

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

Volumen VIII

N. 2 - Aprilis 1959

Istituto di Genetica Medica e Gemellologia
«G. Mendel» - Roma
Direttore: Prof. L. Gedda

Genetica e Anestesia

(nota preventiva)

Luigi Gedda e Ruggero Rizzi

Introduzione

Desideriamo fare il punto di una ricerca intorno ad alcuni aspetti dell'anestesiologia che possono interessare la genetica, ricerca che abbiamo in corso da oltre un anno e che ci permette di formulare alcune prime considerazioni di carattere generale.

Presentando gli atti di un «Symposium» intorno agli effetti prodotti dai farmaci sul comportamento dell'uomo e degli animali, H. H. Pennes osserva testualmente: «As a modern science, psychopharmacology is still in its infancy despite the race has been exposing it self to drugs with mental actions since antiquity. The infant is now being increasingly nurtured by its related disciplines-biochemistry, physiology, pharmacology, psychology and psychiatry».

Sembra un po' strano che H. H. Pennes non abbia ravvisato, fra le discipline che possono alimentare la psicofarmacologia in questo suo periodo d'infanzia, anche la scienza dell'eredità, cioè la genetica. Infatti è perlomeno pensabile che, essendo molte le funzioni mentali tributarie dell'eredità, come le ricerche genealogiche, gemellari e raziali dimostrano, anche la reazione a dei farmaci anestetizzanti e psicotropi possa presentare delle costanti geneticamente controllate.

Per verificare questa ipotesi, le strade che si possono battere sono certamente innumerevoli e non vi è che l'imbarazzo della scelta. Ma per quanto ci riguarda, la nostra scelta fu orientata da un dato di fatto cospicuo e significativo che riguarda

l'abbondante materiale che la pratica anestesiológica corrente è in grado di fornire e che, qualora venga utilizzato, permette di elaborare dei risultati sul piano della ricerca scientifica riguardante la genetica psicologica, di cui si è detto, ma anche sul piano pratico dell'anestesiologia clinica.

Infatti, mentre l'anestesiologia si trova in un momento di fiorentissimo e motivato sviluppo tecnico, le direttrici della ricerca scientifica che l'accompagnano battono piuttosto le strade della farmacologia, della fisiologia e della patologia chirurgica, ma non sembra che abbiano tenuto conto finora di un aspetto dell'individualità del soggetto che consiste nel suo patrimonio ereditario.

Impostare una ricerca che nel tempo stesso fosse orientata a cogliere le costanti familiari di reazioni fisiologiche e psicologiche a farmaci anestetizzanti, come pure rivolta a dimostrare l'esistenza di un genotipo specifico nei confronti del mezzo farmacologico usato ed a ravvisare le prime luci di una sua utilizzazione clinica, questo fu il nostro assunto. Esso partiva, come si è accennato, dalla considerazione che un materiale abbondante viene oggigiorno fornito dalla pratica chirurgica, il quale offre il vantaggio di rendere lecito, anzi necessario oltretutto possibile, un intervento sull'uomo con tali dosi di farmaco che in eguali proporzioni non sarebbe altrimenti realizzabile. Considerato poi da un punto di vista della morbidità chirurgica e della moderna organizzazione ospedaliera, il nostro progetto sembrava potersi fondare sopra una casistica promettente anche dal punto di vista genetico, in quanto oggi è frequente il trattamento chirurgico di parecchi membri di una stessa famiglia e delle verbalizzazioni di tali interventi vengono per lo più consegnate agli archivi degli Ospedali.

Partendo da tali considerazioni e dopo tentativi vari di organizzare la ricerca in parecchi Centri di raccolta del materiale, abbiamo ravvisato l'opportunità di localizzare lo studio in una unica sede Ospedaliera essendo questa dotata di un cospicuo numero di soggetti operati e, nel tempo stesso, per ridurre al minimo le varianti individuali e ambientali relative ai metodi di trattamento anestesio-chirurgico, nonché al rilievo dei dati che potevano interessare la ricerca.

L'Istituto Ospedaliero dove abbiamo centralizzato la ricerca è l'*Ospedale al Mare* di Venezia il quale, oltre ai vantaggi ora accennati, offriva anche quello di reclutare la sua popolazione prevalentemente in quelle località isolate della Laguna veneta che, dal punto di vista genetico, vengono salutate, come ogni isolato, con particolare interesse essendo propizie all'endogamia ed alla stabilità della popolazione.

In ordine al noto progetto di lavoro abbiamo dunque elaborato e perseguito un piano concreto di realizzazione che può essere riassunto nel modo che ora diremo.

Piano di lavoro e ricerche eseguite

Abbiamo anzitutto ravvisato la necessità di pianificare le ricerche per alcuni Settori di rilevamento ai quali avremmo dovuto dedicarci. Questi rilievi dovevano essere tali da enucleare i fatti peculiari e complementari della risposta fisiologica e psichica al trattamento anestetico. I Settori che abbiamo ravvisato furono i seguenti:

- A) – Reazioni psicologiche al trattamento pre-anestetico.
- B) – Reazioni respiratorie all'anestesia.
- C) – Reazioni cardio-circolatorie all'anestesia.
- D) – Reazioni di tipo muscarinico all'anestesia.
- E) – Altre reazioni all'anestesia.
- F) – Reazioni psicologiche durante il risveglio.

Indicheremo più avanti i principali dettagli metodologici di ciascun Settore di ricerca. Ora vogliamo notare che, per una raccolta sistematica dei dati, non abbiamo mancato di elaborare un modulo *standard* che fu debitamente compilato per tutti gli ammalati che furono sottoposti ad anestesia generale nel reparto di chirurgia generale, di ortopedia e di maternità dell'Ospedale al Mare dal gennaio 1958 al gennaio 1959. Gli ammalati, operati in anestesia generale e da noi studiati, nella ricerca rappresentano i *Candidati*. Per ciascun candidato, guidati dai dati dell'anamnesi familiare, abbiamo effettuato delle indagini nell'archivio dell'Ospedale, onde reperire le schede di altri eventuali membri del parentado sottoposti ad analogo trattamento chirurgico. A tal fine furono passate in rassegna oltre 11.000 schede ospedaliere. In base a questo spoglio si è potuto stabilire che numerosi *Candidati* avevano uno o più parenti nelle condizioni previste e sulle varie combinazioni di consanguineità si è poi fermato il nostro studio. I dati degli individui appartenenti al medesimo gruppo familiare furono raccolti sopra un'apposita scheda idonea all'elaborazione statistica.

Fra le varie combinazioni di apparentamento, abbiamo dato la preferenza alle combinazioni fraterne le quali risultarono come segue:

DUE FRATELLI, di cui uno operato nel periodo gennaio '58-febbraio '59 e l'altro conosciuto attraverso i dati d'archivio (due maschi, o due femmine, o un maschio e una femmina), n. 87 gruppi (174 individui).

TRE FRATELLI, di cui uno operato nel periodo gennaio '58-febbraio '59 e gli altri conosciuti attraverso i dati d'archivio (tre maschi, o tre femmine, o due maschi e una femmina, o due femmine e un maschio), n. 15 gruppi (45 individui).

Il materiale così selezionato e ridotto presentava la distribuzione per età quale risulta dalla Tabella A.

Abbiamo pensato di sottoporre il materiale fornito dai *Fratelli* a due confronti. Anzitutto ad un confronto con altro materiale analogamente trattato dal punto di vista anestesilogico e del rilievo, ma diversamente consanguineo. In questo senso abbiamo analogamente raccolto i dati riguardanti gruppi di consanguinei che non sono fratelli ma che rappresentano coppie di genitori e figlio, nonno e nipote, zio e nipote, cugino e cugino, oppure da gruppi di tre persone consanguinee. Di questi gruppi non fraterni abbiamo potuto raccoglierne complessivamente n. 69 dei quali n. 43 costituiti da due individui e n. 26 costituiti da tre individui del medesimo parentado. I risultati ricavati dal materiale di questo gruppo (gruppo dei consanguinei non fratelli) furono sommati a quelli ricavati dal materiale del gruppo precedente (gruppo dei fratelli) sempre operando la divisione in due classi,

di due e di tre individui rispettivamente. Dalla somma e dall'elaborazione dei rilievi praticati nei due gruppi abbiamo poi ricavato dei dati complessivi che riferiamo con l'indicazione di *Consanguinei*. Tali conclusioni vengono dunque confrontate con le conclusioni che si riferiscono al più ristretto gruppo dei *Fratelli*.

Un secondo termine di confronto fu stabilito praticando analoghi rilievi sopra n. 487 ammalati ricoverati nell'Ospedale al Mare, sottoposti ai soliti rilievi e poi raggruppati in gruppi di due o tre individui non seguendo però criteri di consanguineità, ma per associazione casuale.

Tabella A

Classe	Combinazioni fraterne							
2 Fratelli	I	II	I	II	I	II	I	II
	1/10 anni	1/10 anni	11/20 anni	21/30 anni	21/30 anni	31/40 anni	41/50 anni	51/60 anni
	5		38		42		2	

Classe	Combinazioni fraterne								
3 Fratelli	I	II	III	I	II	III	I	II	III
	1/10 anni	1/10 anni	11/20 anni	21/30 anni	21/30 anni	31/40 anni	31/40 anni	31/40 anni	41/50 anni
	5			6			4		

Abbiamo in questo modo studiato n. 130 gruppi appartenenti alla classe di due individui associati a caso e n. 41 gruppi appartenenti alla classe di tre individui associati a caso. I dati di questi soggetti, che abbiamo chiamato *Controlli*, furono elaborati come i dati dei *Fratelli* e come i dati dei *Consanguinei* onde permettere una comparazione. L'elaborazione dei dati, di quelli che si riferiscono ai *Fratelli* come di quelli che si riferiscono ai *Consanguinei* e ai *Controlli*, è consistita per ora nello stabilire una *percentuale di analogia*, cioè nel valutare la frequenza con la quale due o tre individui fratelli, o semplicemente consanguinei, oppure scelti a caso nella massa di soggetti sottoposti ad anestesia operatoria, presentano reazioni fisiche e psichiche analoghe.

Risultati

I risultati raccolti chiedono di essere considerati partitamente, cioè fermando l'attenzione sopra ciascun gruppo di reazioni affini considerate nelle sei direzioni di ricerca di cui prima si è detto.

Per altro, nell'interno di ciascun Settore di ricerca, il criterio di studio è uniforme

e consiste nel valutare la frequenza percentuale dell'analogia reattiva, rispetto al non verificarsi di tale reazione analoga. Perciò le percentuali che studieremo debbono intendersi di *analogia positiva* delle coppie o delle terne nelle tre categorie di soggetti confrontati: fratelli, consanguinei e controlli.

I. RICERCA DELLE REAZIONI PSICOLOGICHE DOPO LA PRE-ANESTESIA

Con il termine *Pre-Anestesia* s'intende un trattamento che viene praticato poco prima dell'operazione e che, secondo la *routine* della nostra *équipe* anestesiológica, consiste nella seguente alternativa:

A) - Iniezioni di mmgr. 10 di morfina e di mmgr. 0,4 di atropina mezz'ora prima dell'intervento nei soggetti che abbiano meno di 14-16 anni, oppure di più di sessant'anni, oppure, nell'età intermedia,

B) - iniezioni di mmgr. 0,4 di scopolamina e di mmgr. 20 di oppiacei 1h prima dell'intervento. Per le età inferiori ai 14 anni e superiori ai 60 anni le dosi dei due farmaci variano a seconda dell'età.

Nella pausa fra il trattamento preanestetico e l'intervento, il candidato veniva sottoposto ad interrogatorio, onde ricavare gli estremi della sua reazione psichica verso l'imminente intervento dell'anestesia generale. Il giudizio conclusivo dell'inchiesta poteva avere una formulazione ternaria consistente:

I) - in un sentimento di Repulsione, oppure

II) - in un sentimento di Accettazione, oppure

III) - in un sentimento intermedio di Problematica, legato a determinati quesiti che sorgono e s'impongono alla mente dell'operando il quale li riversa sulla persona che lo interroga; come i seguenti: timore di non addormentarsi, timore di non svegliarsi, timore che la diagnosi sia errata, timori riguardanti il decorso postoperatorio, ecc.

Sulla base dei reperti di questa indagine abbiamo raccolto i risultati esposti nella Tabella B e nel Grafico I.

Tabella B

Classe	Gruppi	Individui	Risultato analogo	
			Nº	%
2 Fratelli	87	174	52	59,77
2 Consanguinei	130	260	86	66,15
2 Controlli	130	260	70	53,83
3 Fratelli	15	45	12	80
3 Consanguinei	41	123	20	48,48
3 Controlli	41	123	18	43,91

II. RICERCA DELLE REAZIONI RESPIRATORIE ALL'ANESTESIA

L'Anestesia Generale Standard praticata agli ammalati come primo tempo dell'intervento operatorio corrispondeva alle seguenti caratteristiche.: Tiobarbiturico + Muscolorilassante \pm Analgesico + Protossido d'Azoto + Ossigeno.

Le Reazioni Respiratorie considerate nei Candidati, nei Fratelli dei Candidati, nei Consanguinei dei Candidati e nei Controlli furono: a) la frequenza del respiro; b) la presenza eventuale di bronco-laringo-spasmo.

I risultati vengono esposti nella Tabella C e nel Grafico II.

Tabella C

Classe	Gruppi	Individui	Risultato analogo	
			N°	%
2 Fratelli	87	174	47	54,02
2 Consanguinei	130	260	65	50
2 Controlli	130	260	57	43,84
3 Fratelli	15	45	4	26,66
3 Consanguinei	41	123	14	34,15
3 Controlli	41	123	14	34,15

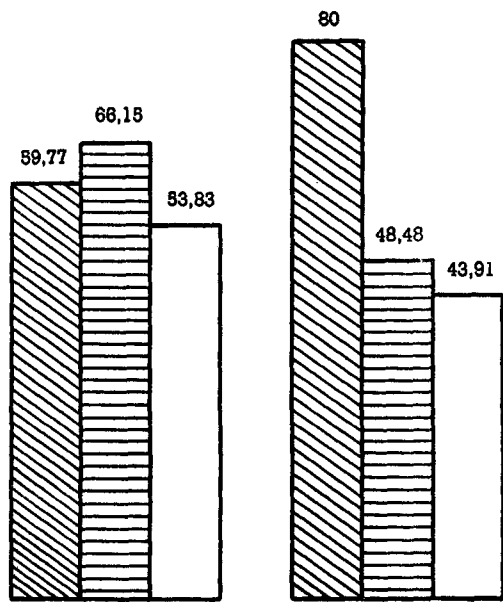
III. RICERCA DELLE REAZIONI CARDIO-CIRCOLATORIE ALL'ANESTESIA

Le Reazioni Cardio-Circolatorie considerate furono: a) la frequenza del polso; b) i valori sfigmici: pressione Mx, pressione Mn, pressione differenziale; c) la presenza eventuale di aritmie.

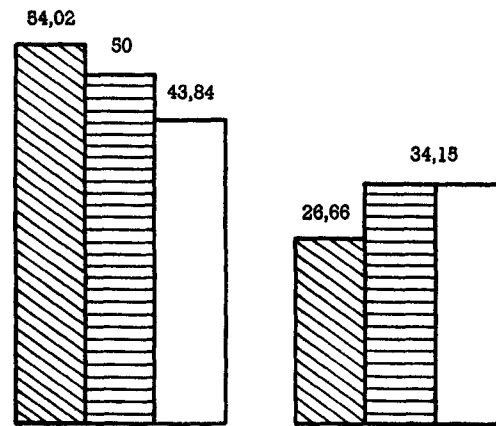
I risultati sono esposti nella Tabella D e nel Grafico III.

Tabella D

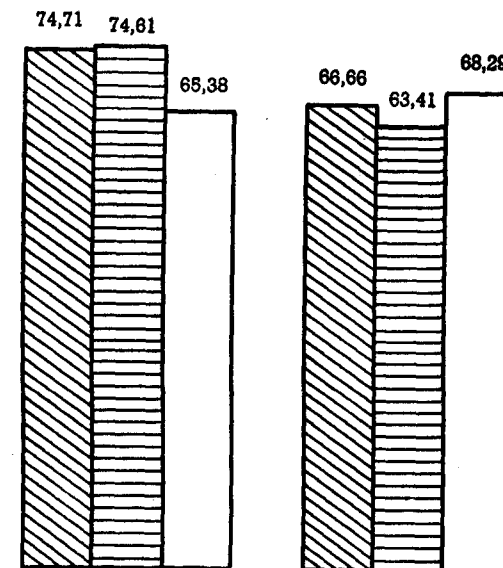
Classe	Gruppi	Individui	Risultato analogo	
			N°	%
2 Fratelli	87	174	65	74,71
2 Consanguinei	130	260	97	74,61
2 Controlli	130	260	85	65,38
3 Fratelli	15	45	10	66,66
3 Consanguinei	41	123	26	63,41
3 Controlli	41	123	28	68,29



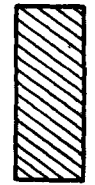
I. Reazioni Psicologiche dopo la Pre-Anestesia



II. Reazioni Respiratorie all'Anestesia



III. Reazioni Cardio-Circolatorie all'Anestesia



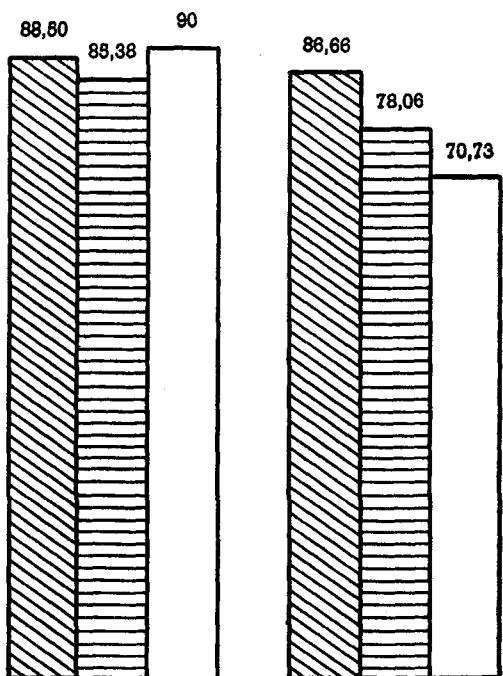
Fratelli



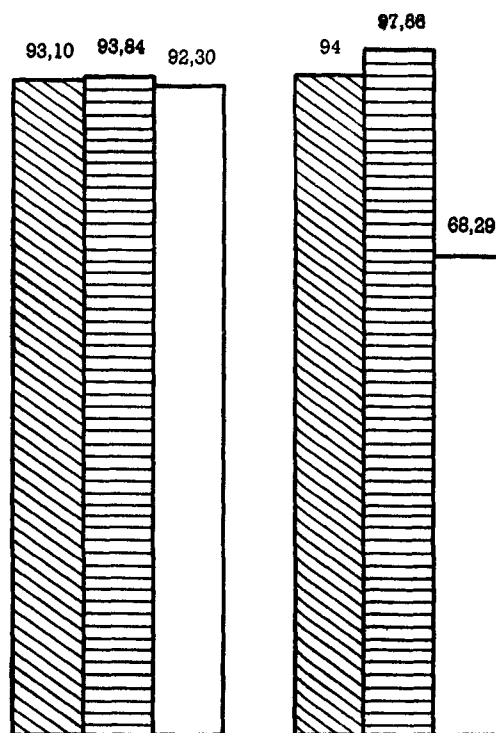
Consanguinei



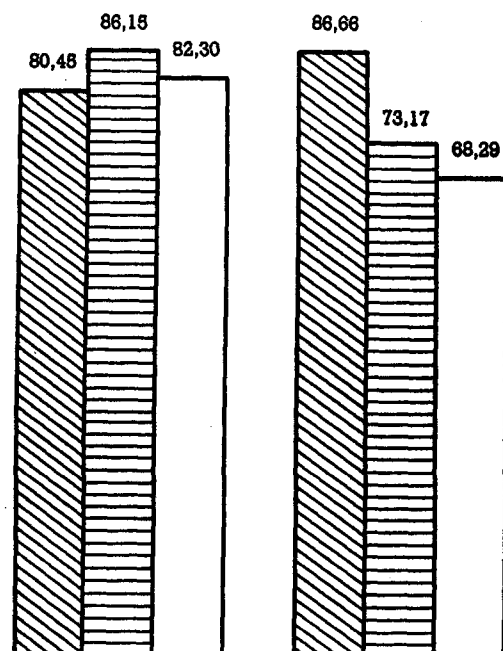
Controlli



IV. Reazioni di tipo muscarinico all'Anestesia



V. Altre Reazioni all'Anestesia



VI. Reazioni Psicologiche durante il Risveglio

In ogni Settore di ricerca il primo grafico si riferisce al risultato delle coppie di Fratelli, di Consanguinei e di Controlli, il secondo grafico ai corrispettivi risultati delle terne

IV. RICERCA DELLE REAZIONI DI TIPO MUSCARINICO ALL'ANESTESIA

Con l'espressione « Reazione di tipo muscarinico » abbiamo inteso studiare se l'anestesia provocava nel paziente: a) Salivazione; b) Broncorrea; c) Sudorazione; d) Lacrimazione.

I risultati sono esposti nella Tabella E e nel Grafico IV.

Tabella E

Classe	Gruppi	Individui	Risultato analogo	
			N°	%
2 Fratelli	87	174	77	88,50
2 Consanguinei	130	260	111	85,38
2 Controlli	130	260	117	90
3 Fratelli	15	45	13	86,66
3 Consanguinei	41	123	32	78,06
3 Controlli	41	123	23	70,73

V. RICERCA DI ALTRE REAZIONI ALL'ANESTESIA

Con l'espressione « Altre Reazioni » abbiamo inteso studiare se l'anestesia provocava nel paziente: a) Vomito; b) Singhiozzo; c) Tosse.

I risultati sono esposti nella Tabella F e nel Grafico V.

Tabella F

Classe	Gruppi	Individui	Risultato analogo	
			N°	%
2 Fratelli	87	174	81	93,10
2 Consanguinei	130	260	122	93,84
2 Controlli	130	260	121	92,30
3 Fratelli	15	45	14	94
3 Consanguinei	41	123	40	97,56
3 Controlli	41	123	30	68,29

VI. RICERCA DELLE REAZIONI PSICOLOGICHE DURANTE IL RISVEGLIO

Le Reazioni Psicologiche durante il Risveglio di cui abbiamo tenuto conto sono: a) Stato di agitazione psico-motoria; b) Reazioni affettive, (come fenomeni di attrazione o di repulsione per determinate persone); c) Attività razionali del pensiero, (come la capacità di addizionare due numeri, per es. $4+4$); d) Periodo di tempo necessario per l'orientamento del soggetto nel tempo e nello spazio.

I risultati sono esposti nella Tabella G e nel Grafico VI.

Tabella G

Classe	Gruppi	Individui	Risultato analogo	
			N°	%
2 Fratelli	87	174	70	80,45
2 Consanguinei	130	260	112	86,15
2 Controlli	130	260	107	82,30
3 Fratelli	15	45	13	86,66
3 Consanguinei	41	123	30	73,17
3 Controlli	41	123	28	68,29

Discussione

I risultati esposti richiedono di essere analizzati per le singole voci di ogni Settore di ricerca come sarà fatto nella relazione che presenteremo al prossimo Congresso italiano di Anestesia. Ma fin da ora possiamo dire che, proprio in base a queste dettagliate analisi, abbiamo visto l'opportunità di costruire dei raggruppamenti di ricerca o Settori perchè le varie ricerche rappresentate in ciascun Settore risultano omogenee non solo rispetto al tempo della ricerca ed al suo significato, ma anche nei riguardi del profilo biologico.

Appare dai risultati esposti che, fra i Settori considerati, può essere operata una divisione abbastanza esplicita in Settori nei quali l'influenza del genotipo è documentabile, e in Settori nei quali tale influenza non può essere, almeno per ora, messa in evidenza.

Il criterio adottato per depistare il condizionamento ereditario di un fenomeno (o di un gruppo di fenomeni) è quello di ottenere una risposta sperimentale che segua il profilo che tale fenomeno (o gruppi di fenomeni) possiede dal punto di vista genetico. Nel caso speciale, tale profilo attribuisce il valore di più alta affinità al rapporto tra membri di una stessa fratria, cioè alle coppie e alle terne di *Fratelli*, e il valore di più bassa affinità genetica al rapporto fra i *Controlli* che furono associati a caso. Un valore intermedio assumono invece le coppie e le terne di *Consanguinei* che presentano un'indubbia affinità genetica, benchè meno cospicua di quella presentata dai Fratelli isolatamente considerati.

Se dunque i valori che risultano dalla ricerca si dispongono secondo questo profilo decrescente vi è motivo di pensare che, nel meccanismo di essi, siano operanti dei fattori genetici e la dimostrazione sarà tanto più valida in quanto la medesima gerarchia si ripeta nei risultati dei due gruppi di ricerche di ogni Settore, cioè quello che si riferisce ai due Fratelli (paragonati con due Consanguinei e due Controlli) e quello che si riferisce ai tre Fratelli (paragonati con tre Consanguinei e tre Controlli).

Chiamando *climax* genetistico il risultato scalare decrescente delle percentuali di analogia nell'ordine: Fratelli, Consanguinei e Controlli, diremo *climax maggiore* quello in cui l'ordine predetto è completamente rispettato, e *climax minore* quello in cui il rapporto scalare decrescente riguarda le percentuali di analogia dei Fratelli e dei Controlli, ma con un diverso comportamento dei Consanguinei.

Nella ricerca riguardante la psicologia dell'ammalato fra la preanestesia e l'anestesia generale i risultati sulle coppie di soggetti presentano un *climax minore* e i risultati sulle terne presentano un *climax maggiore* molto evidente. Perciò siamo condotti a pensare che il risultato alquanto aberrante dei consanguinei nel *climax* delle coppie debba trovare qualche ragione dipendente dalla struttura dei rapporti di consanguineità, ma non si opponga al significato dell'impronta ereditaria che queste reazioni psicologiche preanestetiche sembrano offrire.

Il Settore delle Reazioni Respiratorie dimostra un *climax* nella risposta delle coppie, ma tale gerarchia di risultati non è avvalorata dalla ricerca sulle terne. Perciò a noi sembra che l'influenza ereditaria in questo settore sia di modesta entità.

Il Settore delle Reazioni Cardio-Circolatorie offre dei risultati simili ai precedenti per quanto riguarda i tre ordini di coppie (dove uno scarto modesto dirime, nell'ordine genetistico, le coppie di Fratelli, dalle coppie di Consanguinei e dalle coppie di Controlli) ma soprattutto a proposito delle terne, dove l'ordine genetistico non viene rispettato dalla gerarchia dei risultati.

Il Settore delle Reazioni muscariniche presenta un risultato contrastante fra le reazioni delle coppie dove il *climax* genetistico non è rispecchiato e i risultati registrati dalle terne dove il *climax* genetistico è completamente rispettato.

Le Reazioni Varie offrono un risultato anodino a proposito delle coppie, mentre denunciano un'impronta ereditaria nel settore delle terne. Analogamente si può dire quanto al Settore delle Reazioni Psicologiche durante il risveglio, il quale mentre non offre una particolare significatività nel caso delle coppie, dimostra un condizionamento genetistico di alto grado nel caso delle terne.

In genere sembra di poter osservare che l'impronta ereditaria è maggiormente avvertita nelle reazioni psichiche che precedono l'intervento operatorio e che essa è pure manifesta nelle reazioni psichiche durante il risveglio, nelle reazioni di tipo muscarinico e nelle « altre reazioni » (vomito, singhiozzo, tosse).

Invece l'impronta ereditaria è scarsa nelle Reazioni Respiratorie e Cardio-Circolatorie provocate dall'anestesia generale, cioè appena accennata nelle reazioni delle coppie. A proposito di queste ultime reazioni, sembra di poter osservare che il tipo e la dose dell'intervento anestesiológico è studiato ad arte onde evitare le implicazioni del sistema respiratorio e del sistema circolatorio e perciò a questo trattamento

subliminare può essere attribuita la scarsa evidenza della reattività costituzionale, come pure al fatto che i sintomi rilevati sono dei risultati assai complessi di caratteri ereditari diversi che fra di loro possono reciprocamente equilibrarsi nelle rispettive differenze.

Una considerazione opposta deve farsi per le Reazioni Psiciche in pre-anestesia e durante il risveglio in quanto le dosi del farmaco anestetizzante sono proprio studiate per ottenere l'ottundimento del sensorio e quindi esercitano un'azione massima sulla sfera psichica capace di oltrepassare gli equilibri bilanciati del sistema psico-nervoso; perciò esse rilevano le differenze individuali, permettendo ai dati di disporsi secondo il *climax* dell'eziologia ereditaria.

Quanto poi alle Reazioni di tipo muscarinico e alle Altre Reazioni, l'impronta genetica risulta dai risultati sui gruppi di tre e non dai risultati sulle coppie. Bisogna sottolineare il fatto che le percentuali di reazione analoga delle coppie sono tutte così alte che difficilmente si stabiliscono delle differenze significative. Forse anche questo si deve alla preoccupazione dei farmacologi di evitare tali effetti secondari. Mentre però non molto ci attendiamo dall'estensione delle indagini nella direzione delle Reazioni Respiratorie e Cardio-Circolatorie, pensiamo che un approfondimento della elaborazione statistica (specie analizzando distintamente le varie reazioni) possa chiarire il meccanismo patogenico delle Reazioni di tipo muscarinico e delle Altre Reazioni.

Questi rilievi ci sembra che possano condurre ad una considerazione generale la quale indica i caratteri costituzionali ereditari come attori di primo ruolo nella risposta dell'individuo ai farmaci che provocano l'anestesia generale. In altre parole, il *concetto genetotrofico*, introdotto da R. J. Williams nella scienza dell'alimentazione basato sulla individualità biochimica, a nostro avviso ha ragione di trovare un riscontro parallelo nella scienza anestesologica dove il tropismo negativo e positivo, cioè il successo qualitativo e quantitativo di un farmaco, appare legato alle caratteristiche genotipiche e quindi all'individualità.

Da questa considerazione generale possono essere dedotte delle conseguenze pratiche soprattutto rivolte alla metodologia attraverso la quale, come attraverso un filtro, deve passare il giudizio dell'anestesista per trarre profitto del giudizio genetistico nella concreta realizzazione dell'anestesia. Tale filtro ha come fondamentale espressione la valutazione della famiglia da questo particolare punto di vista, secondo quanto fino ad ora ha potuto essere appurato e quanto andremo annotando nel proseguimento delle indagini. Infatti confidiamo di poter esemplificare nella relazione conclusiva i concetti generali che abbiamo ora sommariamente anticipato con l'aiuto di alberi genealogici particolarmente indicativi e di suggerimenti pratici relativi all'attuazione di tali principi.

Letteratura citata

- PENNES, HARRY H.: *Psychopharmacology* (Pharmacology Effects on Behavior) Hoeber-Harper. New York, 1958.
WILLIAMS, ROGER J.: *Biochemical Individuality*. Wiley & Sons, New York, 1956.
-