

Prospettive diagnostiche e terapeutiche della maturità polmonare fetale

R. PASTINA

In questi ultimi decenni l'ostetricia moderna ha cercato di approfondire l'argomento della fetologia e con esso tutti i problemi connessi all'insufficiente sviluppo fetale, all'insufficienza dell'unità feto-placentare, al tentativo di inquadrare e di distinguere la insufficienza placentare nutritiva pura da quella respiratoria. In questo campo si sono ottenuti risultati abbastanza soddisfacenti con l'uso di monitoraggi biochimici ed elettronici, dal punto di vista diagnostico; poco si è ottenuto dal punto di vista terapeutico nella malnutrizione fetale essendo risultati scarsamente efficaci i vari tentativi di nutrizione intrauterina « supplementare ». Spesso per altro i due fenomeni, nutrizione e respirazione, sono intimamente collegati fra loro anche se alcuni studiosi qualificati come Dudenhausen, sono dell'opinione che l'insufficienza placentare cronica, la quale comporta una ipoalimentazione fetale, possa decorrere fino al parto senza compromettere la funzione respiratoria.

In questo quadro di patologia fetale si inserisce lo studio, al di là di una maturità generale fetale, della valutazione della maturità specifica d'organo del feto. È vero che l'iposviluppo fetale generale può andare di pari passo con ipofunzionalità di vari organi ed apparati, ma è altrettanto vero che spesso vi è discrepanza fra maturità fetale generale e quella d'organo. Ne sia esempio, come dice Gluck, la possibilità di trovare un polmone immaturo nel neonato eutrofico a termine, e uno maturo nel neonato sotto peso. Balza evidente quindi l'importanza degli studi di maturità specifica d'organo nel feto, specie in riferimento all'apparato polmonare. La funzionalità del fegato che può essere studiata con il dosaggio della creatinina nel liquido amniotico e della curva bilirubinica pure nel liquido amniotico; la funzionalità renale studiata con la determinazione dell'acido urico, urea e creatinina; le funzionalità dell'apparato cutaneo valutata sul rilievo della popolazione cellulare nel sedimento amniotico ci pongono dei problemi di funzionalità organica nel momento stesso in cui questi organi sono in attività sia pure nell'ambito di una dipendenza diretta placentare. Per il polmone del feto il problema è tutto diverso. Si tratta di un organo « dormiente in utero » al quale viene richiesto un immediato innesco funzionale al momento della nascita. Ecco perché nella vita intrauterina le strutture bronco-polmonari devono subire una mutazione non solo dal punto di vista anatomo-istologico, ma anche e specialmente dal punto di vista biochimico. Gli studi di fisiologia polmonare eseguiti da Cornia, Ogawa, Okamoto etc..., hanno messo in risalto l'importanza della maturità biochimica che è legata esclusivamente alla presenza delle sostanze surfattanti tensioattive. Ed il riconoscimento che noi dobbiamo a Gluck è proprio quello di aver studiato e proposto l'uso di un test che rispecchia il contenuto delle sostanze tensioattive polmonari più efficaci nel lining alveolare. Si tratta del rapporto lecitina-sfingomielina riconosciuto, ormai universalmente, il più valido parametro per lo studio della maturità biochimica polmonare. Non sottovalutiamo per altro, il test di Clements il quale se pure meno preciso di quello di Gluck, ha il vantaggio di proporci una tecnica e una manualità molto più semplice e di più facile attuazione. In ogni caso è utile precisare che un basso tasso di surfattanti aumenta la elasticità del polmone e ne diminuisce la espansibilità; ciò comporta ovviamente il collasso del polmone e la impossibilità della espansione alveo-

lare inspiratoria che inducono i quadri di distress respiratorio. Indubbiamente scarsa importanza ha la sindrome di Avery, dal punto di vista clinico, ma notevole valore prognostico assume la membrana ialina quale malattia maggiore fra tutte le sindromi da distress respiratorio. Louis Gluck ed M.V. Kulovick sostengono che trovando il polmone neonatale un adattamento respiratorio inadeguato, il neonato va incontro senza dubbio alla malattia della membrana ialina che è « la maggiore malattia di tutte le età negli Stati Uniti d'America ». Poiché l'immaturità polmonare è spesso legata alla prematurità, è opportuno che l'ostetrico prima ancora di porre in discussione il problema terapeutico debba combattere l'interruzione prematura della gravidanza, specialmente perché si è assistito, negli ultimi 50 anni, ad un inspiegabile aumento dei parti prematuri, fino quasi a raddoppiare⁽¹⁰⁾. Sono anche aumentati e continua ad aumentare progressivamente la frequenza dei tagli cesarei, fra i cui nati sono particolarmente ricorrenti le sindromi da distress respiratorio. Non parliamo del diabete, causa principale dei deficit respiratori neonatali, per il quale non sembra esserci una incidenza aumentata, ma una più precisa identificazione degli stati pre-diabetici il cui indice di pericolosità non differisce però da quello del diabete conclamato. *Sperimentazione personale*: nell'intento di giungere alla diagnosi di maturità specifica polmonare abbiamo sottoposto un gruppo di 20 gravide a rischio ad amniocentesi trans-addominale onde studiare la entità delle sostanze surfattanti nel liquido amniotico. Ciò allo scopo di trattare con il cortisone o con lo schema proposto nel 1974 da Brigato-Giroto-La Paglia quelle gravide che dimostravano un test di Clements negativo e che sono comparse nelle gravidanze a rischio respiratorio neonatale secondo lo schema di Cook. In altri termini abbiamo trattato con le due metodiche suddescritte quelle gravidanze a rischio che presupponevano la nascita di un neonato a rischio, nel quale il rischio stesso era rappresentato prevalentemente da quelle condizioni che sono solite rallentare i processi maturativi polmonari. Ci riferiamo al diabete tipo A-B-C dello schema della White, alle glomerulo-nefriti croniche, alle tossicosi anipertensive, alle gravidanze conclusesi con taglio cesareo e ai parti prematuri. Ovviamente abbiamo adottato tutte quelle precauzioni che sono necessarie per la raccolta e lo studio del liquido amniotico tenendo presente che la validità del test di Clements viene inficiato dalla presenza nel liquido amniotico di sangue, di meconio, o se è contaminato da secrezioni vaginali, talco etc... I campioni prelevati sono stati immediatamente inviati in laboratorio e sottoposti ai procedimenti indicati per il test poiché sappiamo che i fosfolipidi del liquido amniotico, lasciato a temperatura ambiente anche per sole 4-5 ore, diminuiscono fino al 20%; ciò segnatamente in rapporto al contenuto lecitinico e sfingomielinico, poiché queste sostanze verrebbero assorbite dagli elementi cellulari che poi si eliminano con la centrifugazione. Secondo Renaud, addirittura la perdita fosfolipidica del liquido amniotico dopo 48 ore dal prelievo arriverebbe al 37%.

I due gruppi di pazienti sono stati trattati gli uni con CDP-colina alla dose di 600 mg. al giorno, gli altri con betametasona alla dose di 20 mg. al giorno, in due somministrazioni parenterali. La terapia è stata instaurata anche qualche giorno prima del parto, proprio per il rapido turnover di queste sostanze segnalate dai vari AA.: Brigato-Giroto-La Paglia per la CDP-colina, e Liggins per il betametasona.

I risultati sono stati valutati a posteriori sui neonati sui quali, come abbiamo detto, pesava l'onere della sindrome da distress respiratorio. Le condizioni dei neonati sono state studiate in base all'indice di Apgar rilevato a 1 minuto, 5 e

15 minuti dalla nascita come raccomandano molti AA. e con l'indice di Silverman-Andersen nel quale, come sappiamo, vengono prese in considerazione sette variabili. I risultati ci sono sembrati veramente soddisfacenti, se teniamo presente che di questi neonati 11 erano sottopeso, 4 erano nati da madri diabetiche e 5 da taglio cesareo; avevano cioè tutte le prerogative per andare incontro alla S.D.R. Invece abbiamo potuto segnalare la assoluta assenza fra di essi della malattia della membrana ialina e soltanto 2 casi di malattia respiratoria minore, ossia della sindrome di Avery. Quest'ultima si è manifestata nel gruppo trattato con il betametasone quando però la terapia era stata iniziata rispettivamente 24 (primo caso) e 32 ore (secondo caso) prima del parto. I risultati quindi ci sembrano molto interessanti ed incoraggianti, non tanto per la nostra casistica, molto modesta per la verità, quanto per la convalida alle esperienze di altri AA. e per i presupposti biochimici e biologici sui quali si basano le esperienze terapeutiche da noi condotte. Semmai potremmo dire di aver dato, con i nostri protocolli, una conferma di quanto era stato precedentemente prospettato, che cioè è valido e utile tentare una profilassi della membrana ialina in utero selezionando accuratamente i casi che sono ad essa predisposti. Abbiamo detto volutamente profilassi perché siamo convinti come del resto lo confermano gli studi di Baden, e come ha sostenuto Brigato, che la stessa terapia instaurata dopo la nascita perde gran parte della sua efficacia. Ciò probabilmente per un esaurimento funzionale dei pneumociti di 2° ordine, responsabili della produzione dei surfattanti, per un eventuale incremento del drenaggio linfatico polmonare fosfolipidico dopo la nascita o per altri motivi che indubbiamente ci sfuggono.

Resta ora da vagliare il motivo per cui abbiamo utilizzato il cortisone e la CDP-colina e non altre sostanze recentemente proposte per profilattizzare le sindromi respiratorie neonatali.

Accenniamo solo per completezza alla eroina che pur ha dato buoni risultati in campo sperimentale ma che in campo clinico non può trovare, ovviamente, applicazione.

Anche la tiroxina è stata adoperata con risultati incoraggianti; ma si deve segnalare per essa, un lento turnover ed inoltre un effetto negativo per lo squilibrio che può indurre sul precario equilibrio tiroideo gravidico. L'ormone sembra che agisca penetrando nelle cellule, nel nostro caso nei pneumociti di secondo ordine, dove riuscirebbe ad organizzare complessi attivi con alcuni recettori proteici che si legano al DNA; di qui verrebbe catalizzata la sintesi di una proteina ad azione enzimatica, che si inserirebbe nella via di produzione enzimatica lunga metil-transferasica.

Sono stati anche usati i betastimolanti fra i quali oggi si sottolinea prevalentemente l'azione della ritodrina. Si tratta di farmaci beta-adrenergici i quali, in quanto derivati dalla adrenalina, hanno effetti collaterali sul circolo, sul sistema nervoso con fenomeni vasomotori secondari e sul metabolismo specie nei confronti della glicemia e della insulinemia. Essi agirebbero soltanto per via indiretta aumentando, presumibilmente, la perfusione placentare ed ematica del feto forse stimolando la funzionalità dell'unità feto-placentare con aumento consecutivo anche di sostanze cortisone-simili. Il loro effetto, quindi, non da tutti ugualmente interpretato si manifesterebbe soltanto a lunga distanza e per via mediata.

Il metabolita 8 della bromexina che qualche anno fa era in via di sperimentazione, trova controindicazioni nella sua applicazione clinica per la scarsa transplacentazione bromexinica; sembra che soltanto il 10-15% della dose di farmaco

somministrato possa superare la barriera placentare. Ne deriva quindi la necessità, per agire favorevolmente sulla maturazione biochimica polmonare, di introdurre nella gravida dosi troppo elevate che risulterebbero tossiche per la gestante. Si attribuisce inoltre al metabolita 8 della bromexina un lento turnover poco adatto alle esigenze della ostetricia.

La somministrazione della SAM è stata anche oggetto di discussione e di studio da parte di numerosi AA. tra i quali segnaliamo Bisetti-Lodi-Livi, partendo dal presupposto che la S-adenosil-metionina risulta attiva sul metabolismo fosfolipidico. I risultati sono stati scarsamente dimostrativi per un relativo blocco della SAM nelle varie fasi di metabolizzazione. Innanzi tutto la via metabolica seguita dalla SAM, chiamata via lunga, ha un più lungo turnover. Essa infatti partendo dall'estere miristico o da quello palmitico del glicerolo porta alla formazione di fosfatidil-etanol-amina; questa sostanza deve subire una tripla metilazione ad opera di gruppi donati dalla SAM in presenza però soltanto dell'enzima metil-transferasico. Le tappe biochimiche sono numerose, ma quello che più direttamente importa, e che va a svantaggio dell'efficacia della SAM, è che questa via metabolica viene bloccata dagli stati ipossici e dalla acidosi che, come è ormai da tempo noto, bloccano l'attività degli enzimi come la metil-transferasi (^{14, 18, 19, 20, 22, 24}...). Si aggiunga inoltre che il termine ultimo metabolico della SAM è rappresentato dalla palmitoil-miristoil-lecitina, sostanza tensioattiva indubbiamente meno efficace della dipalmitoil-lecitina che segue la via metabolica cosiddetta breve citicolino-dipendente.

Resta ora da valutare l'efficacia del cortisone e della CDP-colina cercando di stabilire una eventuale preferenza per l'uno o per l'altro tipo di terapia. La nostra esperienza è modesta e non ci permette di trarre delle conclusioni definitive ma soltanto semplici impressioni che vorremmo però suffragare, proprio per la scarsa sperimentazione clinica, con l'ausilio di dati sperimentali e l'appoggio di studi biochimici specie in riferimento all'esperienza di coloro che prima di noi hanno trattato l'argomento e studiato le diverse forme di terapia su menzionate.

Gli effetti negativi del cortisone sono svariati e notevoli. Innanzi tutto una cura protratta con questo farmaco induce la microsomia fetale e, nel contesto di questa ipoplasia corporea del feto, fa spicco la ipoplasia polmonare. È vero che teniamo distinta la maturità biochimica del polmone da quella anatomica, ma è altrettanto verosimile che i pneumociti granulosi del sistema bronco-alveolare di un polmone ipoplasico siano pure ipofunzionanti. Nel quadro della terapia a lungo raggio dobbiamo tenere presente anche l'insufficienza feto-placentare indotta dai cortisonici i quali, come nell'adulto così anche nel feto, deprimono la funzionalità della corteccia surrenale. Poiché nella unità feto-placentare la corteccia fetale fornisce i precursori ormonali alla placenta, è ovvio che la depressione funzionale della ghiandola influenzi anche i prodotti metabolici che vengono sintetizzati dal complesso feto-placenta. Ne da dimostrazione il considerevole decremento dell'estriolo (che rappresenta il 90% degli estrogeni in gravidanza) sotto trattamento cortisonico. Nel quadro della terapia cortisonica accenniamo brevemente, per completezza, agli addebitati fenomeni malformativi già segnalati da vari AA. come palatoschisi e micrognatia che per la verità, a nostro avviso, non dovrebbero essere valutati perché questo tipo di trattamento viene instaurato nell'ultimo trimestre di gravidanza quando il farmaco non sembra più avere potere teratogeno. In ogni caso difronte alle controindicazioni su elencate all'uso del cortisone si dovrebbe preferire quello della CDP-colina la quale, lungi dall'avere controindicazioni ha una serie di vantaggi che in seguito elencheremo. Il problema della scelta

farmacologica fra cortisone e CDP-colina si pone invece nelle terapie a breve raggio. Dobbiamo, peraltro, tenere presente che Liggins, che per primo ha sperimentato i cortisonici, ci ha chiaramente indicato la possibilità di indurre il parto prematuro con questi farmaci; ed è proprio quello che noi vorremmo evitare. Un'altra considerazione può essere la seguente: sia Liggins-Howie sia Fargier hanno segnalato che dopo 24 ore di trattamento cortisonico l'incidenza delle malattie respiratorie nel neonato non subisce variazioni comprese nell'ambito della significatività. Queste diventano apprezzabili e si evidenziano clinicamente solo dopo 48 ore di terapia. Con tali dosi e per questa durata si inducono variazioni della permeabilità tissutale a livello cerebrale del feto tali da poter facilitare emorragie cerebrali in soggetti come questi, ipossici, quindi già sottoposti all'alea emorragica. Ecco perché noi sosteniamo, pur riconoscendo ai cortisonici una notevole validità d'effetto, (essi agirebbero provocando la liberazione dei surfattanti immagazzinati nel contesto dei pneumociti o forse, come da tabella, inducendo la formazione di enzimi che presiedono alla sintesi dei surfattanti) che è più utile utilizzare la CDP-colina ovviando a qualsiasi inconveniente. D'altra parte con essa possiamo avere i seguenti vantaggi: 1) la CDP-colina partecipa alla sintesi dei fosfolipidi ed è quindi indicata nel trattamento dei danni metabolici ipossici o meno delle cellule cerebrali ^(13,14); 2) l'aumento del rapporto L/S ottenuto

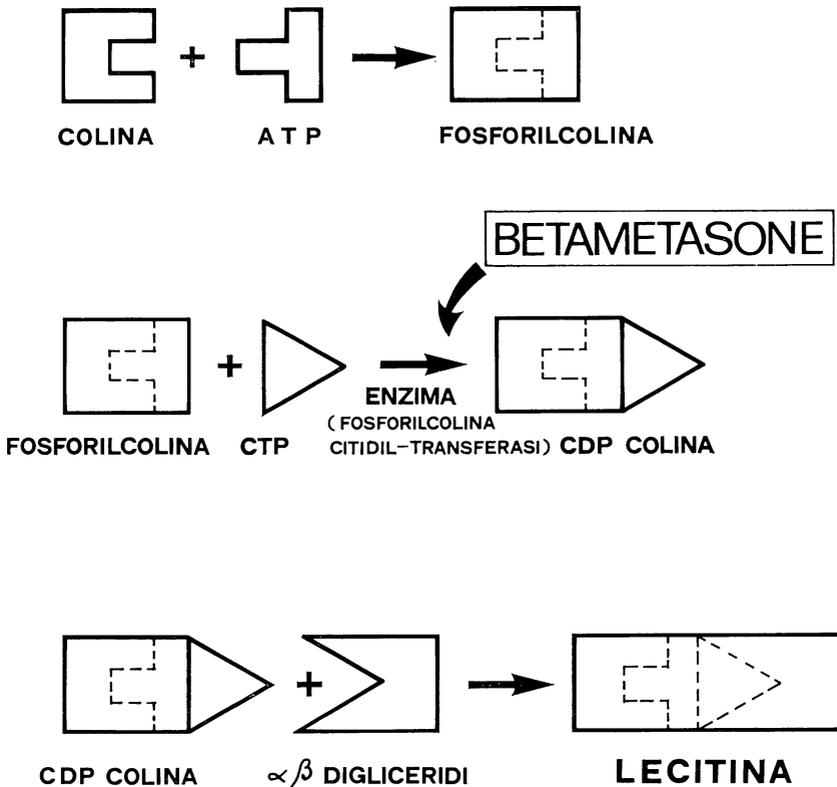


Fig. 1 - Ipotesi del meccanismo d'azione del betametassone secondo le teorie più accreditate. Si valuti l'importanza delle tappe CDP-colinica.

con la CDP-colina (^{8,9}) è indice dell'aumento indiretto della maturità fetale; 3) l'uso della CDP-colina aumenta la circolazione cerebrale attivandone l'ossigenazione e combattendo l'ipossia; 4) con la CDP-colina si suppone di ottenere anche una azione favorevole sull'omeostasi placentare e un effetto di modulazione della funzionalità uterina; a questa proprietà Brigato e Coll. addebitano la diminuzione delle distocie dinamiche e quindi dell'incidenza dei tagli cesarei nei casi da loro trattati.

CONCLUSIONI

Sulla base della valutazione complessiva di questi nostri protocolli e degli studi in campo sperimentale e clinico vogliamo richiamare l'attenzione su questo nuovo capitolo della immaturità o maturità specifica d'organo. I tests che si riferiscono ai dosaggi di creatinina, di urea, di acido urico, della popolazione cellulare e allo studio della curva spettrofotometrica ci danno scarsa possibilità di agire in senso terapeutico come hanno dimostrato Dudenhausen con i suoi studi sulla « alimentazione endouterina supplementare in casi di malnutrizione fetale », Rooth con le esperienze sulla « somministrazione di ossigeno in travaglio di parto »; Bretscher con la somministrazione di bicarbonati in travaglio di parto e Bossart con l'apporto calorico, pure in travaglio di parto. Ma per il test di Gluck e per la diagnosi di immaturità biochimica polmonare le cose stanno molto diversamente. Lo hanno dimostrato le esperienze di Fujiwara e Coll., di Ogawa in campo sperimentale, di Brigato e Coll. in campo clinico e, modestamente, i risultati da noi ottenuti. La diagnosi, si potrebbe dire, richiede impegno ed attrezzature laboratoristiche che purtroppo non fanno parte del deterrente di ogni ospedale. Alludiamo al dosaggio della lecitina e meglio ancora al rapporto L/S. Per questa difficoltà noi ci siamo rivolti al test di Clements la cui tecnica di esecuzione non offre impedimenti di sorta neppure alle più piccole e periferiche unità sanitarie. È vero che un solo dato di valutazione laboratoristica non può essere considerato esclusivo elemento determinante, ciò che implicherebbe la necessità di ripetere una pratica non sempre innocua quale l'amniocentesi; ma è altrettanto vero che la clinica può in questi casi sopperire se si pensa allo schema di Cock che ci indica come elementi predisponenti alla SDR i seguenti elementi: eredità diabetica familiare, diabete pre-clinico, precedenti aborti, precedenti parti prematuri, precedenti morti intrauterine del feto, SDR nei fratelli, precedenti macrosomie fetali, prematuranza, parto con T.C. e sofferenza fetale con concomitante acidosi. Si potrebbe dire anche che le attività metaboliche fetali non vanno considerate come immature o mature in rapporto alle varie fasi della gestazione, ma in rapporto al compito che devono svolgere in quel determinato momento (²⁷); però ci sono dei casi in cui il parto prematuro coglie di sorpresa un'organo impreparato come il polmone (dormiente in utero) per cui proprio in queste evenienze l'ostetrico è in dovere di accelerare i processi maturativi. Ecco l'importanza delle nostre e delle altrui ricerche tendenti ad ovviare all'inconveniente delle SDR che rappresentano secondo Gluck, riferendosi agli USA, la malattia maggiore di tutte le età. Noi siamo del parere, come ha detto giustamente Brigato, che la prevenzione della membrana ialina dovrebbe rappresentare oggi una tappa obbligata nel quadro di un moderno orientamento profilattico in ostetricia. E questo non solo nei confronti della mortalità neonatale precoce ma anche della morbilità immediata e a distanza. In questo senso si possono prevenire non solo alcune cerebropatie a distanza, ma anche i frequenti ritardi mentali di difficile inquadramento ma di chiara etiopatogenesi. L'ostetrico quindi ed il neonatologo, con un accurato moni-

toraggio della gravidanza e del parto e con l'applicazione delle più moderne tecniche rianimatorie possono inserirsi, ed utilmente, nel vasto e proficuo campo della medicina sociale.

RIASSUNTO

L'A. dopo aver segnalato l'importanza della SDR nel determinismo della mortalità neonatale precoce, sottolinea la validità dei tests di maturità polmonare eseguiti sul liquido amniotico. Riferisce su una ricerca personale condotta con l'ausilio del test di Clements, su un gruppo di gravide a rischio.

Riporta infine gli incoraggianti risultati ottenuti con il betametasona e con la CDP-colina, elencando altresì i diversi farmaci fino ad ora usati dai vari Autori nel trattamento profilattico delle sindromi da distress respiratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Apgar V.: *Cur. Res. Anest. Analg.*, 32, 260, 1953. - 2. Avery M. E.: *The lung and its disorders in the new-born infant*. Philadelphia W. B. Saunders Co. 2, Ed. 1968. - 3. Baden M. e coll.: *Plasma corticosteroids in infants with the respiratory distress syndrome Pediatrics* (1974). - 4. Bisetti A., Lodi S. A., Livi E.: *Effetti del trattamento con citicolina e con S-adenosil-metionina sul surfattante polmonare di ratti in asfissia acuta*. Agg. in pneumologia 3° simposio, Padova 11-12-1974, pag. 83. - 5. Bossart. H.: *Apporto calorico in travaglio di parto*. *Med. Perinatale*, Atti 2° corso nazionale. Candiani-Roversi-Canussio. Piccin Ed., Padova 329, 9, 1976. - 6. Bretscher J.: *È indicata la somministrazione di bicarbonato in travaglio di parto?* *Med. Perinatale*, atti 2° corso di aggiorn. Candiani-Roversi-Canussio. Piccin ed., Padova 319, 9, 1976. - 7. Brigato G.: *Non curare ma prevenire in utero la malattia della membrana ialina*. *Tb Today*, 2, 1, 20, 1975. - 8. Brigato G., Giroto T., La Paglia S.: *Fisiopatologia e clinica dell'albero respiratorio fetale e neonatale in rapporto alla immaturità polmonare*. Agg. in pneumologia 3° simposio, Padova 11-12-1974, ed. Min. Med., pag. 15. - 9. Brigato G., Giroto T., La Paglia S.: *Prospettive profilattiche e terapeutiche dell'immaturità polmonare fetale con citicolina*. Agg. in pneumologia 3° simposio, Padova 11-12-1974, ed. Min. Med., pag. 49. - 10. Centaro A., Rondinelli M.: *Valore clinico dei tests biochimici di maturità fetale sul liquido amniotico*. Treviso 26-4-1974, Simposio nazionale su « La biochimica in Ost. e Gin. ». - 11. Clements J. D. e Coll.: *New Engle. J. of Med.*, 286, 1077, 1972. - 12. Coock C. D. e Coll.: *J. Appl. Physiol.*, 13, 349, 1958. - 13. Cornia G.: *Tb Today*, 2, n. 1, 15, 1975. - 14. Cornia G. e Coll.: *Policlinico*, 80, 3, 1973. - 15. Dudenhausen J. W.: *Alimentazione endouterina supplementare in casi di malnutrizione fetale*. *Med. Perinatale*, Candiani-Roversi-Canussio, Piccin ed., Padova 306, 9, 1976. - 16. Fargier P.: *Nouv. Presse Med.*, 3, 25, 1595-1597, 1974. - 17. Fujiwara T. e Coll.: *Antenatal diagnosis of fetal lung maturity and idiopathic respiratory distress syndrome by estimation of pulmonary surfactant in the amniotic fluid*. Agg. in pneumologia 3° simposio, Padova 11-12-1974, ed. Min. Med. pag. 56. - 18. Gluck L., Kulovich M. K.: *Clin. Pediat. Nord Am.*, 1, 108, 1974. - 19. Koch G.: *Intervento al Symposio Clinical Respiratory Physiology*, Padova 1974 (in corso di stampa). - 20. La Paglia S., Brigato G., Giroto T., Carniato A.: *Att. Ost. Gin.*, XXII, 3, 338, 1976. - 21. Liggins G. C., Howie R. N.: *Pediatrics*, 50, 4, 515-525, 1972. - 22. Mac Lain C. R.: *Amniocentesis and the diseases of the unborn*. In *Disease-a-Month Year Book Med. Publ.*, Chicago 21, 1973. - 23. Ogawa Y. e Coll.: *Effects of CDP-choline on the production of pulmonary surfactant in the fetal rabbit.*, Agg. in pneumologia 3° simposio, Padova 11-12-1974, ed. Min. Med., pag. 24. - 24. Renaud R.: *Diagnosi di immaturità polmonare fetale*, *Med. Perinatale*, Agg. 2° corso nazionale, Candiani-Roversi-Canussio, Piccin ed., Padova 69, 1976. - 25. Rooth G.: *Lancet* 290-293 1964/1. - 26. Silverman W. A., Anderson D. H.: *Pediatrics*, 17, 1, 1956. - 27. Spensieri S. e Coll.: *Scritti in onore di E. Debiasi*, vol. 2, pag. 1211, 1970. - 28. White H. B.: *J. Chromatog.*, 21, 213, 1966.