



A. 11.16

Il Policlinico

DOTT. MARIO AUGUSTO BIOGLIO

Membro della Società di Medicina di Parigi

IL RICAMBIO ORGANICO NELLA SINDROME MIOTONICA

Estratto dal POLICLINICO, Volume XIV-M., 1907



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO"

N. 219 - Corso Umberto I - N. 219

1907

Proprietà letteraria

Il ricambio organico nella sindrome miotonica

Studio su di un caso di miotonia incompleta o frusta

per il dott. MARIO AUGUSTO BIOGLIO, membro della Società di medicina di Parigi.

La quistione se la sindrome miotonica sia dovuta a un disturbo del chimismo organico o ad altra causa, *miopatia, neuropatia, psicopatia*, è ancora *sub iudice*. Una prima ipotesi venne emessa da Jolly fin dal 1890, ipotesi seducente, ma che manca ancora oggi di una conferma definitiva. Jolly ammette nella sindrome miotonica un perturbamento del chimismo muscolare capace di dar luogo alla formazione di una sostanza atta a produrre la contrazione. Conseguenza dell'alterato chimismo muscolare sarebbero tutte le anomalie istologiche che si riscontrano nei malati di miotonia. Gli esperimenti di Sidney e Ringer (a) sulle rane dimostrano, che alcuni agenti chimici sono capaci di rallentare la contrazione muscolare e di provocare nei movimenti volontari un certo stato di rigidità, che scompare poi col cessare del movimento stesso. Parrebbe questa dover essere una conferma sperimentale alla teoria di Jolly, per l'analogia che passa fra i fenomeni miotonici e quanto è possibile provocare sperimentalmente; è tuttavia ancora cosa dubbia se i diversi disturbi del chimismo muscolare siano da considerarsi primitivi, o invece secondari, sia alla miotonia (Nikonoff), sia alle alterazioni istologiche del muscolo.

Una nuova conferma a quest'ipotesi parrebbe essere data dalle ricerche del Wersiloff (31), che aveva riscontrato nelle urine dei miotonici un'eccessiva produzione di sostanze di origine muscolare: la *creatinina* ed i *composti sarcinici*.

Più tardi, Betcherew (1896) mette in rapporto la miotonia con la diatesi artritica e, riferendosi al fatto del possibile sviluppo di crampi tonici per effetto di sostanze tossiche, vuoi di origine endogena vuoi esogena, e fondandosi sulle analisi dell'escrezione urinaria di alcuni suoi malati, ritiene che i disturbi della sindrome miotonica debbano essere considerati quali fenomeni di autointossicazione. I fatti

(a) Cfr. KORNOLD. Mem. cit., p. 53.

principali sui quali l'A. fonda la sua opinione sono la relativa frequenza con cui si sono riscontrati nell'urina di questi infermi cilindri e albumina in quantità variabili ed il criterio terapeutico. Infatti l'A. avrebbe ottenuto nei suoi infermi insperati miglioramenti dei sintomi miotonici, mediante cure atte ad accelerare il ricambio materiale, quali la ginnastica, il massaggio, l'idroterapia calda, l'uso delle acque di Vichy, lo ioduro di potassio.

Al giorno d'oggi la questione della patogenesi della miotonia non può certo ritenersi risolta, nè nel senso di Jolly, nè in quello voluto dal Betcherew. L'una e l'altra di queste due ipotesi poggiano invero su basi malsicure e discutibili; mentre, infatti, come si comprende agevolmente, non presentano valore assoluto alcuno le ragioni addotte dal Betcherew a sostegno della sua ipotesi, quali sarebbero la coesistenza in qualche soggetto della miotonia e della diatesi artritica, ed il criterio terapeutico, la base scientifica delle due teorie è assolutamente malfidata non avendo alcun valore reale i vari lavori di ricambio sui quali dette teorie sono basate.

Noi ci limiteremo qui ad una sintesi brevissima dei vari lavori che esistono sul ricambio dei miotonici, sintesi la quale non può che confermarci il loro scarso valore.

Vengono primi alcuni lavori di autori russi, lavori assolutamente incompleti.

Moltschanoff (1895) dice di avere riscontrato in un suo malato una *notevole diminuzione dell'urea, dell'acido urico e del cloro* (a).

Boulguinskii (b) riscontra un'eccessiva escrezione di creatinina in uno dei suoi malati, egli non ci dà tuttavia alcuna cifra, mentre Wersiloff facendo note le ricerche di quest'osservatore accenna anche ad un aumento dei composti sarcinici (?).

Nel giugno dello stesso anno (1897) Nikonoff (27) e Kornhold (17) a pochi giorni di distanza l'uno dall'altro, presentavano alla Facoltà Medica di Parigi, due tesi sulla malattia di Thomsen, ed il Nikonoff pubblicava due analisi di urina fatte eseguire per suo conto dall'ingegnere chimico Nitzberg. I risultati di queste ricerche e di quelle del Kornhold vengono riportati a pag. 18 in apposita tabella, essi sembrano essere in aperta contraddizione con le ricerche contemporanee del Bechterew e con quelle precedenti del Moltschanoff. Ma il valore delle memorie fin qui accennate è, per quanto riguarda le ricerche di ricambio, assai scarso se non assolutamente nullo. Nessuno degli osservatori sopra riferiti ha tenuto conto alcuno del genere di vitto assunto dai loro infermi, mentre tutti hanno limitato ad un sol giorno il periodo di esperimento, nulla curandosi se i loro infermi fossero o no in equilibrio di azoto, nè quale vita conducessero, e ciò per accennare ad alcuni difetti di capitale importanza e comuni a tutti i lavori sopra riferiti. Le memorie di Kornhold e di Nikonoff, pure essendo incomplete dal punto di vista delle ricerche e per i metodi seguiti e per aver trascurato indagini d'importanza capitale, appaiono tuttavia più complete delle precedenti. Esse però per il modo come vennero fatte non sono attendibili quando si pensi che si è potuto dalle analisi di un sol giorno praticate non su urina mista, ma su qualche campione di essa emessa il mattino trarre delle conclusioni di indole generale, memorie tutte queste che si prestano ad una critica troppo severa perchè vogliamo ulteriormente insistervi.

(a) Del lavoro del MOLTSCHANOFF conosco quanto ne riferisce il NIKONOFF suo compatriota, e quanto ne riportano i giornali medici: non posso quindi escludere assolutamente che la mia critica non sia eccessiva dove esistono lavori dell'A. in lingua russa, non riportati da altri giornali cui siamo soliti ricorrere. Ciò vale, in parte, anche per gli altri AA. russi, di cui ho ad occuparmi.

(b) Cfr. WERSILOFF. Mem. cit.

Le ricerche di Bechterew (a) (1897) sembrano a noi presentare un valore assai diverso. Nessuna seria obiezione potrebbe esser fatta ai metodi di indagine usati, nessuna ricerca importante è sfuggita all'autore; è soltanto da deplorarsi che anche egli non si sia curato di calcolare l'azoto ingerito con gli alimenti, di mettere l'individuo in equilibrio di azoto, di analizzarne le feci. Noi riportiamo, con le altre, le ricerche di questo autore nella tabella a pag. 18.

Più tardi (1899) Karpinsky (16) si è occupato ancora dell'argomento e conclude per una grave differenza fra il grado di tossicità delle urine emesse la notte rispetto a quelle del giorno: nella notte l'urina risulterebbe in complesso assai meno tossica, si avrebbe in essa minore quantità di acido urico e quantità più notevole di creatinina. Invece nelle urine eliminate durante il giorno si avrebbero quantità minori di creatinina e minori anche di quanto si osservi nell'individuo normale, poche leucomaine e l'urina sarebbe più tossica.

Noi sorvoliamo sulle memorie degli anni successivi, le quali nulla d'importante aggiungono su questo riguardo; Duse, Astolfoni (9) e Seifert (30) si contentano di dirci che le urine dei loro infermi erano normali (?), del malato di Gaupp (12) non abbiamo notizie precise.

Ballet (1) nel 1902 sostiene di avere ottenuto dalle urine di un miotonico mediante il congelamento, uno speciale alcaloide, ma egli stesso non osa concludere in merito alla sua specificità.

Il recente lavoro di Mingazzini e Perusini tratta ancora assai brevemente la questione del ricambio nella sindrome miotonica. Questi AA. ci danno un'analisi completa dell'urine emessa nelle 24 ore dal loro infermo, essi stessi poi hanno ricercato più volte la quantità totale della creatinina escreta.

Per la mancanza di dati concordi, la questione non è risolta ancora al giorno d'oggi; è per questo che io, seguendo il consiglio del prof. Mingazzini, ho ripreso le ricerche da principio sopra un malato da esso gentilmente concessomi.

*
*
*

A chi è versato nelle ricerche di ricambio materiale, sono note le numerose cause d'errore alle quali si va incontro in questo genere di studi. Le diverse cifre di escrezione sono in rapporto diretto non solo del modo di funzionamento più o meno perfetto dei vari apparati e tessuti dell'organismo, ma esse variano anche in rapporto ad altri fattori, il gruppo etnico cui appartiene l'individuo in esperimento le sue condizioni di ambiente, il suo genere di vita, la sua età, il peso del suo corpo, il vitto che egli assume. Ecco perchè, mentre è cosa relativamente assai facile studiare gli scambi organici di un animale da laboratorio, la cosa diventa di gran lunga più difficile quando si tratta di un uomo. Ove a queste si aggiungano ancora tutte le difficoltà derivanti dalla lunghezza, e talora dalla imperfezione dei metodi di ricerca, si avrà un concetto chiaro di quanto tempo, quanta fatica, quanta pazienza richiede tale genere di studi.

Per la esatta interpretazione, ed a più ampia conferma delle cifre varie ottenute, e allo scopo di prevenire critiche in questo campo assai ovvie, mi sia lecito

(a) Una mia lettera al prof. BECHTEREW onde pregarlo di favorirmi copia del suo lavoro originale rimase, probabilmente a causa della rivoluzione che si svolge oggi in tutta la Russia, senza alcuna risposta; ho dovuto quindi limitarmi a leggere il riassunto della sua comunicazione nel *Neurolog. Centralblatt*. Cfr. *Neurolog. Centralblatt*. 1897, p. 383.

riferire qui brevemente il modo di indagine sperimentale ed i vari metodi seguiti nelle ricerche da me intraprese.

Il Breed, Aubert, Vogel, Neubauer, Grüner, Hofmann, Loebe, Yvon, Clare, Viedner, Sick, hanno attentamente ricercato le medie di eliminazione dei vari elementi costitutivi dell'urina e delle feci nell'uomo sano. Mentre però alcune di tali cifre rispecchiano risultati essenzialmente concordi, altre presentano fra loro non lievi differenze. Così ad es.: le medie di escrezione della creatinina, secondo Neubauer, si avvicinano di molto a quelle date da Loebe e Vogel, mentre invece quelle riguardanti la eliminazione media dell'acido fosforico totale oscillano entro limiti assai ampi a seconda dei diversi osservatori (Breed, Yvon, ecc.). Queste divergenze stanno in relazione molto probabilmente con i metodi vari seguiti, e con tutte quelle altre condizioni di esperimento accennate più sopra e non sempre egualmente considerate. Così è lecito ad es. ammettere che le cifre ottenute in Germania, non siano identiche a quelle ottenute in Francia, variando le condizioni di razza, di ambiente, di clima, di alimentazione. Per queste varie ragioni io ho voluto stabilire esperienze di controllo e mettere in relazione le cifre riguardanti il ricambio materiale della sindrome miotonica con quelle ottenute in un individuo, il quale, oltre a non portare alcuna tara ereditaria evidente, appartenesse al medesimo gruppo etnico e avesse presso a poco lo stesso peso del corpo, ed è con queste principalmente che io stabilirò il raffronto, pur tenendo il massimo conto di quelle trovate dagli altri osservatori che furono, unitamente alle mie, riassunte in una tabella (V. tab. I, pag. 8).

Sarà per tal modo evitato l'errore derivante dalla diversità delle cifre medie date dai diversi osservatori per l'individuo normale, il quale errore ha portato ad es. alla strana diversità nelle conclusioni del Bechterew, da una parte, e del Kornhold, dall'altra, sulle stesse esperienze. Mentre, infatti, il primo ammette nel suo malato una lieve diminuzione nella escrezione dell'urea eliminata, il secondo dice che nel malato di Bechterew la quantità totale dell'urea eliminata era superiore al normale.

Io non ho creduto di dover porre gli individui in esperimento ad un *vitto costante*, perchè non mi parve cosa opportuna obbligare un individuo a mangiare le stesse cose per sì lungo tempo, ciò che nella vita pratica accade assai raramente, per quel disgusto ben naturale che viene a chi assuma per qualche tempo sempre un identico cibo. Nè mi parve, d'altra parte, opportuno assoggettare gli individui stessi ad un *vitto speciale*, come coloro fra gli osservatori ad es. che si sono valse della così detta *dieta mista*, o della *dieta lattea*. Esistono per esempio, ricerche abbastanza accurate, e poco accettabili dal punto di vista dei metodi seguiti, nelle quali veniva dato agli individui in esperimento un vitto composto presso a poco così: carne gr. 300, latte gr. 500, pane gr. 100, pasta gr. 200, uova n. 2, vino mezzo litro, acqua uno o due litri, e ciò nelle 24 ore; il tutto esattamente pesato, calcolato, dosato.

Ma quante volte nell'anno quell'individuo, il quale è probabilmente un operaio o un contadino, mangia la carne e le uova, beve mezzo litro di latte e beve, o beve soltanto mezzo litro di vino? Assoggettando gli individui in esperimento ad un vitto sempre identico o a tale vitto speciale, si hanno risultati poco attendibili, o che almeno si riferiscono al ricambio di quel dato individuo o di quegli individui soltanto per il caso che assumano quella speciale alimentazione, e non in altre condizioni di vitto. I vari rapporti urologici, che sono il vero indice degli scambi organici, anche non ottemperando a queste condizioni, possono essere calcolati se non con maggiore esattezza, certo con naturalezza maggiore, stabilendo una semplice proporzione fra l'*entrata* e l'*esito*. L'aver praticate le mie esperienze in giorni al-

terni per ragioni di opportunità che dirò più avanti, elimina anche la causa di errore data dall'influenza del vitto del giorno prima sulla composizione delle feci e delle urine del giorno dopo. Ho già altrove accennato quale importanza abbia la diversità del vitto giornaliero, sulla composizione dell'urina e delle feci, della prima specialmente; questo fattore, sfortunatamente poco curato dai precedenti ricercatori del ricambio nella miotonia, è stato posto in evidenza anche affatto recentemente dalle esperienze di Maurel (40), Labbé e Marchoisne (37).

Non è lecito trarre conclusioni assolute, diagnostiche, prognostiche o patogenetiche dall'analisi di un'urina, quando, osservate e calcolate attentamente tutte le altre condizioni, non si conoscano con tutta precisione i vari rapporti urologici e, fra questi, il rapporto principe (rapporto azoturico). Ora, questo rapporto varia non solo sensibilmente, ma è capace di oscillare entro limiti assai ampi in causa dell'alimentazione.

Non occorre del resto insistere ulteriormente su questo argomento di per sé tanto ovvio, ed io mi limito qui a trascrivere alcune cifre riferentisi alla composizione media dell'urina umana durante le varie diete, togliendole dal trattato di fisiologia del Luciani :

TABELLA I. — Cifre medie d'eliminazione urinaria trov

	Quantità	Densità a 15°	Reazione	Colore	Aspetto	Azoto totale
Vogel	1375	1020	acida	giallo	limpido	..
Neubauer.	..	1020	acida	giallo	limpido	15.8
Chassevant.	1300	..	acida	..	..	14
Becquerel	..	..	..	..	..	..
Brouardel.	1250	..	acida	giallo	limpido	..
Ranko	..	..	..	..	..	..
Koppe	..	..	..	..	..	..
Hôgar	..	..	..	..	..	..
Biscoff	..	..	..	..	..	..
Grüner	..	..	..	..	..	..
Clare.	..	..	..	..	..	..
Sich	..	..	..	..	..	..
Wiedner	..	..	..	..	..	..
Breed	1650	..	..	..	..	..
Riesell	..	..	..	..	..	..
Yvon.	..	..	..	..	..	13.675

nell'individuo normale dai diversi osservatori (nelle 24 ore).

ELEMENTI VARI RICERCATI

Urea	Acido urico	Creatinina	Acido fosforico totale	Acido solforico totale	Fosfati terrosi	Fosfati alcalini	Cloruro di sodio	Ammoniaca	Residuo solido
32.5	0.55	1.00	2.00	3.5	0.76	1.86	11.5	0.65	60.00
..	0.475	0.90	2.37	2.35	..	..	..	0.7	..
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
35	0.525	..	..	..	..	..	13.65	..	..
20	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	0.6775	..	..	..	..	..	..	..	..
37	..	0.95	..	..	..	..	..	0.8	..
..	0.75	..	3.00	..	..	..	16.5	..	..
32	..	..	..	..	..	..	8.7	..	..
..	..	..	2.094	..	..	..	..	..	..
..	..	..	2.88	..	..	..	17.00	..	..
..	..	..	2.46	..	..	..	..	..	..
..	..	..	2.10	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	3.7	..	..	..	..	..
..	..	..	..	2.8	..	..	..	0.91	..
26.5	..	..	..	2.00	..	..	..	..	..

Segue TABELLA I. — Cifre medie d'eliminazione urinaria trovate nell'individuo normale dai diversi osservatori (nelle 24 ore).

	Quantità	Densità a 15°	Reazione	Colore	Aspetto	Azoto totale
Loebe	..	..	..	..	..	..
Aubert	..	..	..	..	..	..
Bouchard	..	..	..	..	..	..
Voit	..	..	..	..	..	..
Hofman	1250	1020	acida	giallo	limpido	..
Kerner	1491	1021	acida	giallo	limpido	..
Dreschel	..	..	..	..	..	..
Parkes	1500	..	..	..	..	..
Knieriem.	..	..	..	..	..	..
Gauthier	1300	1020	..	..	..	..
Cifra media complessiva . . .	1364.50	1020	acida	giallo	limpido	14.491
Media delle mie osservazioni personali: N = gr. 18.73 Calorie = 3466.18	1395	1025.5	acida	giallo	limpido	16.5342

CLARE. *Experimento de excretionis acidis sulfurici per urinam*. Dorpati, 1854 (riferito da NEUBAUER).
 V. HANTHAUSEN. *Acidum phosphoricum urinae et excrementorum*. Diss. inaug., Halle, 1860.
 HEGAR. *Ueber die Ausscheidung der Chlorverbindungen durch den Harn*. Giessen, 1862 (riferito da NEUBAUER).
 HOFMANN. *Die Creatinine*. Virchows Archiv. 1869, t. XLVIII, pag. 358.
 GRUNER. *Die Ausscheidung der Schwefelsäure durch den Harn*. Giessen, 1862 (riferito da NEUBAUER).
 KOPPE. *Ueber Ammoniac Ausscheidung durch die Nieren*. Petersburger med. Zeitschr. XIV, 2, 1868.
 NEUBAUER. Journ. f. prakt. Chemie. LXIV, p. 177-278 (riferito da VOGEL).

ELEMENTI VARI RICERCATI

Urea	Acido urico	Creatinina	Acido solforico totale	Acido fosforico totale	Fosfati ferrosi	Fosfati alcalini	Cloruro di sodio	Ammoniac	Residuo solido
..	..	0.839	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	2.8	..	..	..	..	..
30.5	..	..	..	3.25	..	..	..	..	..
32.5	..	..	..	..	..	..	..	..	..
..	..	0.835	..	..	..	..	..	0.345	..
38.1	0.94	..	2.48	3.42	1.35	2.07	16.8	0.83	62.95
25.32	0.60	1.12	2.00	2.00	..	..	..	0.26	..
33.18	0.55	0.91	2.01	3.16	0.47	2.69	12.366	..	..
..	..	..	..	..	..	..	..	0.625	..
33.00	0.52	1.00	4.03	..	..	1.06	13.65	..	60.58
31.3	0.5763	0.9442	2.493	2.898	0.86	1.92	13.352	0.640	61.17
31.5030	..	1.1534	2.5882	3.267	1.089	2.1780	12.8179	1.1719	88.88

KANHE. *Beob. und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen etc.* München, 1856.
 KESSEL. *Ueber die Phosphorsäure Ausscheidung im Harn bei Einnahme von Kohlensäuren Holzt* Hoppe-Seyler, Med. Chem.,
 Untersuch., Heft 3, 1868.
 SICH. *Versuche über die Abhängigkeit der Schwefelsäuregehalts des Urins von der Schwefelsäurezufuhr*. Inaug. Abhdlg. Tübingen, 1869.
 SUPINO. *Diagnostica medica*. Torino, 1899, Passim.
 VOGEL. *Semeiotique de l'urine humaine etc.* In NEUBAUER et VOGEL. *Analyses de l'urine*, deuxième partie. Paris, 1877.

		Alimentazione					
		Carne (Bunge)		Pane (Bunge)		Mista (Parkes)	
Volume dell'urina		1672 cmc.		1290 cmc.		1500 cmc.	
Sostanze organiche	Urea	67.200	70.761	20.600	21.84	33.18	34.61
	Acido urico . . .	1.398		0.253		0.55	
	Creatinina . . .	2.163		0.961		0.81	
Sostanze minerali	Potassa	3.308	19.489	1.314	13.635	2.50	26.73
	Soda	3.991		3.923		11.09	
	Calce	0.328		0.339		0.26	
	Magnesia	0.294		0.139		0.21	
	Cloro	3.817		4.996		7.50	
	SO ³	4.674		1.265		2.01	
	Acido fosforico .	3.437		1.659		3.16	

Del resto nel caso mio, se il porre i due individui ad uguale vitto, costituiva un'enorme diminuzione di lavoro, non era cosa però del tutto senza difetto, principalmente per il fatto che due individui, anche se di eguale peso, di eguale costituzione organica, di identica età, di identica professione e appartenenti allo stesso gruppo etnico e sociale, possono avere bisogno di un numero di calorie diverse non solo fra loro due, ma nello stesso individuo, diverso per i vari giorni, diverse potendo essere le esigenze del loro organismo.

E tanto più mi parve essere necessario attenermi a questo metodo, che, pur avendo potuto pormi per tutto il resto nelle migliori condizioni d'esperimento, non mi fu tuttavia possibile eliminare l'errore dato dalle differenze d'età dei due soggetti. A ciò si aggiunga ancora che mentre il G. mangiava assai moderatamente, il Carlo C. invece, era forte mangiatore.

I due individui in esperimento furono pertanto tenuti al loro vitto ordinario e preferito per tutto il periodo delle esperienze.

Tutti i vari componenti di tale vitto furono sempre esaminati scrupolosamente dal punto di vista dei loro principali costituenti. Infatti, per quanto il valore di questi si trovi facilmente consultando apposite tabelle (Chassevant, Gauthier, Celli, Bunge, von Nörden), esso varia tuttavia, se pure in piccole proporzioni, per la differente composizione dei cibi nei vari luoghi, e per uno stesso luogo, presso i vari commercianti; questo più specialmente si dica per il pane, la carne ed il latte. Tuttavia, allo scopo di diminuire sensibilmente la grave fatica delle ricerche, io ho curato di fare assumere quando mi era possibile, uguali qualità di cibo; ciò che potei fare soltanto per il formaggio da mangiare, che fornii io stesso prendendolo sempre dalla stessa forma; i valori pertanto dell'azoto e degli altri componenti di esso, si troveranno nelle tabelle sempre identici. E ciò si ripeta per l'analisi delle uova i cui componenti furono calcolati secondo le cifre medie date dagli autori. Le analisi

dei vari cibi furono poi ripetute *tre* volte per l'individuo sano, e *sei* volte per il miontonico, traendo le altre cifre dalla media di queste varie analisi, rispettivamente, mediante le debite proporzioni.

Le varie analisi chimiche degli escreti, furono eseguite a giorni alterni, non potendosi, con i metodi da me usati, completare in un solo giorno gli esperimenti. Al principiare delle analisi i due soggetti erano già da qualche giorno (quattro) stati assoggettati ad un vitto quasi identico a quello delle esperienze ciò che del resto è il loro vitto pressochè ordinario.

Infine dirò ancora che i due individui su cui ho eseguite le mie esperienze presentavano presso a poco identico peso e, per essere ambedue impiegati, e scapoli, presso a poco seguivano uguale metodo di vita.

Le mie esperienze vertono sulle urine e sulle feci; di queste ultime vennero ricercate le cifre che hanno un reale valore pratico, di tutti gli elementi principali delle urine, venne eseguita la ricerca quantitativa; per quanto riguarda l'esame del sedimento esso venne da me eseguito tutti i giorni e fu pure una volta controllato dall'egregio dott. Ricci, aiuto alla Cattedra di chimica clinica dell'Università, al quale debbo i miei ringraziamenti più vivi.

Quanto ai metodi seguiti nell'analisi quantitativa dei vari costituenti dell'urina:

- a) la quantità fu calcolata con il metodo volumetrico;
- b) la reazione con la carta di tornasole;
- c) il peso specifico con l'urometro di Heller a termometro;
- d) l'urea con il metodo molto esatto descritto da Chassevant (a), avendo cura di rifare ogni giorno la soluzione di ipobromito di soda, per evitare l'alterarsi del liquido;
- e) l'azoto totale con il metodo di Kjeldhall e facendo uso per la titolazione della soluzione N_{10} di acido solforico e di soda;
- f) l'acido fosforico totale ed i fosfati terrosi vennero dosati con il metodo di Neubauer e Vogel;
- g) l'acido solforico con il metodo volumetrico descritto dagli stessi autori;
- h) per la ricerca quantitativa dell'acido urico venne usato il metodo esatissimo, sebbene assai lungo, del Salkowski-Ludwig;
- i) per quanto riguarda la creatinina io ho seguito il metodo di Neubauer, ritenuto esatissimo, ed ho sempre ripetuto ogni giorno per ogni individuo l'esperimento su due varie quantità di urina, traendo dalle cifre ottenute la media, potendo essere questa ricerca del più grande interesse nel caso speciale della malattia di Thomsen;
- k) i cloruri vennero dosati con il metodo di Volhard e Falk; per il residuo solido totale si usò del coefficiente di Haeser. Infine l'ammoniaca urinaria venne dosata con il metodo di Schlösing.

La lunghezza eccessiva delle ricerche, le difficoltà gravi per compierle, e lo scarso interesse che esse presentavano, mi hanno fatto abbandonare la ricerca quantitativa di alcune sostanze del resto di poca nota costituzione e di dubbia interpretazione; tali la *xantina*, la *sarcina*, l'*acido ossalurico*, l'*urocromo*, ecc. Per brevità poi si sono omessi nelle varie tabelle i risultati delle ricerche qualitative riguardanti i costituenti anormali e patologici delle urine che tuttavia furono sempre ricercati metodicamente. Mancano sempre fra essi l'albumina, il glucosio, l'acetone, mentre invece si riscontra spesso nel G.... la presenza di piccole quantità di *sangue* e costantemente fu rinvenuto il *pus* in quantità variabili.

(a) CHASSEVANT. Mem. cit., p. 276.

Delle analisi praticate sulle varie sostanze alimentari, dirò molto brevemente. Il malato è persona molto cortese, intelligente, e si è volentieri sottoposto a questi studi con tutte le noie che essi gli procuravano; io stesso che l'ho fatto venire appositamente dall'isola di Maddalena, dove oggi trovasi impiegato alla sotto direzione del genio militare, giorno per giorno, gli ho pesato le varie quantità di sostanze alimentari e misurata la quantità dei liquidi da ingerirsi, dopo avere prima saggiato per vari giorni quale fosse la quantità e qualità media del suo vitto ordinario, tutte le pesate vennero fatte con bilancia di precisione, tutte le misurazioni con strumenti esattamente calibrati in centimetri cubi. Di tutti i cibi e dei liquidi assunti venne, come si è già detto, per sei volte presa piccola parte ed analizzata in rapporto alla *quantità totale d'azoto* (metodo di Kjeldhall), ai *grassi* (metodo di Soxlet) (a), agli *idrocarburi* (metodo delle differenze fra il peso totale delle sostanze e il peso complessivo dell'acqua, delle ceneri, del grasso, e delle sostanze azotate), all'*alcool* (tabella di Haas, metodo del picnometro), all'*acqua* (metodo delle pesate successive).

Il calcolo delle sostanze azotate fu fatto moltiplicando la cifra dell'azoto totale per i vari coefficienti costanti (Shölösman e Ritthausen), il numero delle calorie venne calcolato servendosi dei coefficienti del Rubner.

Un'ultima serie di ricerche riguarda il ricambio dei due soggetti in esperimento durante il digiuno più assoluto, durato 24 ore.

* * *

Ho già accennato altrove come il malato lo debba alla cortesia del prof. G. Mingazzini; mi limiterò pertanto qui a riassumere brevemente la storia clinica di esso, ampiamente svolta in apposita memoria (23) alla quale si potrà ricorrere, quando si vogliano più ampie notizie di esso.

Aggiungerò solamente i pochi particolari raccolti da me sul malato per quanto riguarda i due anni successivi alla pubblicazione della suddetta memoria.

G... A... di anni 45; nessuna tara ereditaria, non lues, non abuso di alcoolici. L'infermo ricorda come da bambino ogni tanto cadesse, senza tuttavia saperne dare una spiegazione soddisfacente di questo fatto; nello sbadigliare anche, talora gli accadeva di rimanere con la bocca aperta.

In età di 26 anni, sembra, dopo essersi esposto a cause reumatizzanti, in teatro, una sera avendo cercato di alzarsi, il movimento gli riuscì impossibile e fu colpito da un dolore piuttosto acuto nel polpaccio di destra. Fu messo in una carrozza e trasportato a casa: le gambe erano rigide. Dopo alcuni giorni insorse di nuovo uno stato di rigidità in estensione degli arti inferiori, fenomeno che l'obbligò a gettarsi a terra dove restò per 4 o 5 minuti. Dopo qualche settimana, insortò un nuovo attacco, l'infermo fu trasportato all'ospedale, dove dopo qualche ora, cessò il dolore; mentre persistette l'attitudine in estensione degli arti. Se l'infermo cercava di fletterli si risvegliava in essi una scossa a tipo estensorio. Dopo sei mesi egli era guarito, e per 12 anni circa, dopo aver fatto una cura di fanghi, andò esente da qualsiasi disturbo. In quest'epoca le scosse si rinnovarono e sembra allora subissero l'influenza della psiche, aumentando sotto l'influenza degli stati emotivi. Migliorò con la buona stagione e stette poi bene per circa 3 anni. Nel 1902 soffrì nuovi attacchi, insorse difficoltà nell'incasso, si manifestarono accessi di contrattura a tipo estensorio in ambedue le gambe, indi queste contratture si generalizzarono, estendendosi anche alle braccia talché spesso accadeva che l'infermo volendo prendere un oggetto lo lasciasse cadere per l'intervenire di una *subitanea contrazione in senso estensorio delle dita*. Tremore, ipereccitabilità meccanico-muscolare. Contratture e crampi si avevano anche nei muscoli della gamba. Da quell'epoca andò migliorando sempre e ciò sino al 1903.

(a) All'etere solforico fu, come estrattore, sostituito l'etere di petrolio, secondo la modificazione introdotta da Musso e Manetti. Cfr. CELLI, *Manuale dell'igienista*, vol. 1º, pag. 599.

Nell'aprile di quest'anno inciampò in una radice sporgente del suolo e cadde senza potersi riparare con le mani, perchè erano insorte le contratture estensorie nelle braccia; intervennero contemporaneamente anche lievi disturbi a carico della lingua. Dal maggio del 1903 al settembre 1905 epoca in cui è cominciato questo lavoro, il G... è stato sempre abbastanza bene, tuttavia soffriva qualche volta e soffre ancora attacchi di emicrania oftalmica di media intensità e di dispepsia nervo-motrice.

Il 2 settembre, mentre camminava, ad un tratto, sentì irrigidirsi la coscia sinistra, ed ebbe una contrattura muscolare a tipo estensorio, talchè dovette rallentare il passo ed appoggiarsi al braccio di un amico per non cadere. Questo attacco durò circa mezz'ora. L'infermo accusa stipsi ostinata la quale interviene a periodi, e talora avverte un senso di stanchezza e di dolore sordo nelle articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee, come se avesse compiuto qualche grave fatica, ed egli afferma che, se tenta di chiudere le dita, la flessione di esse non riesce completa.

Temperatura 36°, 8'. Polso 78, ritmico, piccolo, facilmente compressibile, celere.

Per tutto quanto si riferisce all'esame obbiettivo mi limito a rimandare al lavoro di Mingazzini e Perusini, dove esso è descritto con tutta larghezza, non presentando oggi l'infermo nulla di particolare da questo lato.

Il 1° ottobre io ho cominciato le mie esperienze sull'individuo sano e le ho continuate sino al giorno 13. Vennero eseguite complessivamente 6 analisi complete dell'urina e delle feci; due di esse si riferiscono allo stato digiuno, mantenuto per 24 ore (V. esp. I e II) per le altre 4 si troverà anche l'analisi delle varie sostanze alimentari. Nelle prime due di queste ultime analisi (V. esp. III e IV) l'individuo in esperimento aveva assunto una specie di pasto di prova (pranzo), nelle altre (V e VI) è riferito il vitto delle 24 ore. Dalle esperienze III e IV nelle quali le analisi vennero eseguite dopo 8 ore dalla ingestione del cibo può dedursi la rapidità con la quale i fenomeni del metabolismo organico si compievano in questo individuo.

La tabella riassuntiva n° 1 (v. pag. 8) con le medie dei diversi osservatori, riunisce anche le cifre medie delle ultime due esperienze nel Carlo C. Queste due tabelle (V e VI) ci dicono che questo individuo eliminava per la via delle urine circa il 72.27 % dell'azoto ingerito con gli alimenti; il valore di questa percentuale è in rapporto diretto della qualità dell'azoto ingerito (Marchoisne). Il bilancio del soggetto fu:

Nel primo giorno:

N. introdotto	N. feci	N. urine	Bilancio	Correzione al bilancio (I)
22.893	3.9970	16.212	+ 2.6831	+ 1.6375

Nel secondo giorno:

N. introdotto	N. feci	N. urine	Bilancio	Correzione al bilancio
22.893	3.6181	16.7800	+ 2.4949	+ 1.7493

Risultati pressochè analoghi ottenne il Von Noorden su un individuo sano durante sei giorni di esperienza:

Giorno	N. introdotto	N. feci	N. urine	Bilancio
1°	15.8	1.08	13.4	+ 1.32
2°	15.7	1.08	14.2	+ 0.42
3°	12.3	1.08	12.3	- 1.08
4°	12.3	1.08	10.8	+ 1.42
5°	15.9	1.08	12.9	+ 1.92
6°	12.3	1.08	12.0	- 0.78

Le cifre riunite in quest'ultima tabella rappresentano il vero bilancio del soggetto, dedotte dall'azoto ingerito quelle piccole quantità le quali non vengono eliminate nè come azoto urinario nè come azoto delle feci (Leo).

Il valore del rapporto fra l'azoto totale ingerito e l'azoto ureico, subisce anche esso oscillazioni non indifferenti a seconda delle quantità e della qualità dell'azoto ingerito. Secondo le esperienze di Maurel, tutto l'azoto alimentare, tranne una quantità che varia da gr. 0.10 a gr. 0.12 per chilogramma corporeo verrebbe trasformato in urea, questo rapporto è nel mio soggetto pari a gr. 0.125 per chilogramma, esso oscilla quindi nei limiti del normale. Il rapporto che passa fra l'azoto totale urinario e l'azoto ureico è nel normale di circa 5 : 4 (Gley-Richet), nel mio soggetto il valore di questo rapporto è di 5 : 4.4.

Il valore del rapporto azoturico, non è del tutto costante essendo anch'esso in una certa relazione con le varie qualità e quantità di albumina assorbita, tuttavia esso oscilla sempre entro limiti assai ristretti, salvo quando si abbassi di molto la quantità dell'albumina stessa. Labbé e Marchoisne nelle loro esperienze, relativamente recenti, ammettono ad esso un valore medio di 82.5. Létienne et Masselin ritengono che tale valore possa oscillare fra 85 e 87. Anche queste lievi oscillazioni stanno probabilmente in rapporto con le quantità varie dell'albumina introdotta e con la forma sotto la quale essa venne ingerita. Labbé e Marchoisne infatti hanno osservato che con dosi d'albumina da 27 a 58 grammi il valore del rapporto azoturico discende a 81.55, mentre per quantità d'albumina molto inferiori (gr. 10-21) esso può anche giungere a 54.71.

Nel mio soggetto tale rapporto è di 89.6 esso si approssima quindi di molto alla media normale, la lieve differenza fra questa e le cifre degli osservatori precedentemente accennati, va riferita alle quantità di albumina introdotte dal soggetto, quantità alquanto superiori alla media.

La *cifra media dell'urea* oscilla nel mio soggetto entro i limiti del normale.

La *cifra dell'acido urico* è nel mio soggetto alquanto superiore alla media data da qualche osservatore (gr. 0.7214 invece di gr. 0.5763) essa tuttavia può dirsi oscilli nei limiti del normale (0.55 (Parkes), 0.75 (Vogel), 0.70 (Dreschel).

Al contrario, la *cifra della creatinina* (0.5414) è alquanto inferiore alla media normale (0.91 (Parkes), 0.98 (Grocco), 1.12 (Dreschel) e questa differenza ci è spiegata dal fatto che il mio soggetto durante l'esperimento non ha mai fatto uso di carne o di brodo. Questo fatto ha la sua importanza perchè, come diremo in seguito, il G.... soltanto con il brodo (cc. 1000) introduceva, in media, una quantità di creatinina uguale a gr. 0.1227.

Il *rapporto dell'acido urico all'urea* è nel normale di 1 : 40 secondo Létienne et Masselin, di 1 : 45 secondo Landois, nel mio soggetto è di 1 : 434, oscilla cioè entro i limiti del normale.

Il *rapporto dell'acido fosforico all'urea* che è nel normale di 1 : 10, nel mio soggetto è di 1 : 956.

Il *rapporto dell'acido fosforico all'azoto totale* è nel mio soggetto di 18.1 p. 100; per Robin, esso nel normale sarebbe circa del 18 p. 100.

Il *rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati alcalini* è nel mio soggetto come per tutti gli altri osservatori di 1 : 3.

Il *rapporto del cloruro di sodio all'urea* che nel mio soggetto è di 40.9 p. 100 per Létienne et Masselin è di circa 42 p. 100.

Lascio di parlare di tutti gli altri rapporti urologici i quali hanno importanza assai minore. Un'importanza assai relativa ha anche il valore dei coefficienti urologici assoluti, vale a dire la composizione media dell'urina riferita ad 1 kgr. di peso corporeo nelle 24 ore, cioè nell'unità di tempo. Io mi limiterò qui a trascr-

vere questi vari coefficienti ponendoli in rapporto con quelli recentemente ottenuti da Létienne et Masselin senza molto insistere sul reale valore di essi, perchè in dipendenza di fattori molto diversi e molto complessi: l'età, il genere di alimentazione, il clima, e più principalmente la varia composizione del kgr. corporeo nei vari individui.

Coefficienti urologici assoluti per l'urina normale umana.

Létienne e Masselin		Bioglio	Létienne e Masselin		Bioglio
Volume dell'urina . . .	20	20.5	Fosfati totali	0.042	0.050
Urea	0.42	0.481	Fosfati alcalini	0.0315	0.033
Acido urico	0.01	0.011	Fosfati terrosi.	0.0105	0.016
Cloruri	0.175	0.195	Azoto ureico	0.18	0.224
Solfati.	0.045	0.034	Azoto totale.	0.21	0.253

* *

La tabella riassuntiva n. II (pag. 18) riunisce il risultato medio complessivo in 11 giorni di esperimento sul mio malato, ed i risultati ottenuti dai vari osservatori rispettivamente sui loro infermi, tutte queste cifre sono poi poste in immediato confronto con quanto rappresenta la media dell'individuo normale. Essa pertanto ci permette con un solo colpo d'occhio di valutare le differenze che esistono fra la media di escrezione urinaria del malato di miotonia e le medie relative dell'uomo sano, secondo la più gran parte degli sperimentatori, e ci permette anche di vedere quali siano i risultati dei miei esperimenti rispetto a quelli degli altri AA. Dirò qui brevemente, ma partitamente delle alterazioni quantitative che ho riscontrate nei vari costituenti dell'urina. Ripeto tuttavia che dalle sole cifre non si può mai assurgere ad un concetto sintetico, nè mai come in lavori di questo genere io ho riconosciuto il valore e la giustezza di quanto or non è molto mi ripeteva il De-Giovanni: « Vi sono delle menti più atte per loro speciale natura e tendenza ai lavori di analisi, altre invece più specialmente si piacciono della sintesi e solo da queste può scaturire un'opera completa ».

Porre a confronto quanto hanno ottenuto nelle loro ricerche altri osservatori con quanto ho ottenuto io non è che fare della matematica e la matematica pura in chimica clinica ha ben poco valore. Molto più interessante dal punto di vista diagnostico pronostico patogenico riesce l'indagine minuta dei vari coefficienti e rapporti urologici; soltanto da questi scaturisce l'idea dello stato normale e rispettivamente dello stato patologico, essi rappresentano il lavoro di *sintesi*.

Nella valutazione delle cifre medie di eliminazione urinaria noi ci atterremo qui, come per l'individuo normale, ai risultati riguardanti le esperienze XI e XXI i quali si riferiscono al periodo di 24 ore.

Il G.... presenta negli 11 giorni di esperienza questi rapporti fra l'azoto introdotto e l'azoto eliminato:

N introdotto	N feci	N urine	Bilancio	Correzione al bilancio
12.894	1.3479	11.1207	+ 0.4254	+ 0.0098
12.649	0.9871	11.6128	+ 0.0491	— 0.3665
12.849	0.5121	10.9991	+ 1.3378	+ 0.9222
11.938	0.3815	11.2612	+ 0.2953	— 0.1203
12.7902	1.0981	10.584	+ 1.1081	+ 0.6925
12.589	0.6100	11.8712	+ 0.1078	— 0.3078
12.5832	0.3001	11.9001	+ 0.3830	+ 0.0326
10.901	1.3785	9.9152	— 0.3927	+ 0.0229
10.9010	0.5012	9.8760	+ 0.5238	+ 0.1182
17.5372	2.7610	14.6978	+ 0.0784	+ 0.3372
17.5372	0.7150	15.2890	+ 1.5368	+ 1.1212

TABELLA II. — *Medie complessive di escrezione urinaria secondo i diversi osservatori*

	MEDIE NELLE				
	Molt Schanoff	Wersiloff	Nikonoff		Kornhold
	1 osservazione	1 osservazione	1 ^a osservazione	2 ^a osservazione	1 osservazione
Peso del corpo in Kg.	?	?	63	70	?
Quantità totale delle urine . . .	?	?	?	1950	2050
Colore	?	?	giallo	giallo	giallo
Aspetto	?	?	limpido	torbido	?
Reazione	?	?	acida	acida	acida
Densità	?	?	1024	1023	1018
Sedimento	?	?	presente	presente	..
Residuo solido totale	?	?	?	104.50	85.97
Azoto totale nelle 24 ore	?	?	?	?	?
Azoto ureico nelle 24 ore	?	?	?	?	?
Urea nelle 24 ore	17.00	?	37.5 (?)	48.75	38.44
Acido urico nelle 24 ore	diminuito (?)	?	0.9 (?)	0.975	0.912
Creatinina nelle 24 ore	?	aument. (?)	1.275 (?)	1.950	1.230
Acido solforico nelle 24 ore . . .	?	?	?	?	?
Acido fosforico totale nelle 24 ore	?	?	2.55 (?)	3.68	2.505

nella malattia di Thomsen in rapporto alla media di escrezione dell'individuo normale.

SINDROME MIOTONICA						MEDIE DELL'INDIVIDUO NORMALE	
Betcherew	Karpinski	Ballet	Mingazzini e Perusini	Bioglio		Media complessiva secondo i vari osservatori	Media ottenuta nell'esperimento personale 1 osservazione
media di 2 osservazioni	1 osservazione	1 osservazione	1 osservazione	11 osservazioni			
?	?	?	normale (?)	?	66	65	65
?	1600	?	id.	2500	1373.54	1364.50	1395
giallo	giallo	?	id.	giallo	giallo	giallo	giallo
torbido	torbido	?	id.	torbido	torbido	limpido	limpido
acida	acida	?	id.	acida	acida	acida	acida
?	1023	?	id.	1016	1025	1020	1025.5
presente	presente	?	id.	?	presente	assente	assente
?	137.184	?	id.	93.20	83.7176	61.17	88.88
16.85	15.532	?	id.	?	12.6179	14.401	16.5342
?	?	?	id.	?	10.1258	11.5923	14.6135
30.435	29.408	?	id.	46.1625	21.6982	31.3	31.5030
1.175	?	?	id.	1.1850	0.3926	0.5763	0.7214
?	?	?	id.	2.40	1.2861	0.9442	1.1534
?	?	?	id.	12.225	3.4558	2.493	2.5882
1.93	2.40	?	id.	7.765	1.7562	2.808	3.267

Segue TABELLA II — *Medie complessive di escrezione urinaria secondo i diversi osservatori*

	MEDIE NELLA				
	Molt Schanoff	Wersiloff	Nikonoff		Kornhold
	1 osservazione	1 osservazione	1 ^a osservazione	2 ^a osservazione	1 osservazione
Fosfati terrosi nelle 24 ore . . .	?	?	?	?	?
Fosfati alcalini nelle 24 ore . . .	?	?	?	?	?
Cloruro di sodio nelle 24 ore . . .	diminuito (?)	?	28,50 (?)	34,125	20,00
Ammoniaca nelle 24 ore	?	?	?	?	?
Albumina	?	?	assente	assente	assente
Glucosio	?	?	tracce	tracce	id.
Muco-pus	?	?	presente	presente	?
Acidi biliari	?	?	?	?	assenti
Pigmenti biliari	?	?	?	?	id.
Indacano	?	?	?	?	?
Sangue	?	?	?	?	?
Cilindri	?	?	?	?	?
Ossalato di calcio	?	?	presente	?	presente
Cistina	?	?	?	presente	?
Tiro-sina	?	?	presente	id.	?
Alcaloidi	?	?	?	?	?

nella malattia di Thomsen in rapporto alla media di escrezione dell'individuo normale.

SINDROME MIOTONICA						MEDIE NELL'INDIVIDUO NORMALE	
Betcherew		Karpinski	Ballet	Mingazzini e Perusini	Bioglio	Media complessiva secondo i vari osservatori	Media ottenuta nell'esperimento personale 1 osservazione
media di 2 osservazioni	1 osservazione	1 osservazione	1 osservazione	1 osservazione	11 osservazioni		
0.325	?	?	normale (?)	2.60	0.4310	0.86	1.089
1.655	?	?	id.	5.165	1.2333	1.92	2.178
13.225	23.36	?	id.	15.00	18.7738	13.352	12.8179
?	0.736	?	id.	?	1.1879	0.640	1.1719
presente	presente	?	id.	assente	assente	assente	assente
?	?	?	id.	id.	id.	id.	id.
?	?	?	id.	id.	presente	id.	id.
?	?	?	id.	id.	assenti	assenti	id.
?	?	?	id.	id.	id.	id.	assenti
aumentato	?	?	id.	tracce	normale	normale	normale
?	?	?	id.	assente	presenti	assente	assente
presenti	presenti	?	id.	?	assenti	assenti	id.
?	?	?	id.	?	presente	assente	id.
?	?	?	id.	?	assente	id.	id.
?	?	?	id.	?	id.	id.	id.
?	?	?	presenti (?)	?	?	assenti	assenti

Queste cifre ci dimostrano che il bilancio azotato in questo soggetto è lungi dal mostrarsi normale, ed è il più delle volte negativo. Il G... eliminava con le urine il 95 % dell'azoto alimentare. Questa cifra non dimostra che il ricambio del miotonico è più attivo del normale, essa, come abbiamo detto, sta in relazione diretta con il grado di assorbibilità dell'azoto introdotto. Più importante invece è vedere sotto quale forma l'azoto viene eliminato e se cioè, e fino a qual punto, i processi di combustione organica sono nel miotonico identici al normale.

Il rapporto che passa fra l'azoto ingerito e l'azoto ureico è nel normale presso che costante. Per Maurel, noi abbiamo detto, tutto l'azoto alimentare meno gm. 0.10, 0.12 per kg. corporeo passa nell'urina allo stato di urea; nelle mie esperienze questa cifra diventa 0.125; nel mio malato questo rapporto è di 0.0465 cioè notevolmente inferiore al normale, ciò che ci dice che dell'azoto ingerito, una parte notevolmente superiore al normale è trasformata in urea. In questo stesso malato tutto l'azoto totale sta all'azoto ureico come 5 : 4.004.

Dei rapporti urologici, il rapporto azoturico è di 80.1 % cioè esso si mostra un poco inferiore alla media (85-87) ed esso risulta inferiore anche se si consideri le relativamente piccole quantità di albumina introdotte dall'infermo. Infatti noi sappiamo che il rapporto azoturico si mantiene costante (82.5 circa) per dosi normali di albumina e si riduce assai poco (81.55) quando l'albumina introdotta scende da 58 a 27 grammi: mentre nel mio malato la media dell'albumina introdotta è di grammi 75.5702. Tale rapporto pertanto può dirsi notevolmente abbassato. Lo abbassarsi del rapporto azoturico, sta in relazione con una diminuita escrezione dell'urea. Essa infatti nel mio malato scende ad una media di gm. 21.6982 nelle 24 ore.

Piuttosto bassa è anche la media di eliminazione dell'acido urico (gm. 0.3926 nelle 24 ore). Parallelamente all'abbassarsi di queste due medie, si mostra abbassato anche il valore del relativo loro rapporto (0.723 : 40).

Il fatto che le quantità di urea e quelle di acido urico diminuiscono in questo individuo parallelamente, potrebbe a tutta prima sembrare un controsenso. Ma l'acido urico non può essere oggi più considerato come un anello intermedio delle trasformazioni albuminoidi: Senator, Rica, ed altri, hanno notato che diminuendo i processi di ossidazione organica con le sottrazioni sanguigne e con il provocare disturbi respiratori, la quantità dell'acido urico non aumentava punto, mentre Kössel e Horbaczewski hanno dimostrato che l'acido urico può avere origine dalla scomposizione delle nucleine e rispettivamente di elementi ricchi di esse.

Per quello che riguarda la creatinina io ho ottenuto una cifra media di eliminazione di gm. 1.28613. Queste esperienze eseguite più volte e con tutta la cura, dicono che l'eliminazione di questa sostanza non è nel mio malato di molto aumentata ma essa oscilla nei limiti del normale (0.91 (Parkes), 0.98 nei giovani e 0.45 nei vecchi (Grocco), 0.9442, cifra media complessiva). Le lievi differenze che esistono fra le cifre trovate da me nel G.... e queste medie, mi pare non presentino gran valore assoluto, ove si consideri che la cifra della creatinina nell'individuo sano può anche raggiungere gm. 1.7 - 2.1 (Jonshon). E' da notare poi anche come sopra ho detto, che il G.... introduceva soltanto con il brodo una media giornaliera di creatinina di gm. 0.1227.

Il rapporto dell'acido fosforico all'urea è in questo infermo di 0.809 : 10, quello dell'acido fosforico all'azoto totale di 14 : 100, circa.

Il rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati alcalini è di 1.048 : 3.

Il rapporto del cloruro di sodio all'urea è di circa 86 : 100.

I coefficienti urologici assoluti delle urine nella sindrome miotonica sono riportati nella tabella III (pag. 24).

E riassumendo, nel G....: *la quantità totale delle urine eliminate nelle 24 ore, il loro colore, la loro reazione, la creatinina, l'ammoniaca urinaria, il residuo solido totale, si presentano completamente normali, è alquanto diminuita*, invece l'escrezione di gran parte dei componenti chimici normali delle urine, *l'azoto totale, l'azoto ureico, l'acido fosforico totale, i fosfati terrosi ed i fosfati alcalini; l'acido solforico ed i cloruri* sono invece eliminati in lieve eccesso.

Dei rapporti urologici, sono normali:

- a) il rapporto fra l'azoto totale urinario e l'azoto ureico;
- b) il rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati alcalini.

Sono invece anormali in vario grado:

a) il rapporto che passa fra l'azoto ureico e l'azoto totale ingerito. Infatti, mentre questo sarebbe, secondo le cifre di Maurel circa del 65.3 %, nel mio malato invece esso è del 76.7 % (a);

- b) è notevolmente abbassato il rapporto azoturico;
- c) è alquanto abbassato anche il rapporto fra l'acido urico e l'urea;
- d) è di poco abbassato il rapporto fra l'acido fosforico totale e l'urea;
- e) è abbassato lievemente il rapporto fra l'acido fosforico e l'azoto totale;
- f) il rapporto del cloruro di sodio all'urea è molto superiore al normale.

* * *

Nella tabella III (pag. 24) io ho riunito il valore dei vari rapporti urologici nella sindrome miotonica quale ho potuto trarre dalle cifre dei diversi osservatori e per quello che mi fu possibile. Ora noi vediamo che, mentre per alcuni di essi le differenze sono pressochè trascurabili, per altri invece esse appaiono grandissime, talchè non ci è dato da tutte queste osservazioni trarre alcun criterio assoluto.

(a) Per il fatto che nelle reazioni medie di vitto, tutto l'azoto alimentare eccetto gm. 0.10 per kg. corporeo passa nell'urina sotto forma d'azoto ureico (Maurel) calcolando il peso medio di un individuo a 66 kg. e la sua razione media di gr. 120 di albumina (Bunge), e calcolando ancora che questa albumina contenga circa il 15 % di azoto (Leo) avremo che la quantità di N la quale non passa allo stato di N ureico è in questo individuo di gm. 6.60 (0.10 per kg.) quindi:

$$11.40 : 18 = x : 100.$$

$$x = 63.3$$

Analogamente nel mio malato si dovrebbe avere:

$$6.5971 : 13.1971 = x : 100.$$

$$x = 57.$$

Invece si ha l'altra proporzione: 10.1258 : 13.1971 = x : 100, dove x = 76.7.

TABELLA III. — *Confronto fra i vari rapporti urologici nella sindrome miotonica secondo i diversi osservatori, ed il loro valore nel normale.*

24

	(a) Sindrome miotonica				(b) Individuo normale					
	Nome dell'osservatore									
	Nikonoff 1 ^a osservaz.	Nikonoff 2 ^a osservaz.	Kornhold	Bechterew Media di 2 osserv.	Bechterew 1 ^a osservaz.	Minguzzi e Persini 1 ^a osservaz.	Bioglio Media di 11 osserv.	Media secondo Létienne et Maselin	Media secondo le mie espe- rienze personali	Media secondo Mauri
Peso del soggetto (Kg.).	63	70	?	?	?	?	66	65	65	?
Rapporto fra l'N urinario e l'N ingerito	?	?	?	?	?	?	95.8 : 100	?	72 : 100	..
Rapporto fra l'N ureico e l'N ingerito	?	?	?	?	?	?	76.7 : 100	?	65.5 : 100	63.3 : 100
Rapporto fra l'N totale urinario e l'N ureico.	?	?	?	?	5 : 4.37	?	5 : 4.04	5 : 4.28	5 : 4.42	..
Rapporto azoturico.	?	?	?	?	87.4 : 100	?	80.1 : 100	85.87 : 100	88.5 : 100	82.5 : 100
Rapporto dell'acido urico all'urea	0.96 : 40	0.8 : 40	0.94 : 40	2.29 : 40	?	1.02 : 40	0.273 : 40	1 : 40	1 : 43.4	..
Rapporto dell'acido fosforico all'urea.	0.68 : 10	0.75 : 10	0.65 : 10	0.63 : 10	0.81 : 10	1.68 : 10	0.809 : 10	1 : 10	1 : 9.56	..
Rapporto dell'acido fosforico all'N totale.	?	?	?	11.4 : 100	15.4 : 100	?	14 : 100	18 : 160	18.1 : 100	..
Rapporto dei fosfati terrosi ai fosfati al- calini	?	?	?	0.55 : 3	?	1.3 : 3	1.048 : 3	1 : 3	1 : 3	..
Rapporto del cloruro di sodio all'urea	76 : 100	70 : 100	52 : 100	43 : 100	78 : 100	92 : 100	86 : 100	42 : 100	40.9 : 100	..

In ultima analisi, il mio malato sembrerebbe presentare un certo rallentamento nelle combustioni organiche e un aumento nella eliminazione dei cloruri.

Non si deve però dimenticare che il G. soffre di dispepsia, che mangia relativamente poco, che presenta disturbi a carico dell'intestino (stipsi), che ha del pus nell'urina, e talora anche del sangue.

Per quanto il cateterismo degli ureteri non abbia potuto farsi perchè il malato non ci si prestava, molte ragioni ci inducono a ritenere che il pus riconosce un'origine renale. Il malato non ha mai avuto uretrite, non dolori nella minzione, non bruciore lungo l'uretra, il sangue viene eliminato intimamente commisto all'urina ed in poca quantità; non vi sono sintomi di cistite nè cause probabili di essa. Mancano quindi criteri per ammettere nel malato l'una o l'altra di queste forme morbose. Al contrario egli si lagna qualche volta di dolori ai reni, la sua urina, pur contenendo del pus, ha reazione nettamente acida, ciò che vuol dire che essa non ristagna in vescica, aggiungerò ancora che quando il malato fu esaminato dal prof. Mingazzini e dal dott. Perusini, forniva cmc. 2500 di urina, ciò che potrebbe indicare o un'irritazione o un'alterazione del rene (possibile idronefrosi da calcolo?).

Per quanto riguarda il cloro, noi non abbiamo dati sufficienti per valutare le ragioni del suo aumento, ed il malato non ne assumeva certo tali quantità da poterci spiegare quest'eccesso di eliminazione. Del resto, se noi conosciamo abbastanza esattamente le cause della sua ritenzione nello organismo, non ne sappiamo poi così bene le cause dell'aumento nell'eliminazione, e qui certo non abbiamo dati sufficienti per stabilire l'esistenza di un diabete insipido, del quale l'aumento dei cloruri, potrebbe essere l'esponente (Rocque). Il significato di questo fatto pertanto rimane oscuro, mentre forse la lesione semplice o duplice del rene può spiegarci il rallentamento relativo nelle combustioni organiche.

La presenza di cristalli di ossalato di calce, va riferita con tutta probabilità ad una diatesi reumatica latente.

L'analisi delle feci non ci dà alcun criterio particolare per giudicare sulla patogenesi di questa forma morbosa, esse per quantità e componenti, si aggirano nei limiti del normale. Le varie analisi eseguite con un pasto di prova (V. esperienze III, IV, IX, X), dimostrano che nell'unità di tempo (8 ore) l'individuo normale elimina per la via delle urine una quantità d'azoto uguale al 36 % dell'azoto ingerito mentre il malato di miotonia ne elimina una quantità eguale al 33.4 %. Il rapporto fra l'azoto ureico e l'azoto ingerito è nel normale di 0.701, nel G. di 0.57, il rapporto azoturico è nel C. di 89.2 %, nel G. di 80.6 %.

Queste cifre ci dimostrano che la quantità di urea eliminata, e quindi la quantità di albumina assimilata dal G. è relativamente alquanto inferiore alla norma, ma la relativa rapidità con cui le combustioni organiche avvengono nel G. rasenta troppo da vicino il normale, per non rimanere in qualche dubbio sulla interpretazione del fenomeno.

Nello stato di digiuno assoluto diminuisce rapidamente l'escrezione di tutti i prodotti urinari, non molto più rapidamente nel G. di quanto avvenga nell'individuo sano (vedi esperienze I, II, VII, VIII) la quantità di creatinina escreta nel G. è anche minore (quasi della metà) di quanto avvenga nel normale, d'onde è lecito concludere che nello stato di digiuno la disintegrazione muscolare non è certo maggiore nel miotonico che nel normale.

Le oscillazioni nel peso del corpo per l'uno e per l'altro soggetto sono anch'esse pressochè identiche.

La quantità di cloruro di sodio eliminato dal G.... decresce proporzionalmente agli altri elementi urinari, ma resta sempre relativamente superiore al normale (vedi tab. IV, pag. 27).

Mi sembra pertanto che non sia lecito al giorno d'oggi trarre dalla sola analisi del ricambio organico di un malato di miotonia conclusioni di alcun genere sulla patogenesi di questa affezione; non è rara in questi malati l'alterazione qualitativa e quantitativa delle urine (muco, pus, albumina, sangue, cilindri), o glicosurie il più sovente lievi, non è rara nemmeno la concomitanza di una diatesi artritica, ma nulla più. La questione non si può risolvere da questo lato e rimane aperta.

Ho lasciato per ultima un'obiezione di cui nel corso delle mie ricerche non mi sono affatto nascosto, così come ora non mi nascondo la gravità. E' troppo noto infatti perchè giovi l'insistervi qui, come accanto alla malattia di Thomsen esista una grande varietà di forme molto diversamente interpretate dagli AA. la *miotonia acquisita*, la *miotonia atrofica*, la *paramiotonia*, la *miotonia dei lattanti*, la *mioclonotonia*; appellativi corrispondenti a manifestazioni per lo più assai rare e sempre vagamente definite e diversamente intese dagli osservatori diversi. Il Borgherini, se non erro, fu il primo a parlare di stati miotonici: più tardi Mingazzini e Perusini considerarono in una la *sindrome miotonica*, un concetto questo, che il Lévi (38 bis) ha di recente ripreso. Oppone il Lévi alla malattia di Thomsen congenita ed accompagnata da ipertrofia muscolare la miotonia acquisita, sia d'origine tossica, sia dovuta ad una lesione del sistema nervoso: la sindrome miotonica sarebbe funzione vuoi d'un'ipergenosi sarcoplasmatica, vuoi di una esaltazione sarcoplasmica, questa ultima in rapporto con le due cause di cui sopra: tossiche o nervose. Il tono muscolare, dice il Lévi, il tono muscolare che è funzione dell'apparecchio sarcoplasmico, manifesta la sua esaltazione sotto forma di sindrome miotonica la quale si produce per l'ipergenosi sarcoplasmica o per l'irritazione — tossica o nervosa — del sarcoplasma. Non sta a me il discutere, qui, questa ipotesi: difficilmente, io penso, potrà reggere quell'edificio clinico a cui manchi la base anatomo-patologica e, dove questa manchi, non vi ha più sintesi clinica, ma del puro *immaginarismo*, dell'*intuizione* nell'ipotesi migliore. Nella sindrome miotonica non sono per vero nè l'unica autopsia (del Dejerine) che possediamo, nè le scarse biopsie quelle che possano dar forza a questa indispensabile base dell'edificio clinico!

Ma alle mie ricerche, allo scopo ed al significato di esse, una cosa in prima linea interessa, il sapere cioè se, paragonando fra loro forme varie di miotonia, il Thomsen congenito al miotonico per acquisizione, al miotonico frusto, al paramiotonico, noi paragoniamo fra loro quantità di natura diversa o quantità di eguale natura. Allo stato attuale delle nostre conoscenze noi non possiamo, ch'io mi sappia, rispondere con certezza al quesito: un sintoma clinico, la miotonia, riunisce fra loro forme quanto mai diverse ed è in questo senso che io credo convenga unicamente parlare di una sindrome miotonica, così come è in questo senso che io ho indirizzate e che desidererei venissero da chi mi legge interpretate, le mie ricerche.

Al prof. Augusto Tamburini ed al dott. Attilio Bonanni, l'uno direttore della Clinica Psichiatrica di Roma, l'altro docente in chimica fisiologica nell'Università, i quali mi furono cortesi di consiglio e di aiuto, al prof. G. Mingazzini che mi consigliò queste ricerche, vadano tutti i miei più sinceri e caldi ringraziamenti.

Roma, nel dicembre 1905.

TABELLA IV. — *Medie di eliminazione urinaria nell'individuo sano e nel malato di micconia allo stato di digiuno in rapporto a quanto accade somministrando "d essi un vitto ordinario e consentaneo alle loro singole necessità.*

Elementi vari ricercati	a) Individuo sano (Bioglio)				b) Sindrome micconica (Bioglio)			
	Allo stato di digiuno		Con un vitto normale (N = gr. 15.73)		Allo stato di digiuno		Con un vitto normale (N = gr. 13.27)	
	Quantità totale	Quantità p. 1000 cme.	Quantità totale	Quantità p. 1000 cme.	Quantità totale	Quantità p. 1000 cme.	Quantità totale	Quantità p. 1000 cme.
Quantità cme.	325	..	1395	..	686	..	1373.54	..
Densità a 15°.	1023	..	1025	..	1020.5	..	1021	..
Reazione.	Acida	..	Acida	..	Acida	..	Acida	..
Colore.	Giallo	..	Giallo	..	Giallo	..	Giallo	..
Aspetto.	Limpido	..	Limpido	..	Torbidio	..	Torbidio	..
Azoto totale	6.8318	21.02	16.5342	11.8	5.5363	8.07	12.6479	9.20
Urea	10.3538	31.8	31.5030	22.6	9.7523	14.2	21.6982	15.17
Acido urico	0.1158	0.350	0.7214	0.517	0.1481	0.215	0.3926	0.285
Creatinina	0.4223	1.3109	1.1534	0.822	0.2214	0.322	1.2861	0.936
Acido solforico totale.	0.5096	1.555	2.5882	1.85	1.5143	2.20	3.4558	2.51
Acido fosforico totale.	0.296	0.81	3.267	2.34	0.7495	1.09	1.7562	1.27
Fosfati terrosi	0.092	0.28	1.089	0.77	0.2145	0.312	0.4310	0.31
Fosfati alcalini.	0.204	0.62	2.1780	1.54	0.9833	1.36	1.2333	0.89
Cloruro di sodio	4.4878	13.8	12.8179	9.18	8.9051	12.98	18.7738	13.6
Ammoniaca	0.2924	0.89	1.1719	0.83	0.2889	0.42	1.1870	0.86
Residuo solido	17.3352	50.2	88.88	63.6	32.8413	47.8	83.7176	60.9

BIBLIOGRAFIA

PER ORDINE DI MATERIA ED ALFABETICO (1).

a) Miotonia.

1. * BALLET et BAUER. *La maladie de Thomsen*. Progrès médical, 1902, n. 28, pag. 17.
2. * BALLET et BORDAS. *Pathogénie de la maladie de Thomsen*. Soc. Neurolog., 4 décembre 1902. Cfr. Arch. de Neurolog. 1903, p. 102.
3. * BECHTEREW. *Ueber die Thomsen'sche Krankheit* (Wis. Vers. der Aerzte der St. Petersburgsburger Klinik für Geistes und Nerven Kranke. Sitzung vom 21 dec. 1895). Cfr. Neurolog. Centralbl., 1896, pag. 383.
4. BECHTEREW. *Die Thomsen'sche Krankheit und ihre Behandlung*. Therap. Woch. Wien. 1897, n. 21-22.
5. * BECHTEREW. *Myotonie eine Krankheit des Stoffwechsels*. Neurolog. Centralbl., 1900, pag. 98, num. 3.
6. COHN. *Myotonia congenita*. Neurolog. Centralbl., 1905, n. 14, pag. 668.
7. CURSCHMANN. *Ueber partielle Miotonie unter dem Bilde einer Beschäftigungsneurose und Lähmung*. Berlin. Klin. Wochenschr., 11 sept. 1905.
8. DELAGE. *Etude clinique sur la maladie de Thomsen*. Thèse de Paris 1890. Passim.
9. * DUSE ed ASTOLPONI. *Di un caso di miotonia essenziale*. Rivista di Freniatria, 1900, vol. 26, fasc. 2° e 3°, pag. 420.
10. FERRABINI e PAOLA. *Glioma bilaterale del nucleo lentiforme e miotonia*. Annali di Neurologia, maggio-giugno, 1903, pag. 294.
11. FRIIS. *Zur Kenntniss der Thomsen'schen Krankheit (Myotonia congenita)*. Cfr. Neurolog. Centralbl., 1892, pag. 40.
21. GAUPP. *Eine Fall von partieller Myotonia congenita*. Cfr. Centralblatt, f. Nervenheilk. 22. N. F. 11, 1900, pag. 65.
13. * LÖLLY. *Ein Fall von Thomsen'schen Krankheit*. Deutsche Med. Woch., 1889, n. 23.
14. * LÖLLY. *Ueber das elektrische Verhalten der Nerven und Muskeln bei Thomsen'scher Krankheit* (XV Wanderversammlung der Südwestdeutschen. Neurologen und Irrenärzte zu Baden-Baden). Cfr. Neurol. Centralblatt, 1890, p. 438 o Arch. de Neurol., 1891, pag. 138.
15. LÖTZYKO. *Etudes sur la contraction tonique du muscle strié et ses excitans*. Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique. Séance du 31 Janvier 1903.
16. * KARPINSKY. *Ueber die Autointoxication bei Myotonie* (Wissenschaftliche Versammlung der Aerzte der St. Petersburgsburger Klinik für Nerven und Geistes Kranke. Sitzung vom 12 Mai 1899). Cfr. Neurol. Centralbl. 1899, pag. 565.
17. * KORNHOLD. *La maladie de Thomsen*. Thèse de Paris, 1897, pag. 70-71.
18. LANNOIS (de Lyon). *Myotonie avec atrophie musculaire*. Congrès Français des Méd. Alienistes et Neurologistes. Quatorzième séance tenue à Pau, du 1 au 7 août 1904. Cfr. Progrès Méd. 1904, n. 34, 2 août, pag. 122.
19. LEVI et BONNET. *Un cas de myospasme clonique et tonique (myotonotonie acquise)*. Soc. de Neurol. de Paris. Séance du 11 mai 1905. Cfr. Revue Neurol. 30 mai 1905, pag. 557.
20. LÉVI. *La syndrome myotonique*. Semaine méd. 10 nov. 1905, n. 46, pag. 541.
21. LÉVI. *Maladie de Thomsen et sarcoplasma*. Revue Neurol. 15 août 1905.
22. LORTAT et THAON. *La maladie de Thomsen* (Travail du service de Mr. le prof. LANDOUZY). Revue Neurol. 30 juillet 1905, pag. 770.
23. * MINGGAZZINI e PERUSINI. *La sindrome miotonica. Miotonia congenita, miotonia acquisita e stati affini*. Rivista di Patol. nervosa e mentale, 1904, vol. 1°, fasc. 11, p. 153 o seg.
24. MODENA e SICCARDI. *Su di un caso di miotonia: considerazioni su la sindrome miotonica*. Rivista Sper. di Freniatria e Med. legale, XXXI, 2°, anno 5°, p. 178.
25. * MOLTESCHANOFF. *Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit* (Gesellschaft der Neuropathologen und Irrenärzte zu Moskau-Sitzung vom. 10 nov. 1895). Cfr. Neurolog. Centralbl. 1896, p. 711.

(1) NB. Per quanto riguarda la miotonia in generale, io mi sono attenuto alla numerosa e completa bibliografia posta in fine alla memoria di Mingazzini e Perusini, e non ho tenuto conto che della letteratura successiva a questo lavoro; qui mi limito pertanto a riferire quest'ultima specialmente e quella più antica la quale riguarda in special modo il ricambio materiale.

I lavori più importanti sotto questo punto di vista portano l*.

26. NALBRANDOFF. *Myotonie familiale (Maladie de Thomsen) compliquée de tabes*. Soc. de Neurol. et Psych. de Moscou, 22 Janvier 1899. Vratel 1899, p. 261. Cfr. Arch. de Neurol. 1899, p. 145.
- 27 * NIKONOFF. *Contribution à l'étude de la maladie de Thomsen*. Thèse de Paris 1897, p. 122, 123, 132.
28. PELIZAEUS. *Demonstration eines falles von Thomsen'scher Krankheit* (Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Sitzung vom 11 Januar 1897). Cfr. Neurol. Centralbl. 1897, p. 139.
29. SCHEIBER. *Sur un cas de myotonie congénitale (Maladie de Thomsen)*. Soc. Méd. de Budapest, séance du 12 novembre 1898. Cfr. Revue Neurol., 1899, p. 545 et Poster Méd. Klin. Presse Méd. 1898, n. 52.
30. SEIFER. *Ein Fall vom Myotonie* (Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten; Sitzung vom 9 Juli 1900). Cfr. Neurol. Centralbl. 1900, p. 735.
- 31 * WERSILOFF. *Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit* (Gesellschaft der Neuropathologen und Psich. zu moskau. Sitzung vom, 24 Januar 1897 (Cfr. Neurol. Centralbl. 1897, p. 716).

b) *Chimica clinica* (1).

32. ALBERTONI e STEFANI. *Fisiologia umana*. Vallardi, *passim*.
33. * CHASSEVANT. *Précis de Chimie physiologique*. Paris, 1905, *passim*.
34. GAULTIER. *Utilité de la réaction normale et pathologique des sées*. Académie des Sciences, séance du 18 avril 1904. Progrès méd. 1904, 30 avril, n. 18, p. 288.
35. GAUTIER. *Leçons de chimie biologique*. Paris 1897, *passim*.
36. HORBAZEWSKY. *Beitrage zur Kenntniss der Bildung der Harnsaure u. der Xantin-basen* Sitz. der Wien Akad. d. W. Bd. C.; Abth. III 1891, p. 13.
37. LABBÉ et MARCHOISNE. *Formation et élimination de l'urée dans le régime alimentaire humain*. Arch. des Sciences, séance 20 juin 1904. Cfr. Progrès méd. n. 27, 2 juillet, 1904, p. 8.
38. * LETIENNE et MASSELIN. *Précis d'urologie clinique*. Paris 1904, *passim*.
29. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo*. Milano 1901, vol. I, p. 869, 870.
40. * MAUREL. *Rapport de l'azote alimentaire à l'azote urique avec ration d'entretien*. Soc. des Savantes. Soc. de Biol., séance 23 avril 1904. Cfr. Progrès méd. 7 mai 1904, n. 19, p. 310.

(1) Per maggiori particolari sulla letteratura chimica, si veggia a pag. 8.

27785





