

## Valutazione semeiotica-biofisica del peptide B-natriuretico nelle cardiopatie.

Come noto al lettore, anche il sistema biologico rappresentato dai vasi coronarici, macro- e micro-scopici, svolge fisiologicamente una funzione caratterizzata dall'interazione complessa di molteplici meccanismi di controllo che rendono queste strutture capaci di adattarsi alle esigenze ed ai cambiamenti imprevedibili della vita di ogni giorno (1-4). Pertanto, fisiologicamente anche il circolo coronarico, sia macro- che micro-vasale, mostra il caratteristico comportamento caotico-deterministico dei sistemi biologici

Ne consegue che, per quanto riguarda il comportamento dei vasi sanguigni – *vasa publica* e *vasa privata* secondo Ratschow – l'indagine deve tener conto che si tratta di una dinamica non-lineare, dove fisiologicamente l'*in-put* e l'*out-put* non sono proporzionali direttamente.

Detto altrimenti, il sistema biologico macro- e micro-vasale mostra il tipico comportamento caotico-deterministico dei tessuti sani, il cui grado di complessità progressivamente si riduce col progredire del processo morboso, nel nostro caso a carico delle coronarie, e/o dell'età, durante il cui decorso la dimensione frattalica (fD.) del sistema si va gradatamente riducendo (NN = fD. 3,81) (V. sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia> e sito citato nella lettera).

Con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica** lo studio della dimensione frattalica del caos deterministico *coronarico* offre al medico una originale possibilità di riconoscere, indagare, analizzare e “quantizzare” il danno strutturale e funzionale di questi vasi sanguigni, ovviamente ricorrendo in seguito, tempestivamente e razionalmente, alla corroborazione della semeiotica sofisticata, in pazienti “razionalmente” selezionati.

Da tempo è ben noto che i coronaropatici possono restare per lungo tempo del tutto asintomatici, cioè non presentare segni clinici di malattia, e che alterazioni elettrocardiografiche, tipiche dell'ischemia, possono essere indotte dall'esercizio fisico o da stress test, come stretch-ischemia (= dal punto di vista semeiotico-biofisico: la pressione digitale “intensa” applicata sopra l'arteria femorale all'inguine) nella completa assenza della fenomenologia clinica tipica dell'angina pectoris.

Ne consegue che l'ischemia “silente” rappresenta una importante e subdola caratteristica della cardiopatia coronarica. La sua prevalenza non è nota, ovviamente, sebbene oltre un quarto di infarti del miocardio non sono diagnosticati e la metà di essi non è accompagnato da fenomenologia clinica.

Da queste semplici considerazioni, riferite brevemente perchè note ai medici, emerge la necessità di una semeiotica fisica che consenta la tempestiva e razionale selezione dei pazienti, magari asintomatici, da sottoporre rapidamente alle indagini strumentali, sofisticate, a volte cruente, certamente costose (1, 2).

In realtà, nella totale assenza di fenomenologia clinica, i primissimi stadi della cardiopatia ischemica (CAD) generalmente insorgono nei primi due decenni di vita, in modo analogo a quanto generalmente ammesso per le altre localizzazioni dell'arteriosclerosi, come ci consente di affermare un nostro precedente studio, durato decenni, i cui dati sono stati riferiti in precedenti lavori (V. sito citato: “Costituzione Arteriosclerotica” e “Teoria Microcircolatoria dell'Arteriosclerosi”) (3, 4, 5).

Come noi sosteniamo da tempo, le iniziali lesioni arteriosclerotiche coincidono con modificazioni anatomo-funzionali microcircolatorie che colpiscono specialmente le strutture microvasali che svolgono un ruolo primario nell'attuazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM), inclusa quella dei vasi avventiziali, i *vasa vaorum*.

Nell'aterogenesi, un ruolo di primo piano è svolto notoriamente dall'alterato modo di essere e di funzionare dei Dispositivi Endoarteriolarici di Blocco (DEB), ubiquitari e passibili di valutazione clinica, semeiotico-biofisica (V. sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>), come ci permette di affermare la nostra ricerca clinica, sopra ricordata.

Per comprendere l'argomento oggetto della lettera pubblicata sul NEJM e per poterne valutare nella pratica il suo valore, è indispensabile la conoscenza della percussione ascoltata dei reni.

### **Percussione ascoltata dei reni ed ureteri**

La percussione ascoltata (P. Asc.) dei reni e degli ureteri può essere attuata in due differenti modi: per via posteriore, consigliabile a chi non possiede ancora sufficiente esperienza, e per via anteriore, molto più pratica, da noi adottata.

La prima modalità, infatti, particolarmente utile nella sua “variante” per valutare la vasomozione ed il volume renali, può servire per reperire i punti dell'addome, su cui collocare successivamente il tamburo del fonendoscopio (tf), onde eseguire la P. Asc. per via anteriore (Fig. 1).

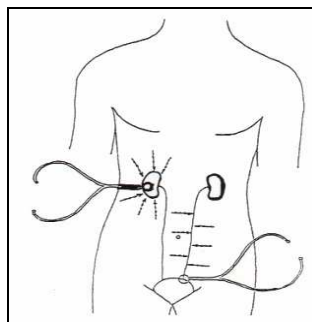


Fig. 1

*La figura indica la corretta posizione del tf e le linee lungo le quali applicare la percussione, come sempre direttamente e dolcemente, per eseguire la P. Asc. dei reni ed ureteri per via anteriore.*

#### **A) P. Asc. dei reni e degli ureteri per via posteriore. Una interessante “variante”.**

Posto il tf sopra l'angolo costo-vertebrale ds. e, rispettivamente, sn., in pratica sopra la loggia renale, di un individuo supino e psico-fisicamente rilassato, il medico applica la percussione, diretta e *dolce*, sopra la cute dell'addome lungo linee radiali e centripete, con il dito medio leggermente flesso a modo di martelletto, procedendo dall'alto (sotto l'emiarcata costale), poi, dalla linea alba ed infine dal basso verso la proiezione cutanea “anteriore” del tf. (Fig. 1).

Quando la percussione cade direttamente sopra la proiezione cutanea del rene, il suono è percepito nettamente modificato: prima chiaro, timpanico, lontano e debole, quando le onde sonore attraversano i visceri gastro-intestinali; successivamente il suono percussorio diventa intenso, ipofonetico, “come se nascesse vicino all'orecchio di chi ascolta”, allorchè le onde sonore, perpendicolari alla superficie addominale, incontrano il rene se l'intensità della percussione è “lieve”, cioè applicata ad arte (Fig. 2).

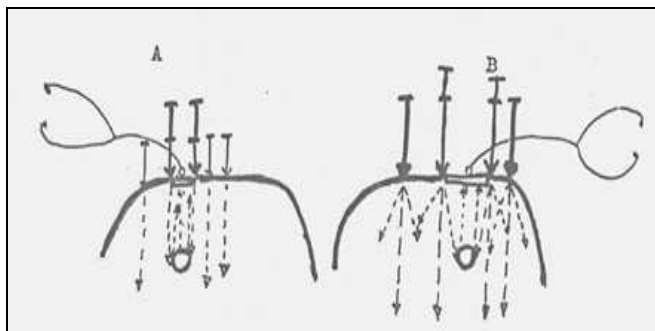


Fig. 2

*La figura illustra chiaramente l'importanza dell'intensità della percussione per evitare l'insorgenza di onde non-perpendicolari a causa della rifrazione, provocando una abnorme valutazione delle dimensioni delle strutture valutate: nel presente caso l'aorta addominale.*

*A: percussione lieve, applicata ad arte.*

*B: percussione intensa, non correttamente impiegata.*

Interessante, utile e, quindi, consigliabile è la “variante” della P.Asc. del rene per via posteriore, applicando la stessa metodica appena descritta, ma col paziente seduto sopra il lettino con le gambe penzoloni e percuotendo la regione della loggia renale, come efficacemente descritto anche in manuali antichi, ma di grande valore ed attualità per il medico (1, 7, 8, 9).

Per questo motivo, durante il comune esame obiettivo, è consigliabile completare la P.Asc. del torace per via posteriore con quella dei reni e della milza, rispettivamente, col tf collocato subito sopra l'emiarcata costale sn., lungo la linea ascellare posteriore.

Questa applicazione, a parere di chi scrive, dovrebbe far parte del comune esame obiettivo per la ricchezza di informazioni fornite.

B) P.Asc. dei reni e degli ureteri per via anteriore.

Col tf collocato sopra il fianco (= parte esterna dei quadranti addominali) ds. e poi, sn. oppure utilizzando i punti di repere ottenuti come descritto in A), si percuote secondo le ormai note modalità, cioè direttamente sulla cute, con *estrema dolcezza*, seguendo le linee indicate nella Fig. 1. Come dimostra la delimitazione renale per via posteriore, il tf risulta collocato sopra la proiezione cutanea del bacinetto renale omolaterale.

La via anteriore è indispensabile per la successiva esecuzione della P.Asc. degli ureteri, non indispensabile per la comprensione dell'argomento trattato, ma riferita nell'interesse del lettore perchè assai ricca di informazioni al letto del malato.

Per la precisa definizione del decorso degli ureteri, col tf collocato come descritto sopra, si percuote *delicatamente* e direttamente la cute addominale col dito medio leggermente flessa a modo di martelletto, a partire dalla linea alba verso l'esterno, e viceversa, sopra linee orizzontali e parallele. Il suono percussorio debole e timpanico dei visceri intestinali si modifica in modo netto, diventando ipofoneticico e intenso, come ormai noto, dando la sensazione di “nascere vicino all'orecchio di chi ascolta”, quando la percussione è applicata direttamente sopra la proiezione cutanea ureterale.

È utile eseguire la P.Asc. dell'uretere dopo aver collocato il tf sopra la sinfisi pubica, un poco ds. e, rispettivamente a sn. (Fig. 1), secondo le modalità descritte, per una più facile delimitazione del III inferiore ureterale, quando al medico manca la necessaria esperienza.

La proiezione cutanea degli ureteri deve essere tracciata, ancorchè mentalmente, sia per quanto concerne il tratto superiore che quello medio ed inferiore, al fine di visualizzare i tre riflessi ureterali, essenziali nella *Microangiologia clinica* (Fig. 3). Infatti, questi riflessi, attentamente

valutati, consentono di raccogliere preziose informazioni sul modo di essere e di funzionare delle numerose strutture microvascolotessutali di tutti i sistemi biologici (V. Avanti).

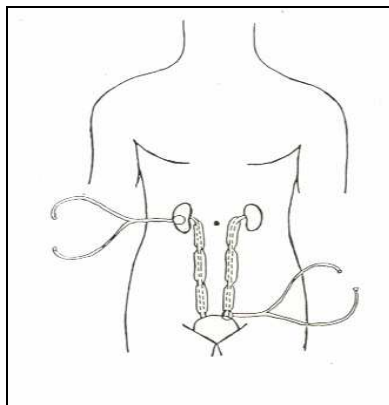


Fig.3

*Nella figura sono illustrati i riflessi ureterali superiore, medio ed inferiore, che hanno reso possibile la nascita della Microangiologia Clinica.*

A questo punto va ricordato che fisiologicamente il pizzicotto cutaneo, prolungato e di media intensità, a lato degli ureteri causa dilatazione del tratto ureterale corrispondente. Più precisamente, la stimolazione dell'XI dermatomero toracico è correlata col tratto superiore, quella del XII dermatomero toracico col tratto medio ed infine il pizzicotto della cute del I derm. lomb. provoca dilatazione del III ureterale inferiore.

A dimostrazione dell'importanza di una simile procedura, in realtà di non difficile esecuzione da parte di chi possiede una sufficiente conoscenza di P.Asc., ricordiamo che i dati così ottenuti consentono l'affidabile valutazione del modo di essere delle singole strutture del microcircolo delle sedi più diverse durante la "lieve" stimolazione dei relativi *trigger-points* (V. i siti citati).

I riflessi ureterali, superiore, medio ed inferiore, accanto a quello colecistico-coledocico (V. Rubrica Semeiotica Biofisica nel sito <http://www.katamed.it>), gastrico aspecifico e ciecale, valutati durante stimolazione, diretta ed indiretta, di qualsiasi sistema microvascolotessutale (polpastrelli di mani e piedi, cute degli arti, muscoli, cuore, surreni, tiroide, ipofisi, ecc.) hanno reso possibile lo studio "clinico", funzionale e strutturale, delle singole componenti del microcircolo, permettendo di porre le basi della Semeiotica biofisica e, mediante questo metodo diagnostico, di una nuova branca della Medicina, la *Microangiologia Clinica*.

Tra le varie manovre utili per corroborare la correttezza dell'esecuzione della P.Asc. del rene quella consigliabile in pratica è la seguente: nel sano, la pressione "intensa", applicata sopra il tf, collocato sopra la proiezione del rene, provoca il temporaneo (4-5 sec.) aumento dei diametri renali ed ureterali, seguito dalla riduzione del volume renale per 8-10 sec. La manovra appare interessante per il rilievo delle modificazioni renali-ureterali nella valutazione oggetto della lettera pubblicata sul NEJM.

In caso di *ciste renale*, durante la manovra sopra descritta (= aumento della pressione sopra la proiezione renale) la dilatazione renale e quella ureterale (= riflesso ureterale "in toto") ovviamente persistono (nella sede renale della malformazione), mentre in presenza di *calcoli renali* nel "solo" bacinetto, la pressione lieve è sufficiente a provocare il riflesso ureterale "in toto"

*litiasico*, di veloce attuazione, che subito si riduce di un terzo del suo massimo valore, in modo caratteristico per la malattia litiasica.

Con la percussione ascoltata è facile diagnosticare doppi bacinetti renali, doppi ureteri, mono- e bilaterali, reni congenitamente piccoli, cioè malformazioni congenite tutt'altro che rare.

Infine, per raggiungere la sufficiente esperienza, è consigliabile l'esecuzione della P.Asc. delle vie urinarie durante una *colica renale* (a monte del calcolo vi è dilatazione, *uropatia ostruttiva alta*, e a livello dell'ostruzione il diametro ureterale non si modifica durante i vari *test*).

Un paziente nefrectomizzato presenta, accanto al "silenzio" p.asc. di un lato, un netto ingrandimento del rene controlaterale, con caratteristiche oscillazioni spontanee, intense, oggetto di studio con la Semeiotica biofisica: diagramma renale o nefrogramma (Fig.4).

A dimostrazione della pratica utilità dell'applicazione della percussione ascoltata dei reni ed ureteri, di seguito descriviamo brevemente la *valutazione semeiotico-biofisica funzionale dell'arteria renale*, che evidenzia in modo chiaro la potenzialità diagnostica della originale semeiotica: come scritto sopra, nel sano, la pressione "intensa", esercitata sopra il tf collocato sulla proiezione cutanea del rene (= regione del fianco), provoca per via nervosa simpatica la congestione renale per 4-5 sec., seguita dalla successiva decongestione della durata di 8-10 sec.

A questo punto si interrompe "improvvisamente" la pressione sopra i *trigger-points* renali, continuando, però, ad eseguire la P.Asc. renale: fisiologicamente il rene ritorna al volume di base in soli 2 sec., mentre in caso di *stenosi dell'arteria renale omolaterale*, il valore di questo interessante parametro aumenta in rapporto diretto con la gravità della stenosi arteriosa, salendo a 3 o più sec. perchè il rene raggiunga il volume di base, a causa del lento afflusso ematico, secondario appunto alla presenza di stenosi arteriosa renale. Si tratta del **Tempo di Recupero di Ossigeno (TRO<sub>2</sub>)**, valutato anche mediante il tl differenziale del riflesso rene-gastrico aspecifico e/o ciecale.

Per ulteriori informazioni, si consiglia di visitare la Rubrica Semeiotica Biofisica, Parte Seconda, nel sito [www.katamed.it](http://www.katamed.it).

### **Peptidi natriuretici.**

I peptidi natriuretici (PN) sono un gruppo di sostanze naturali che agiscono fisiologicamente in opposizione all'attività svolta dal sistema renina angiotensina, partecipando alla regolazione della ritenzione idrico-salina. I principali PN sono tre: il peptide natriuretico atriale (ANP), sintetizzato negli atri a causa di dilatazione da aumento di volume; il peptide natriuretico cerebrale (BNP), sintetizzato nei ventricoli sottoposti sia ad aumento di volume che di pressione e nel cervello (lobi parietali, secondo indagini cliniche personali) ed il peptide natriuretico C (CNP) anch'esso di origine cerebrale. Queste sostanze, con emivita di pochi minuti, provocano diminuzione del tono vasale, vasodilatazione, inibizione della secrezione surrenalica di aldosterone e di renina. Entrambi i PN provocano natriuresi e diminuzione del volume intravasale, effetti incrementati dall'antagonismo dell'ormone antidiuretico (ADH). L'azione dell'ANP sul rene appare di maggiore intensità del solo BNP, in base ai dati semeiotico-biofisici: la congestione renale, infatti, è chiaramente più intensa durante pressione digitale applicata sul precordio che quella osservata durante pressione sulla proiezione cutanea dei lobi parietali.

Più precisamente, i peptidi natriuretici svolgono un ruolo fondamentale nella funzione vasale e nel rimodellamento potenziando gli effetti del NO radicalico, inibendo la penetrazione parietale di lipidi ed incrementando il tono parasimpatico (10).

Il BNP origina da un B-type natriuretic peptide di 134-aminoacidi che produce per clivaggio una molecola precursore pro-BNP108, che è immagazzinata all'interno di granuli secretori nei miociti cardiaci. La proteasi "corin" provoca la trasformazione di proBNP108 in N-terminale-proBNP (NT-proBNP), una molecola inerte biologicamente formata da 76-aminoacidi e in BNP la controparte biologicamente attiva. Come detto sopra, il BNP si trova principalmente nel miocardio del ventricolo sinistro ma anche nel tessuto atriale e in quello del ventricolo destro. La clearance del BNP avviene attraverso la filtrazione glomerulare, recettori dei peptidi natriuretici e

la degradazione operata da endopeptidasi neutre. Questi processi, interessati alla eliminazione del NT-proBNP sono al momento incompetamente noti. In parte questo evento dipende dalla clearance renale, sebbene altri meccanismi devono ancora essere chiariti. Indipendentemente dalle incertezze sulla clearance, la durata delle molecole in vivo è meglio compresa: l'emi-vita del BNP è 18 minuti in confronto ai 90-120 minuti del NT-proBNP:

Dal punto di vista fisiologico gli effetti del CNP sono del tutto differenti da quelli degli altri due PN, poiché esso mostra un effetto ipotensivo, ma non una significativa azione diuretica e natriuretica. I PN si legano a tre diversi recettori (NPRs) con differenti proprietà di legame nei confronti delle tre sostanze, che vengono allontanate dal sangue sia per rimozione ed inattivazione operata da *clearance receptors* che per degradazione enzimatica mediante endopeptidasi neutre.

I livelli ematici dei PN sono stati trovati aumentati in alcune condizioni patologiche, per esempio, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa e l'IMA, suggerendone il loro ruolo fisiopatologico. Inoltre, i PN sono utili quali marcatori di queste patologie ed indicatori della prognosi in diverse cardiopatie, per cui un test "clinico" dei PN è un evento diagnostico e prognostico di notevole valore.

Il BNP, sintetizzato nei ventricoli cardiaci, è correlato con la pressione endoventricolare sinistra e l'intensità della dispnea, rivelandosi un potenziale marker dello scompenso cardiaco.

Infine, la valutazione dei livelli ematici di BNP si sta confermando come una utile tecnica per lo screening dei pazienti con differenti anomalie cardiache, indipendentemente dalla loro eziologia e dalla gravità della disfunzione sistolica ventricolare sinistra, con possibile evoluzione verso lo scompenso cardiaco con le note conseguenze.

### **Valutazione semeiotico-biofisica dei peptidi natriuretici atriali, A e B.**

Si tratta di un'indagine originale e di notevole valore diagnostico, prognostico, e per il monitoraggio terapeutico di varie cardiopatie, precedentemente sconosciuta dal punto di vista "clinico", che consente di quantizzare l'attività dei peptidi natriuretici – meno corretta la dizione di ormone natriuretico atriale – secreti nelle tre varianti: A (principalmente di origine atriale, in seguito ad aumento di volume ed alla stimolazione di numerosi fattori ormonali); B (di origine specialmente ventricolare, sia per incremento di volume che di pressione) ed anche di origine *cerebrale (brain)*, più esattamente "parietale", come la terza, C, anche secondo le nostre ricerche non ancora pubblicate. V. nel sito: Glossario (6).

I peptidi natriuretici atriali contengono 28 aminoacidi, secreti principalmente dalla parete degli atri e in piccola parte da quella dei ventricoli, che partecipano attivamente alla produzione dei peptidi natriuretici di tipo B, liberati durante distensione ventricolare. I peptidi B, regolatori del volume ematico, sono molto importanti nell'insufficienza cardiaca e nella disfunzione ventricolare, dove il loro livello è aumentato a tale punto da consigliare il loro dosaggio nel sangue ai fini diagnostici (6).

Nello *scompenso cardiaco* e nella *ischemia miocardica e/o cerebrale*, viene sintetizzata una maggiore quantità di peptidi natriuretici tipo B (**brain**), causa della *down-regulation* dei rispettivi recettori renali (arterie afferenti ed efferenti dei glomeruli e tubuli collettori). Questi composti provocano normalmente vasocostrizione e disattivazione delle arteriole efferenti e, al contrario, vasodilatazione e attivazione delle arteriole afferenti, causando una fisiologica congestione dei reni: i diametri renali aumentano nettamente.

Ne consegue che in presenza di CAD la risposta congestizia dei reni a questi peptidi è minore nonostante il, e a causa del, livello aumentato di queste sostanze a partire dallo stadio iniziale di insufficienza miocardica e di disfunzione ventricolare.

Per questi motivi, in un futuro, auspicabilmente non lontano, noi consideriamo utile l'accertamento della sofferenza miocardica (scompenso iniziale, ischemia) mediante il dosaggio clinico e/o ematico dei peptidi natriuretici, in particolare B.

In realtà, oggi, all'inizio del terzo millennio, un simile futuro è già cominciato, perché questa indagine è attuata " clinicamente " e di *routine* con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica**.

In pratica, si procede valutando, in modo continuativo, il renogramma (= oscillazioni periodiche del volume renale: 6 fluttuazioni al minuto); quindi si applica la pressione digitale "medio-intensa" sopra la proiezione cutanea del cuore (secondo necessità, anche sopra la proiezione cutanea dei lobi *cerebrali parietali*).

Nel sano, dopo un tl di 5-10 sec., il renogramma diventa quello tipico da stimolazione da "basse" dosi di catecolamine (o alte di acetil-colina, ma con meccanismo d'azione differente), che stimolano principalmente i recettori delle arteriole glomerulari efferenti, con conseguente congestione renale (Fig. 3 e 4).

In altre parole, il rene appare massimamente congestionato (incremento dei diametri renali per 10 sec. esatti) ed oscilla, quindi, intensamente, mostrando fluttuazioni tutte uguali e simili ad *highest spikes*, come se l'organo si trovasse in stato di massima attività secernente. Contemporaneamente, l'uretere appare dilatato per lo stesso periodo di 10 sec., sotto l'azione dei PN, che provocano dilatazione arteriolare, come sopra riferito.

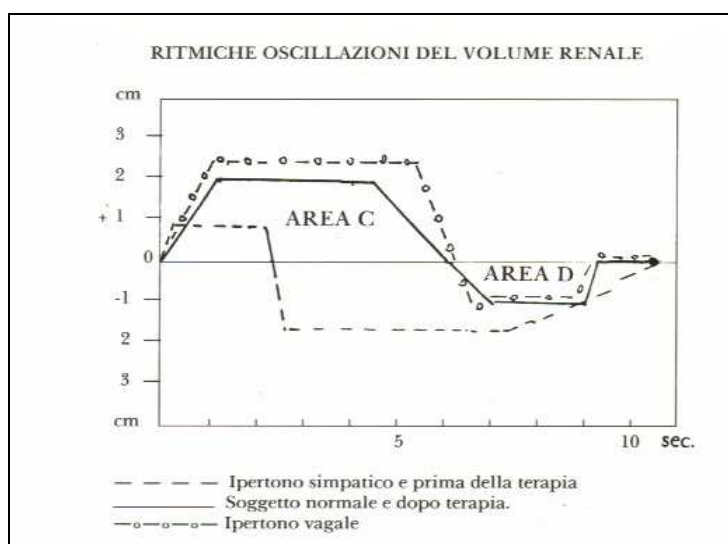


Fig. 4

Al contrario, nello *scompenso cardiaco*, nella *disfunzione ventricolare* e nella *CAD*, ancorchè iniziali e/o silenti, queste modificazioni a carico delle dimensioni e delle fluttuazioni renali o sono assenti o significativamente ridotte, in rapporto alla gravità della sottostante patologia, rivelandosi espressione "clinica" di sofferenza miocardica, ancorchè silente, accertata poi mediante i numerosi segni e *test* semeiotico-biofisici illustrati nei lavori citati.

In altre parole il volume e le oscillazioni dei reni e degli ureteri non appaiono praticamente modificati oppure solo lievemente, in relazione alla gravità della cardiopatia ischemica.

Analogamente accade, per quanto concerne i lobi cerebrali parietali, i "soli" che secernono peptidi natriuretici, nell'*insufficienza cerebrovascolare*, magari al momento asintomatica e/o iniziale, quando la pressione digitale "medio-intensa" è esercitata sulla loro proiezione cutanea, ottenendo in tale modo interessanti informazioni sulla microcircolazione parietale mediante il comportamento del volume renale.

Quanto appena riferito sottolinea il valore della originale **Semeiotica Biofisica**, che ha aperto nuovi orizzonti clinici sia diagnostici che di ricerca, ben lungi dall'essere oggi giorno conclusi o definitivamente chiariti.

## **Bibliografia**

- 1) **Stagnaro S.**, Rivalutazione e nuovi sviluppi di un fondamentale metodo diagnostico: la percussione ascoltata Atti Accademia Ligure di Scienze e Lettere. Vol. XXXIV, pg. 176-192, 1978.
- 2) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Deterministic Chaos, Preconditioning and Myocardial Oxygenation evaluated clinically with the aid of Biophysical Semeiotics in the Diagnosis of ischaemic Heart Disease even silent. Acta Med. Medit. 13, 109, 1997.
- 3) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. Acta Med. Medit. 4, 91, 1988.
- 4) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. Acta Med. Medit. 5, 141, 1989
- 5) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. Acta Med. Medit. 6, 131-136, 1990.
- 6) **Schier R.W., Abraham W.T.** *Mechanism of Disease: Hormones and Hemodynamics in Heart Failure*. N.Engl.J.Med. 341, 577, 1999.
- 7) **Giorgieri C., Magi P.**, Ascoltazione Stetoscopica della Percussione, Ed. F. Vallardi. Milano, 1917.
- 8) **Bohadana A. B., Coimbra F. T. V., Santiago J. R. F.**, Detection of lung abnormalities by auscultatory percussion: a comparative study with conventional percussion, Respir., 50, 218, 1986.
- 9) **Bohadana A. B., Kraman S. S.**, Transmission of sound generated by sternal percussion, J. Appl. Physiol. 66, 273, 1987.
- 10) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del "Reale Rischio" Oncologico. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.  
[http://www.travelfactory.it/semiotica\\_biofisica.htm](http://www.travelfactory.it/semiotica_biofisica.htm)