

REFERATE GENERALE

Catedra de anatomie umană și medicină operatorie a I.M.F.
(cond.: prof. dr. T. Maros, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al
Academiei de științe medicale) și Clinica chirurgicală nr. I (cond.: prof. dr. Z. Păpai,
doctor în medicină) din Tirgu Mureș

BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE HEPATECTOMIILOR LĂRGITE IN CAZ DE CIROZĂ LA OM *

dr. T. Maros, dr. Magda T. Seres-Sturm

Ideea de a stimula prin rezecția hepatică resursele de energie ale ficatului cirotic s-a conturat în mod firesc pe fondul multiplelor investigații experimentale, care au scos în evidență efectele mobilizatoare ale acestei intervenții asupra mecanismelor de regenerare hepatică. Atitudinea rezervată a chirurgilor față de hepatectomia în ciroză se datorește pe de o parte faptului că, nu toți autorii sînt de părere că operația ar influența pozitiv partea restantă a ficatului Pe de altă parte, pentru acei care nu cunosc ecoul biostimulator al hepatectomiei lărgite asupra ficatului, este greu să accepte ideea unei intervenții de exereză pe un organ profund lezat, cum este ficatul cirotic. Totuși, în acest caz scopul rezecției de ficat se deosebește de cel urmărit în general de exerezele chirurgicale. Extirparea unei părți a ficatului cirotic are sensul unei intervenții biologice, cu acțiuni hepatostimulatoare și collagenolitică, scoțind organul din starea de inerție caracteristică cirozei instituite.

Avînd în vedere că tratamentul cirozei vizează în general păstrarea sau mărirea biopotențialului hepatic existent, orice tentativă care se axează pe aceste coordonate trebuie să stea în atenția noastră.

Cu aproape 4 decenii în urmă *Lacquet* (1932) a semnalat prima oară că hepatectomia parțială mărește rezistența ficatului față de acțiunea nocivă a CCl_4 . Concomitent, *Anderson* (1932) constată o mortalitate scăzută la animalele intoxicate cu cloroform, dacă cu 6 săptămîni înainte s-a executat o hepatectomie lărgită. Faptul, că hepatectomia stimulează fenomenele regenerative din ficat în cazul intoxicației cu cloroform, a fost confirmat mai tîrziu de *Massa* (1947).

Capacitatea de regenerare a ficatului cirotic după o rezecție hepatică este consemnată în literatura de specialitate întii de *Mann* și colab. (1931). Extirpînd 30% din masa hepatică, autorii înregistrează ameliorarea aspectului microscopic al ficatului lăsat pe loc. În cazul cirozei avansate intervenția nu a influențat însă structura ficatului. *Cameron* și *Karunaratne* (1936) susțin de asemenea că revenirea la normal a arhitectonicii lobulare, după extirparea a 2/3 din ficat, poate avea loc numai în stadiul de preciroză. Lucrările menționate nu conțin însă argumente suficiente pentru demonstrarea acestor afirmații.

Primul studiu mai amănunțit este dat publicității de *Costa* și *Smorless* (1951). Efectuînd hepatectomii lărgite la șobolanii intoxicați cronic cu CCl_4 , autorii menționează regresivitatea leziunilor cirotice în proporție de aproape 50% a cazurilor. În lucrarea lor nu fac însă reflexiuni cu privire la cedarea spontană a tabloului lezional, ceea ce este imperios necesar în investigațiile de acest gen. Reproducînd experimentele de mai sus, *Kaufmann* (1953) se îndoieste de veridicitatea datelor raportate de autori. Scăderea considerabilă a conjunctivului hiperplaziat o găsește numai la jumătate din animalele cu leziuni moderate, dar la nici unul din cele care pre-

* Comunicat la ședința U.S.S.M., Filiala Mureș. Secția de chirurgie, 14 III 1970.

zentau leziuni severe. Urmărirea regresiei spontane a cirozei și în aceste cercetări a fost trecută cu vederea. Concluzii asemănătoare se desprind și din studiul efectuat pe ciini de *Reiffersheid, Schreiber și Klingelhöfer* (1959), fiind de asemenea susceptibile la critici din cauza rezecției foarte limitate (20—25%) a ficatului întreg și omiterii regresiei spontane.

Unele precizări importante, care au dat un nou imbold cercetărilor efectuate în acest domeniu, au fost aduse de *Islami, Pack și Hubbard* (1958). Urmărind influența hepatectomiei parțiale asupra cirozei în plină evoluție, autorii conchid că revenirea la normal a structurii ficatului se datorește în primul rând exerezei largi (de circa 80%) la care au fost supuse animalele. Important de reținut este faptul, că în acest caz eficiența hepatectomiei s-a confirmat și în ciroza avansată, în timp ce la marmorii neoperați hiperplazia conjunctivă se menținea neschimbată și după sistarea intoxicației.

Cercetând efectele hepatectomiei asupra cirozei prin deficit de colină, *Pechet și McDonald* (1961) susțin dispariția completă a conjunctivului proliferat, intensificarea sintezei de ADN în hepatocite și reintegrarea funcțională a ficatului restant.

Completări ulterioare au fost aduse de *Rabinovici și Wiener* între anii 1958—1961. Acești autori menționează scăderea însemnată a colagenului hepatic la 3 luni și revenirea la normal a arhitectonicii lobulare la 6 luni, după extirparea a 70% a ficatului cirotic. În primele două luni după operație concentrație de ADN depășea de două ori valorile constant scăzute ale lotului neoperat. O mențiune separată merită faptul că, la toate animalele cu ciroză ascită a dispărut după hepatectomie. Investigând pe iepuri efectele hepatectomiei asupra cirozei ascitice, *Solopatiev, Butnev și Kuznețova* (1961), afirmă că la o lună după operație ficatul depășește greutatea inițială, țesutul conjunctiv diminuează treptat și histoarhitectonica hepatică normală se restabilește. Spre deosebire de marmorii nehepatectomizați care au pierit fără excepție. Autorii conchid că, exereza de 50% a ficatului cirotic exercită o acțiune stimulatorie deosebită asupra procesului de refacere al parenchimului păstrat.

Influența hepatectomiei asupra mecanismelor hepatocelulare întine în ciroză rezultă din următoarele observații. *Bartók și colab.* (1960) demonstrează că după hepatectomia parțială activitatea succindehidrazei, citocromoxidazei și a lipazei se manifestă mai pregnant în ficatul cirotic, decît în cel normal. Rezultă, așadar, că enzimele bioenergetice legate de substratul mitocondrial al hepatocitului, acționează mai intens în ficatul cirotic supus hepatectomiei. În aceeași ordine de idei, *Domján și colab.* (1961) constată că în perioada consecutivă hepatectomiei, activitatea fosfatazei alcaline este mai accentuată în ficatul cirotic și se menține timp mai îndelungat la valori superioare, decît la marmorii supuși la o rezecție de aceeași amploare.

Comportamentul stromei elastice în ficatul cirotic după hepatectomie a fost studiat experimental și clinic de *Bartoloni, St. Omer și Maggiorelli* (1960). În aceste cercetări rezecția extinsă a ficatului cirotic a determinat scăderea considerabilă a elastoei în porțiunea lăsată pe loc, fapt care pledează pentru reechilibrarea metabolismului deranjat care întreține elastogeneza patologică. Datele de mai sus vin în completarea studiului anterior întreprins de unul din autorii amintiți (*Maggiorelli*, 1959), potrivit căruia regresivitatea conjunctivului hiperplaziat după hepatectomia subtotală nu se datorește „diluției” stromei, ci unor transformări de ordin biochimic și redistribuirii stromei din arile inerte.

Influența hepatectomiei parțiale asupra hemodinamicii hepatice în ciroza ascitică a fost studiată pe larg de *Rabinovici și Vardi* (1963). S-a constatat că rezecția de 70% a ficatului cirotic duce la creșterea progresivă a fluxului sânguin în ficat, lărgirea patului vascular și scăderea presiunii portale, urmate de dispariția ascitei. Autorii apreciază că hepatectomia subtotală exercită asupra parametrilor hemodinamici intrahepatici o acțiune comparabilă cu a sunturilor portocave.

Referitor la modificările vasculare reactive din ficatul restant, *Rossi* (1953) a arătat mai de mult că intensitatea procesului de înmugurire vasculară, evidențiat

după hepatectomie în teritoriul de ramificație terminală a sistemului port-hepatic, este proporțională cu cantitatea parenchimului extirpat. Creșterea fluxului sanguin intrahepatic este însoțită în etapa consecutivă hepatectomiei de un proces intens de neoformare vasculară, ceea ce dovedește că exereza antrenează în procesul de restaurare și elementele nutritive ale ficatului (*Allegrì, Campagnari și Baldrighi*, 1957). În acest sens, unele precizări au fost aduse și de *Marrano și Bazzocchi* (1964). Prin studii angiografice meticuloase acești autori au demonstrat, că în prima etapă au loc fenomene de adaptare din partea elementelor venoase de calibru mai mare, pentru ca mai târziu rețeaua vasculară să se extindă realmente în spațiu, respectând întocmai dispoziția geometrică a arhitectonicii lobulare. Sporirea numerică a lobulilor nou-formați, în strinsă dependență cu proliferarea rețelei vasculare, duce la restabilirea raportului normal dintre elementele funcționale și nutritive. Efectele favorabile ale hepatectomiei parțiale asupra hemodinamicii hepatice în ciroză, în sensul reducerii presiunii portale, au fost confirmate mai recent de *Oliver și Sutton* (1964). După *Menyhárt și Simon* (1966) parametrii hemodinamici ai ficatului se restabilesc treptat după hepatectomie, înainte de recuperarea integrală a parenchimului rezecat.

În altă ordine de idei, *Marrano și Bazzocchi* (1964) menționează că, în cursul reintegrării morfologice și funcționale a ficatului după o rezecție largă, apar și semne de proliferare ale canalelor biliare intrahepatice, care amintesc de morfogeneza lor normală în viața prenatală. Studiul problemei a fost reluat mai recent de *Bartók și Virágh* (1967). După îndepărtarea a 70% din ficatul întreg, acești autori remarcă pe imagini ultrastructurale accentuarea traiectului serpiginos și înmulțirea canalelor biliare intrahepatice, în raport cu hepatocitele. Canaliculele apar dilatate și se imprimă adânc în citoplasma celulelor hepatice, până în apropierea aparatului Golgi hipertrofiat. Fenomenul pare a fi corelat cu intensificarea secreției biliare în etapa consecutivă hepatectomiei. Concomitent s-a observat creșterea activității unor enzime de membrană (fosfataza alcalină și ATP-aza). Ca explicație se admite, fie posibilitatea deschiderii unor canale preexistente, dar impermeabile în condiții de solicitare normală (*Rouiller*, 1956), fie formarea de noi canale biliare între celulele alipite.

Din cele de mai sus rezultă că hepatectomia parțială exercită o puternică înfrumusețare asupra întregii structuri a ficatului, determinând formarea unor garnituri lobulare noi, cu toate elementele caracteristice țesutului hepatic normal.

Ca mijloc de stimulare a regenerării ficatului, hepatectomia apare tot mai frecvent în literatura medicală contemporană. *Bartoloni și colab.* (1964, 1966) cercetează modul cum reacționează ficatul cirotic la hepatectomie, în raport cu vîrsta, constatînd că în cazul unui tratament cirogen de durată animalele adulte sînt mai rezistente. Fenomenul s-ar datoră persistenței mai îndelungate a „stării de rezistență” a ficatului față de noxa cirogenă, determinată de rezecția hepatică lărgită.

O probă indirectă, privind influența favorabilă a hepatectomiei asupra ficatului cirotic, apare în relatarea lui *Bartók și colab.* (1963). După acești autori, administrarea de CCl_4 , împreună cu serul sanguin provenit de la animale hepatectomizate, duce la ameliorarea tabloului histologic și citoenzimatic al ficatului, în comparație cu martorii care primiseră numai noxa cirogenă.

De altfel, acțiunea stimuloare a serului de șobolan hepatectomizat asupra regenerării hepatice postrezecționale a fost confirmată și prin cercetările noastre anterioare (*Maros și colab.*, 1961, 1969).

Mallet-Guy și Chanielière (1966) aprofundează latura teoretică a problemei, ilustrand prin investigații scintigrafice caracteristice și mersul regenerării hepatice după hepatectomie majore la ciini. Unele precizări la relația între gradul hepatectomiei (simplă, repetată sau asociată cu alte intervenții de excludere a unei părți din ficat) și intensitatea proliferării masei hepatice rămase, au fost aduse în ultimii ani de *Heine și Stöcker* (1967). S-a dovedit că în cazul depășirii unui grad minimal de extirpare, modulul de proliferare al ficatului evoluează în strinsă dependență cu

cantitatea de parenchim scoasă din funcție. Prin investigații autoradiografice cu substanțe marcate s-a demonstrat, că hepatectomia parțială accelerează considerabil sinteza ARN-ului nuclear și migrarea acestuia din nucleu, în compartimentul citoplasmatic (Stöcker, Liebscher și Altmann, 1967; Rabes și Brändle, 1968).

Date noi de biochimie și citologie electronoptică, referitoare la regenerarea ficatului normal și cirotic după hepatectomii parțiale, sînt menționate într-un mare număr de comunicări prezentate în ultimii ani la diferite congrese internaționale. Un amplu studiu experimental a fost dat publicității de suedezul Olsson (1966), care a provocat ciroză cu CCl_4 , urmărind animalele timp de 4, 6 și 8 luni. Hepatectomia a fost executată la 2 săptămîni după biopsia care confirma ciroza, iar sacrificările au avut loc la 3—4 luni după această operație. Efecte collagenolitice s-au putut pune în evidență mai ales la lotul intoxicaat timp de 6 și 8 luni cu CCl_4 , fără ca tabloul microscopic al ficatului să se restabilească complet. Aceeași situație s-a constatat și sub raportul OH-prolinei (indicator biochimic al collagenului), care prezenta o scădere semnificativă numai la grupul intoxicaat timp de 8 luni cu CCl_4 . Aceste date atestă eficiența rezecțiilor lărgite de ficat în stările de ciroză avansată.

La noi în țară problema a fost studiată experimental de Maros și colab. (1963). Utilizînd acidul tanic, substanța cirogenă cu toxicitate mai redusă decît CCl_4 , am demonstrat efectul favorabil al bilobectomiei hepatice asupra cirozei tanine în plină evoluție (revenirea la normal a ficatului grav alterat și dispariția aproape completă a hiperplaziei conjunctive).

Din prezentarea sumară a datelor de mai sus rezultă ecoul favorabil al exerezelor lărgite de ficat, în sensul restabilirii arhitectonicii lobulare a ficatului lezat pe diferite căi.

Cu toate acestea, se cunosc și opinii care nu împărtășesc cele susținute de partizanii hepatectomiei. Astfel, Love (1942) găsește că leziunile hepatice provocate prin intoxicarea cu fosfor sînt mai extinse și mai durabile la animalele hepatectomizate, decît la cele cu ficatul integru. Mastynska (1961) apreciază că regresivitatea spontană a fibrozei după sisterea intoxicației cu CCl_4 este de aceeași proporție, independent dacă s-a practicat sau nu hepatectomia. Olsson (1966) adoptă o poziție intermediară, susținînd eficiența exerezelor lărgite numai în cazul cirozelor ireversibile. Mohr și Speetzen (1967) declară că hepatectomia parțială n-a influențat tabloul cirozei provocată cu dietilnitrosamină, ba mai mult, ar inhiba mecanismele regenerării hepatice în cazul cirozei toxice de acest tip.

Deși, pe baza datelor de mai sus s-ar putea contesta oportunitatea rezecției de ficat în ciroza umană, puținele argumente care susțin — ce-i drept neafirmativ — acest punct de vedere, nu pot constitui o platformă care să reziste la numeroasele dovezi contrare, fundamentate teoretic.

Referitor la regenerarea ficatului uman după rezecțiile hepatice lărgite, în literatura de specialitate se cunosc extrem de puține date. Pack și colab. (1962) executînd la 4 bolnavi laparotomii repetate după extirparea lobului hepatic drept pentru tumori canceroase, constată că partea rămasă a ficatului se dublează ca volum la două luni și jumătate de la operație. După 5 luni ficatul ocupă toată loja superioară dreaptă a cavității abdominale. La 24 de luni după hepatectomie mărirea, culoarea, consistența și aspectul microscopic al ficatului corespund stării obișnuite. McDermott și colab. (1963), mai tîrziu Monaco, Hallgrimsson și McDermott (1964) susțin că restaurarea completă a ficatului uman după hepatectomii majore (interesînd în unele cazuri pînă la 90% din masa ficatului) se încheie la 6 luni după operație. Pe un lot de 8 bolnavi examinați prin cateterizarea selectivă a trunchiului celiac, Bengmark, Engevik și Rosengren (1969) confirmă expansiunea pînă în limitele normalului a parenchimului hepatic rămas după hepatectomia care interesează 40—80% din organul întreg. La un bolnav care a decedat la 17 luni după hepatectomia de 80%, ficatul cîntărea 1865 g, microscopic avînd aspect normal. La toți bolnavii s-au evidențiat semne radiologice, care pledează pentru adaptarea morfofuncțională a sistemului vascular hepatic. După hepatectomii majore efectuate pentru

traumatisme grave ale ficatului, *McClelland, Shires și Poulos (1964)*, respectiv *Aronsen și colab. (1968)* remarcă revenirea la normal a unor constante biologice, cu valoare indicativă pentru starea funcțională a ficatului, într-o perioadă de 2 luni după operație. La un traumatizat reoperat pentru hernie postoperatorie la un an de la extirparea lobului hepatic drept, partea rămasă atinge dimensiunile organului normal.

Deși hepatectomia parțială în caz de ciroză la om nu a format până în prezent obiectul unor preocupări sistematice, se cunosc date care susțin posibilitatea aplicării exerezelor de ficat în asemenea condiții. Primele observații de acest gen au fost publicate de *Mancuso, Messinetti și Napolitano (1957)*, care au executat o rezecție de ficat la un cirotic, confirmat prin biopsie. La 3 săptămâni după operație bolnavul a decedat din motive nerelate de autori. La autopsie ficatul prezenta un aspect aproape normal, iar la examenul microscopic s-a constatat o reducere însemnată a țesutului conjunctiv, în raport cu situația apreciată cu ocazia biopsiei. Autorii conchid că intervenția a contribuit la restabilirea arhitectonicii lobulare, exercitând totodată efecte colagenolitice și de stimulare a diviziunilor hepatocelulare. Cu un an mai târziu, *Islami, Pack și Hubbard (1958)* publică rezultatele obținute la bolnavii cirolici, urmăriți prin biopsii hepatice repetate timp de 2 ani, după extirparea unei părți din ficat. Autorii susțin că intervenția determină o proliferare a țesutului hepatic, proporțională cu gradul rezecției, la care se asociază diminuarea și redistribuirea țesutului conjunctiv hiperplaziat. Trăind diferite aspecte ale regenerării hepatice după exerezele lărgite, *Stucke (1966, 1967)* afirmă că aceste operații nu numai că nu dăunează potențialului biologic al ficatului ci — dimpotrivă — constituie un puternic stimul funcțional pentru parenchimul păstrat, avînd valoarea unei intervenții fiziologice restauratoare.

Cu toate acestea, exereza de ficat nu s-a extins pînă în prezent ca metodă chirurgicală în tratamentul cirozei hepatice la om. De altfel, nu este unica operație de proporții față de care s-a manifestat rețineră din partea chirurgilor. Istoricul diferitelor metode operatorii, de la intuirea și pînă la aplicarea lor în practică, dovedește că majoritatea intervențiilor chirurgicale au fost privite la început cu reticențe. Este de ajuns să ne reamintim de calea lentă de progres, cu etape de dezamăgire și refugiu, pe care a cunoscut-o chirurgia radicală a esofagului, de la primul caz de neoplasm operat cu succes de *Torek* în 1913 și pînă în zilele noastre, cînd această ramură a chirurgiei este în plină dezvoltare. De asemenea, primul caz de plagă înțepată a inimii, salvat de *Rehn* în 1896, a uluit lumea medicală în vremea cînd cu puțini ani înainte *Christian Billroth* eticheta paracenteza pericardului „ca un gest ușuratic și condamnabil, care dezonorează arta chirurgicală”. Cît de bizar și paradoxal sună azi, în epoca de plină ascensiune a chirurgiei cardiace, cuvintele de muștrare ale ilustrului veteran al chirurgiei secolului trecut?

Rezecțiile de ficat în ciroză trebuie privite ca — în general — toate operațiile mari, față de care s-au manifestat la început rețineri. Avem motive să credem, că această intervenție a cărei tehnică și baze fiziopatologice au fost multilateral studiate în ultimii ani, își va găsi o aplicare mai largă și în cazul cirozei hepatice la om.

Sosit la redacție: 18 februarie 1971.

Bibliografie

1. ALLEGRI A., CAMPAGNARI F., BALDRIGHI V.: Arch. E. Marigliano (1957), 13, 379; 2. ANDERSON R. M.: Arch. Path. (1932), 14, 335; 3. ARONSEN K. F., BENGMARK S., DAHLGREEN S., ENGEVIK L., ERICSSON B., THOREN L.: Surgery (1968), 63, 236; 4. BARTÓK I., DOMJÁN GY., HORVÁTH E., KÖRPÁSSY B.: Nature (1960), 186, 397; 5. BARTÓK I., TÓSZEGI A., PÓCSAI J., POKORNY L.: Kísér. Orvostud. (1963), 15, 561; 6. BARTÓK I., VIRÁGH SZ.: Morph. Ig. Orv. Szemle (1967), 7, 22; 7. BARTOLONI ST. OMER F. B., MAGGIORELLI L.: Arch.

„De Vecchi“ (1960), 33, 317; 8. BARTOLONI STOMER F. B., MINCIONE G. PAGNINI P., GORI F.: Arch. „De Vecchi“ (1964), 43, 721; 9. BENGMARK S., ENGEVIK L., ROSENGREEN K.: Surgery (1969), 65, 590; 10. CAMERON G. R., KARUNARATNE W. A. F.: J. Path. Bact. (1936), 42, 1; 11. COSTA A., SMORLESI L.: Arch. „De Vecchi“ (1951), 17, 471; 12. DOMJÁN GY., MAZAREÁN H., BARTÓK I., HORVÁTH E.: Kisérl. Orvostud. (1961), 13, 500; 13. HEINE W. D., STÖCKER E.: Klin. Wschr. (1968), 46, 395; 14. ISLAMI A. H., PACK G. T., HUBBARD J. C.: Cancer (1958), 11, 663; 15. KAUFMANN G.: Beitr. pathol. Anat. (1953), 113, 253; 16. LACQUET A. M.: Arch. Path. (1932), 14, 164; 17. LOVE J. G.: Arch. Path. (1942), 14, 637; 18. MAGGIORELLI L.: Arch. „De Vecchi“ (1959), 29, 83; 19. MALLET-GUY P., CHANELIÈRE N.: Liver regeneration after experimental major hepatectomy in the dog. Conf. Intern. cu tema „Regenerarea ficatului“, Montecatini-Terme, 29—30 oct. 1966; 20. MANCUSO M., MESSINETTI S., NAPOLITANO A.: „Il Fegato“ (1957) 3, 367; 21. MANN F. C., FISHBACK F. C., GAY H. G., GREEN G. F.: Arch. Path. (1931), 12, 787; 22. MAROS T., SERES-STURM L., CSIKY N., KOVÁCS V. V.: „Il Fegato“ (1961), 7, 39; 23. MAROS T., SERES-STURM L., RÁCZ L., KOVÁCS V. V.: Chirurgia (1963), 12, 207; 24. MAROS T., SERES-STURM L.: Rev. Med. (1969), 15, 424; 25. MARRANO D., BAZZOCCHI R.: Arch. Ital. Chir. (1964), 90, 358; 26. MARRANO D.: Studi sperimentali sul meccanismo della rigenerazione epatica da epatectomia parziale nei fegato normale e cirrotico. Conf. Intern. cu tema „Regenerarea ficatului“, Montecatini-Terme, 29—30 oct. 1966; 27. MASSA G.: Pathologica (1947), 39, 357; 28. MASTYNSKA M.: Poznan Soc. Friends Sci. (1961), 21, 303; 29. McCLELLAND R., SHIRES T., POULOS E.: J. Traum. (1964), 4, 282; 30. McDERMOTT W. V. Jr., GREENBERGER N. J., ISSELBACHER K. J., WEBER A. L.: Surgery (1963), 54, 56; 31. MENYHÁRT J., SIMON L.: Acta Physiol. Hung. (1966), 30, 169; 32. MOHR U., SPEETZEN R.: Naturwiss. (1967), 54, 231; 33. MONACO A. P., HALLGRIMSSON J., McDERMOTT W. V. Jr.: Ann. Surg. (1964), 159, 513; 34. OLIVER R. H. P., SUTTON P. M.: Brit. J. Surg. (1964), 53, 138; 35. OLSSON R.: Acta Chir. Scand. (1966) Suppl., 336; 36. PACK G. T., ISLAMI A. H., HUBBARD J. C., BRASFIELD R. D.: Surgery (1962), 52, 617; 37. PECHET G., McDONALD R. A.: Cancer (1961), 14, 963; 38. RABES H., BRÄNDLE H.: Virchows Arch. (1968), 1, 317; 39. RABINOVICI N., WIENER E.: Israel Med. J. (1958), 17, 169; 40. RABINOVICI N., WIENER E.: Gastroenterology (1961), 40, 416; 41. RABINOVICI N., VARDI J.: Surg. Gynec. Obst. (1963), 116, 533; 42. REIFFERSCHIED M., SCHREIBER H. W., KLINGELHÖFER K. H.: Langenbeck Arch. klin. Chir. (1959), 290, 315; 43. ROSSI R.: Chir. Pat. Sperim. (1953) Suppl. 1; 44. ROUILLER CH.: Acta Anat. (1956) 26, 94; 45. SOLOPAIEV B. P., BUTNEV J. P., KUZNETZOVA G. G.: Biul. aksp. biol. med. (1961), 1, 74; 46. STÖCKER E., LIEBSCHER W., ALTMANN H. W.: Experientia (1967), 23, 718; 47. STUCKE K.: Regeneration of liver resections and hepatectomies. Conf. Intern. cu tema „Regenerarea hepatică“, Montecatini-Terme. 29—30 oct. 1966; 48. STUCKE K.: Service Bibl. Roche (1967).