del corpo non può avvenire la coagulazione perché manca il fermento che si sviluppa ed agisce sul substrato solo quando il sangue esce dai vasi^{9,10}.

Nella sua teoria Mantegazza attribuisce la coagulazione del sangue ad una “irritazione dei globuli bianchi”, i quali a contatto con corpi estranei o di tessuti infiammati “mandano fuori una sostanza che è la fibrina, o, per dirlo più esattamente, un albuminoide, che è poi la sorgente della fibrina o del coagulo fibrinoso. (...) Per me la fibrina non è un principio immediato e fisiologico del corpo animale, ma è sempre il risultato d'un turbamento patologico o della morte; è un prodotto di quei piccoli organismi che si chiamano leucociti, corpuscoli semoventi (...)”^{11,12}.

Fa notare come alcuni fatti di fisiologia e patologia, che balzano subito all'occhio dell'osservatore, siano sufficienti a vedere la vera causa della coagulazione del sangue senza bisogno di ricorrere ad esperimenti:

- i globuli rossi non prendono parte alla formazione della fibrina dal momento che coagulano la linfa e gli essudati sierosi che non contengono globuli rossi;
- tutti i liquidi che coagulano contengono globuli bianchi.

“Nelle infiammazioni, dovunque vedo accorrere grandi masse di globuli bianchi, vedo formarsi pseudomembrane, coaguli fibrinosi, ecc. In sei analisi di sangue leucemico trovo cinque volte aumentata la fibrina (...). Non ho potuto trovare un coagulo sanguigno senza vedervi grande quantità di globuli bianchi”⁸.

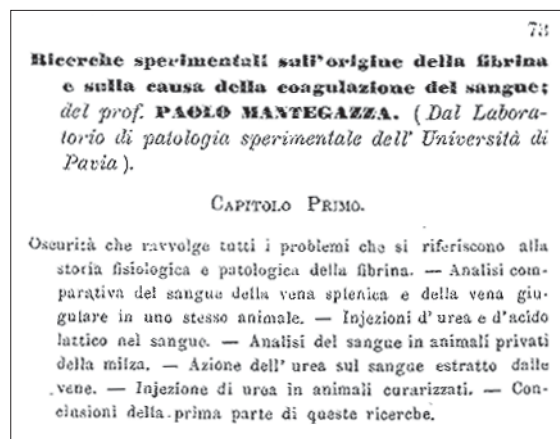


Figura 6. Il lavoro di Paolo Mantegazza sulla coagulazione del sangue (1871)¹¹.



Figura 7. Giulio Bizzozero (1846-1901).

“Se è vero che la fibrina è un prodotto patologico della vita dei leucociti, io potrò obbligare la fibrina a formarsi dove io voglio, purchè si trovi il mezzo di pescare i globuli bianchi o di attrarli in un luogo più che in altro”¹¹. Nell'animale vivente si può quindi produrre un coagulo in tutti quei punti in cui si riesce ad accumulare globuli bianchi.

Per dimostrare che la coagulazione del sangue è strettamente legata, anzi — ribadisce Mantegazza — necessariamente connessa ai globuli bianchi, istituisce una lunga serie di osservazioni ed esperimenti sugli animali (Fig. 6):

- fa passare attraverso grossi tronchi vascolari dei fili con la superficie più o meno scabra, quanto più i fili sono rugosi tanto più rapidamente e abbondantemente vengono circondati da leucociti in grandi ammassi di granuli;
- alterando la tonaca di una vena, cauterizzando le pareti, dopo pochi minuti il tratto deteriorato è coperto da un coagulo di globuli bianchi^{10,11}.

Questi risultati “ai miei occhi sembrano la più sicura conferma della mia teoria”¹¹.

Conclude la sua memoria del 1871 rafforzando il concetto che nel corpo di un animale vivo, come nel sangue estratto dai vasi e negli essudati infiammatori, la coagulazione “è un fatto della vita dei leucociti, di questi elementi conosciuti da poco e che pur pigliano tanta parte nei fenomeni biologici normali e patologici (...)”.

Oserei dire che la vera causa della coagulazione del sangue è scoperta e non rimane che illustrarne i più minuti particolari”¹¹.

Giulio Bizzozero (1846-1901): “Di un nuovo elemento morfologico del sangue dei mammiferi e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione” (1882)

Giulio Bizzozero (Fig. 7) studia medicina a Pavia dove frequenta il laboratorio di fisiologia sperimentale, diretto dal suo fondatore, l'illustre istologo e fisiologo Eusebio Oehl (1827-1903), e quindi il laboratorio di

Patologia generale del Mantegazza.

Nel 1866 si laurea a pieni voti, ha solo vent'anni ma è già autore di alcuni interessanti lavori di anatomia microscopica e istologia normale e patologica.

L'anno successivo, su sollecitazione del Mantegazza, nonostante lo scetticismo delle autorità accademiche per la sua giovane età, gli viene assegnato l'incarico di Patologia generale e la direzione del laboratorio di patologia a Pavia.

Nel 1873, ventisettenne, comincia la sua attività di cattedratico di Patologia generale a Torino dove istituisce un laboratorio frequentato da giovani promesse della medicina italiana: il patologo polmonare Carlo Forlanini (1847-1918), il chirurgo Edoardo Bassini (1844-1924), il clinico medico Camillo Bozzolo (1845-1920) ed altri ancora. Fonda l' *"Archivio italiano per le scienze mediche"*, un periodico scientifico che avrà successo anche all'estero. A 39 anni viene eletto rettore dell'Ateneo Torinese, nel 1888 membro della prestigiosa Accademia delle Scienze di Berlino e nel 1890 senatore del Regno⁷.

Fra i numerosi lavori di Bizzozzero uno interessa da vicino la Medicina di Laboratorio, l'ideazione di uno strumento per il dosaggio dell'emoglobina (*"cromo-citometro"*, 1879), mentre la sua memoria fondamentale riguarda la scoperta delle piastrine e la loro importanza nella trombosi e nella coagulazione, pubblicata negli *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicine* nel 1882.

Le piastrine, già notate dall'ematologo francese George Hayem (1841-1933) nel 1878 e denominate *"ematoblasti"* perché ritenute progenitrici dei globuli rossi, sono osservate da Bizzozzero nel sangue circolante nei vasi del mesenterio delle cavie e dei conigli utilizzando l'obiettivo ad immersione.

*"Esaminando con un obiettivo ad immersione il contenuto di questi vasi (siano essi vene o capillari) si giunge a questo sorprendente risultato, che veramente a lato dei globuli rossi e dei bianchi circola un terzo elemento morfologico. Esso è rappresentato da piastrine pallidissime, a forma di disco a superficie parallele o, più di rado, di lente, ovali o rotonde; di diametro uguale ad un terzo od alla metà di quello dei globuli rossi (...). Queste piastrine si possono riconoscere anche nel sangue appena estratto, se però il preparato si fa e si assoggetta rapidamente all'esame (...). La rapida alterazione delle piastrine può venire ritardata od impedita mescolando il sangue appena estratto con diversi liquidi. Quello di cui io mi servo di solito per la dimostrazione delle piastrine è una soluzione di cloruro sodico 0,75% colorata con violetto di metile"*¹⁰.

Dichiara di non essere stato lo "scopritore" delle piastrine ma di averle chiaramente individuate come nuovo elemento del sangue e soprattutto di aver dimostrato il loro ruolo e quello della parete dei vasi sanguigni nei processi di trombosi e di coagulazione¹³.

Le parole di Bizzozzero nell'affrontare l'argomento piastrine in relazione alla trombosi e alla coagulazione sono così riassunte nella *"Gazzetta degli Ospitali"* del 1882: *"per l'avvenire, nello studio delle funzioni e delle alterazioni del*

*sangue si dovrà sempre tener calcolo di questo nuovo elemento morfologico che vi è costante e copioso. L'importanza delle piastrine sanguigne mi venne già fin d'ora dimostrata sia dal loro aumento in molti stati morbosi (per es. negli animali salassati), sia da quanto osservai nella produzione dei trombi e nella coagulazione del sangue"*¹⁴ (Fig. 8). Ricorda le teorie e gli studi di Schmidt e di Mantegazza che nella coagulazione vedevano coinvolti in maniera diversa i globuli bianchi e comunica come in base ai suoi esperimenti questa funzione sia da attribuire alle piastrine. Riconosce l'acume dei due ricercatori nell'aver comunque individuato nella coagulazione l'intervento di un elemento morfologico del sangue, nell'aver escluso i globuli rossi e quindi non restava loro che *"i globuli bianchi a cui ricorrere"*¹⁴.

"Riguardo al trombo, le piastrine costituiscono la parte maggiore del trombo bianco dei mammiferi, esse danno origine, cioè, a quella copiosa sostanza granulare che sta fra i leucociti e che finora credevasi prodotta dalla disgregazione di questi o dalla precipitazione di fibrina.

*Riguardo alla coagulazione, probabilmente le piastrine vi hanno quella parte che Mantegazza e A. Schmidt assegnano ai leucociti"*¹⁴.

Riporta nel suo lavoro¹⁰ i risultati dei numerosissimi e rigorosi esperimenti ripetuti anche centinaia di volte per dimostrare le sue teorie:

- in una soluzione che non conserva le piastrine (cloruro di sodio) il sangue coagula dopo mezz'ora mentre in una soluzione colorata con violetto di metile che le conserva non trova il coagulo neppure dopo 24 ore, quindi si ritarda o si impedisce la coagulazione ritardando o impedendo la degenerazione delle piastrine mentre nel caso contrario la si favorisce;
- chiudendo in due punti un vaso sanguigno di un ani-



Figura 8. Piccola arteria del mesenterio di cavia con due piccoli trombi parietali. Nel più grosso si vede un globulo bianco fra le piastrine (Giulio Bizzozzero, 1882)¹⁴.

male vivente, il sangue racchiuso rimane liquido per lungo tempo perché le piastrine rimangono intatte, nel sangue estratto e sottratto quindi all'influenza delle pareti vasali esse degenerano in meno di un minuto favorendo la coagulazione.

Da queste ed altre verifiche atte a persuadere qualsiasi oppositore arriva alle deduzioni conclusive:

- al momento della coagulazione non hanno luogo alterazioni percettibili dei leucociti mentre se ne hanno di notevoli nelle piastrine;
- la fibrina precipita dove si raccolgono le piastrine;
- la coagulazione viene favorita dalla degenerazione delle piastrine mentre viene ritardata o impedita mantenendole inalterate.

Bizzozzero, alla fine di questa parte del suo lavoro, può con sicurezza sostenere: *“Mi par dunque che la conclusione delle mie ricerche non possa essere altro che questa: che la parte principale nella coagulazione del sangue spetta non ai globuli bianchi ma alle piastrine”*¹⁰.

Conclusione

Dagli scritti di tre medici ricercatori italiani, si è potuto vedere come veniva affrontato il problema dell'emostasi nella seconda metà dell'Ottocento.

Grandesso-Silvestri, chirurgo vicentino, poco noto o addirittura sconosciuto, tratta il problema dal punto di vista prettamente pratico, come richiesto dalla sua professione, guadagnandosi la priorità dell'introduzione della legatura elastica in chirurgia quale mezzo meccanico per arrestare e prevenire le emorragie. Più accademico, proprio dei ricercatori universitari, il metodo di indagine dei meccanismi naturali della coagulazione di Paolo Mantegazza e Giulio Bizzozzero.

La teoria di Mantegazza, anche se in seguito si rivelerà non del tutto corretta, ma che per le conoscenze dell'epoca sugli elementi figurati del sangue poteva vantare un solido fondamento scientifico, ha contribuito al progredire degli studi in questo campo ancora tutto da esplorare aprendo una nuova via per la spiegazione del modo di formarsi dei *“trombi bianchi”*.

Diverso il discorso su Bizzozzero, scienziato di altissimo livello, che con i suoi esperimenti e felici intuizioni ha potuto avanzare teorie inoppugnabili sulla trombo-

si e sulla coagulazione subito riconosciute da tutto il mondo scientifico.

La strada dell'emostasi e della coagulazione è stata tracciata anche da questi studiosi italiani e sarà, negli anni successivi, percorsa da tanti illustri scienziati di tutto il mondo che, come Bizzozzero, lasceranno una indelebile impronta nel progresso della Medicina.

Bibliografia

1. Levi MG. Dizionario economico delle Scienze Mediche. (vol 2) Venezia: Antonelli; 1855.
2. Rispoli G, Rispoli C. Storia dell'emostasi in chirurgia. Med Secoli 2005; 17:811-21.
3. Grandesso-Silvestri O. Legature elastiche in chirurgia. Padova: Prosperino; 1875.
4. Anonimo. Grandesso Silvestri Olinio. Annali Universali di Medicina e Chirurgia 1881; 257:571-4.
5. Gerosa G. Una rivendicazione della chirurgia italiana. Olinio Grandesso Silvestri. Gazzetta medica Lombarda 1934; 93:3-6.
6. Fiorani L. Sulla legatura elastica in chirurgia. Annali Universali di Medicina e Chirurgia 1875; 231:292-7.
7. Dall'Olio G. Personaggi della Chimica Clinica Italiana dell'Ottocento. Genova: Medical Systems; 2004.
8. Mantegazza P. Sulla causa della coagulazione del sangue e di altri liquidi fibrinosi. Annali di chimica applicata alla medicina 1869; 49:26-32.
9. Esperienze sulla coagulazione della fibrina di Schmidt (Recensione). Annali di chimica applicata alla medicina 1877; 65:287-9.
10. Bizzozzero G. Di un nuovo elemento morfologico del sangue e della sua importanza nella trombosi. Milano: Vallardi; 1883.
11. Mantegazza P. Ricerche sperimentali sull'origine della fibrina e sulla causa della coagulazione del sangue. Annali Universali di Medicina 1871; 80:73-159.
12. Origine della fibrina e causa della coagulazione del sangue del prof. Paolo Mantegazza (Recensione). Annali di chimica applicata alla medicina 1871; 53:98-9.
13. Maggi GC. Quando era ancora possibile fare “scoperte di base” in medicina: il caso delle piastrine. Cardiology Science 2004; 2: 277-80.
14. Di un nuovo elemento morfologico del sangue e della sua importanza nella Trombosi. Del prof. Giulio Bozzozero (riassunto di una comunicazione all'accademia di Torino 8 dic. 1881). Gazzetta degli Ospitali 1882; 1:3-4.