



A 1120

Il Policlinico

OSPEDALE MAGGIORE DI BOLOGNA

PROF. GIUSEPPE VANNINI

MEDICO PRIMARIO

LE SOSTANZE MINERALI NEL RICAMBIO DELLA TUBERCOLOSI POLMONARE

Memoria letta alla Società Medico-Chirurgica di Bologna
nell'adunanza scientifica del 6 Giugno 1908



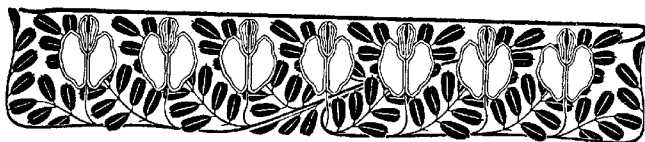
BOLOGNA

TIPOGRAFIA GAMBERINI E PARMEGGIANI

Via Altabella, 6 B

1908

ESTRATTO dal « *Bullettino delle Scienze Mediche* »
an. LXXIX, ser. VIII, vol. VIII - Bologna 1908



Lo studio delle sostanze minerali nel ricambio materiale non è di data recente e non sono poche le pubblicazioni su questo argomento, però le conclusioni, che ne abbiamo potuto trarre, sono ancora assai scarse e molto incomplete, come si può rilevare dal moderno pregevole trattato di Albu e Neuberg.

Questo giudizio vale ancora per la tubercolosi polmonare, e risulterà evidente, quando a lato dei risultati delle ricerche da me eseguite negli anni 1904 e 1905 esporrò quelli degli altri osservatori.

Nelle mie ricerche s'è tenuto conto dell'alimentazione, delle feci e delle urine e s'è cercato di osservare scrupolosamente le norme indicate per ottenere risultati attendibili. Quanto ai metodi di analisi seguiti, dirò per brevità che essi sono quelli raccomandati nell'ottimo libro di Hoppe-Seyler e Thierfelder.

Caso I (*) — Pietro B., d'anni 18, calzolaio, entra in Ospedale il 21 Novembre 1903. La malattia sarebbe cominciata nel Settembre 1903 con cefalga, dolori al petto, tosse con escreato e sudori notturni. Durante la sua degenza la temperatura fu spesso superiore alla norma, oltrepassando anche i 39°, talora si ebbe emoptoe. Tuttavia l'appetito e lo stato degli organi digestivi consentirono un aumento del peso corporeo di alcuni kilogrammi. All'esame dell'apparecchio respiratorio si riscontrarono i segni di bronco-polmonite del lobo superiore destro con bacilli di Koch nello sputo.

Il 1° Marzo 1904 si cominciarono le ricerche sul ricambio, durante le quali il malato non si mosse di letto nè prese alcun medicamento. La temperatura che negli ultimi giorni del Febbraio non raggiunse il 38°, oscillò nel

(*) I sei malati che sono oggetto di questa memoria, hanno pure servito per le due pubblicazioni: « Sul ricambio materiale nella tubercolosi polmonare », Vannini e Collina. *Riv. crit. di clin. med.* 1906, n. 24-25. « Contributo allo studio del ricambio materiale nella tubercolosi polmonare », Tosi. *Bullettino delle Scienze Mediche* di Bologna, 1907, pag. 38; a cui si rimanda il lettore per maggiori notizie intorno alla storia dei malati.

periodo delle ricerche da 36°, 2-37°, 9. L'alimentazione che da qualche tempo conteneva 70-75 gr. di albumina con un valore di combustione di circa 2000 calorie, ebbe nei giorni delle ricerche la composizione indicata nella Tabella I. Le feci furono un po' molli, talora con due scariche al giorno; le urine nor-

TABELLA I

	s. fresca	s. secca	cenieri	N	calorie	Cl	S	P ₂ O ₅	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
Vitto giornaliero dal 4/5 m	3480	537	18,54	17,79	2350	6,67	1,45	2,96	1,52	0,54	6,36	2,78
» » 5/7 »	3190	432,8	19,17	15,55	1824	8,37	1,23	2,38	1,10	0,47	7,80	2,02
Feci dal 1/5 »	918	93,45	10,32	6,49	—	0,33	0,44	2,21	3,48	0,96	0,69	1,24
» » 5/7 »	886	86,96	8,84	6,05	—	0,35	0,49	2,27	2,80	0,89	0,67	1,39

TABELLA II - Urine

Quan- tita	P. S.	cenieri	acidità in HCl	N totale	Cl	S totale	SO ₃ totale	P ₂ O ₅ totale	terrosi	NH ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
1/2 m	4019		1,71	13,45	6,56		1,98	2,05	0,54	0,99				
2/3 »	993	1023	1,53	41,98	6,22	3,81	2,10	1,68	0,53	0,99				
3/4 »	990	1024	1,53	13,49	6,44		2,18	1,71	0,66	0,94	1,88	0,58	47,05	8,17
4/5 »	950	1026	1,64	13,89	6,57		2,42	1,82	0,77	1,00				
5/6 »	800	1026	1,42	12,42	6,13		1,96	1,59	0,56	0,82				
6/7 »	1025	97,41	1,17	11,38	8,57	1,76	1,79	1,62	0,78	0,78	0,71	0,21	10,61	4,04

mali. La composizione delle feci e delle urine è riassunta nelle Tabelle I e II. Il peso del corpo era aumentato alla fine delle ricerche di 300 gr. cioè salito a kilogr. 50.

Caso II — Bianca C., d'anni 22, sarta, entra in Ospedale il 1° Maggio 1904. Nel 1903 cominciò a soffrire di anemia e nell'inverno successivo di tosse, qualche po' di febbre con sudori notturni, inappetenza, debolezza. All'esame del 29 Maggio 1904 si notarono i segni di una bronco-polmonite bilaterale col bacillo di Koch nello sputo.

Nei giorni prima delle ricerche sul ricambio la temperatura fu di regola febbrile nelle ore vespertine, oltrepassando talora il 39°, 5; nei giorni di ricerche essa oscillò da 36°, 5 - 38°, 3. Il peso corporeo diminuì di gr. 150, cioè scese a kilogr. 43, 350. La composizione dell'alimento, delle feci e delle urine di questo periodo è espressa nelle Tabelle III e IV.

Caso III — Amedeo Z., d'anni 24, falegname, entra in Ospedale il 10 Maggio 1904. A 19 anni fu malato con febbre, tosse, dolori al petto, di cui guarì bene. Nel 1903 si presentò di nuovo il dolore al lato sinistro con tosse ed escremento, cui presto si aggiunse perdita dell'appetito e debolezza. All'esame obiettivo risultarono fatti di bronco-polmonite bilaterale con sputo positivo per il bacillo tubercolare. Le urine erano normali e le scariche alvine spesso costituite da materie molli e talora 2-3 nel corso della giornata.

Nei giorni delle ricerche sul ricambio la temperatura variò da 36°, 2 - 38°, 9 ed il peso corporeo diminuì di 200 gr., cioè scese a kilogr. 47, 900. La composizione dell'alimento, delle feci e delle urine è indicata nelle Tabelle V e VI.

Caso IV — Virginia T., d'anni 49, sarta, entra in Ospedale il 15 Dicembre 1904. Da sette mesi soffre di tosse, da principio senza escremento, e pare senza febbre; da quasi un mese si sono ingrossate le ghiandole cervicali. All'esame obiettivo si riscontrarono al lato destro del collo alcuni gangli tumefatti e in parte rammolliti e ulcerati e nell'estremo inferiore dell'avambraccio sinistro una cicatrice consecutiva ad un ascesso apertosi recentemente. All'apparato respiratorio il suono di percussione era un po' più debole a sinistra posteriormente e in alto, il murmure vescicolare qua e là un poco rude con scarsi rantoli in corrispondenza dell'apice sinistro e a destra in basso. Negativa la ricerca del bacillo di Koch nello sputo.

Nei giorni precedenti le ricerche sul ricambio la temperatura fu talora superiore alla norma, non oltrepassando però mai il 38°, 4; durante le ricerche oscillò da 36° - 37°, 6. La composizione degli alimenti, delle feci e delle urine relative è indicata nelle Tabelle VII e VIII. Alla fine di questo periodo il peso corporeo era salito da kilogr. 45, 5 a kilogr. 45, 9.

Caso V — Rachele N., d'anni 33, sarta, entra in Ospedale l'11 Febbraio 1905. La malattia avrebbe avuto principio nel Novembre 1904 con diarrea, tosse, e scarso escremento, forse febbre. Al petto esiste una bronco-polmonite bilaterale e nello sputo si trovano i bacilli di Koch.

Durante la degenza si notò quasi sempre un po' di febbre, il peso corporeo si mantenne quasi invariato. Nei giorni delle ricerche la temperatura variò

da 36°, 1-37°, 5 e il peso del corpo si conservò di kilogr. 35,9. La composizione degli alimenti, delle feci e delle urine è riportata nelle Tabelle IX e X.

TABELLA III

		s. fresca	s. secca	cenere	N	calorie	Cl	S	P ₂ O ₅	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
Vitto giornaliero dal 30/2 VI		2660	341,3	13,29	13,20	1428	4,75	0,79	2,33	1,39	0,41	4,17	4,57
	»	»	3150	361,85	16,82	13,56	1519	5,57	0,88	1,21	0,45	5,60	1,78
Feci dal	30/2 »	234	29,45	6,51	1,20	—	0,18	0,02	1,45	2,26	1,16	0,10	0,49
	»	»	312,5	74,92	12,98	2,59	0,17	0,40	2,82	5,55	1,71	0,24	0,56

TABELLA IV - Urine

	Quantità	P. S.	Δ	cenere	acidità in HCl	N totale	Cl	S totale	SO ₄ totale	P ₂ O ₅ totale	ferrosi	NH ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
30,4 VI	1710	1012	-0,88	39,03	1,00	10,15	6,92	3,06	2,54	1,43	0,41	0,77				
1,2 »	1120	1017	-1,26	39,03	1,02	9,80	6,28	3,06	2,45	1,18	0,33	0,67	0,48	0,39	14,92	4,85
2,3 »	1305	1013	-0,80		1,19	10,94	3,61		1,72	1,28	0,27	0,69				
3,4 »	950	1018	-1,32		1,24	12,26	3,48		1,97	1,64	0,25	0,70				
4,5 »	1690	1012	-0,88	36,95	0,93	11,98	6,45	2,64	1,95	1,08	0,23	0,87	0,38	0,30	12,56	3,49
5,6 »	1805	1011	-0,80		0,99	11,07	6,79		1,83	1,07	0,27	0,96				

Caso VI -- Gisimunda G., d'anni 20, attendente a casa, entra in Ospedale l'11 Novembre 1904. Si ammalò nel Giugno 1904 con tosse, febbre ve-

TABELLA V

	s. fresca	s. cenere	N	calorie	Cl	S	P ₂ O ₅	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
Vitto giornaliero dal 13/16 v	3140	493, 3	19, 48	45, 42	2084	7, 73	1, 48	2, 57	0, 48	6, 58	2, 39
» 17/19 »	3436	492, 45	21, 52	45, 49	2084	8, 01	1, 32	2, 47	0, 52	7, 38	2, 40
Feci dal 13/16 »	765	89, 98	10, 53	6, 17	—	0, 46	0, 39	3, 25	3, 01	0, 85	4, 51
» 17/19 »	538	77, 65	10, 11	5, 91	—	0, 20	0, 50	3, 04	1, 03	0, 48	0, 83

TABELLA VI - Urine

Quan- tità	P. S.	A	cenere	acidità in HCl	N totale	Cl	S totale	SO ₃ totale	P ₂ O ₅ totale	terrosi	NH ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
13/14 v	1019	—1, 54	—	1, 31	45, 46	6, 73	—	2, 58	1, 69	0, 49	4, 24	—	—	—	—
44/15 »	1022	—1, 78	47, 84	1, 39	44, 14	6, 74	3, 40	2, 23	1, 76	0, 57	1, 10	0, 72	0, 31	15, 27	7, 97
15/16 »	1019	—1, 79	—	1, 64	46, 50	8, 78	—	2, 75	1, 82	0, 59	4, 15	—	—	—	—
16/17 »	1022	—1, 87	—	1, 48	45, 17	7, 64	—	2, 60	1, 90	0, 51	4, 10	—	—	—	—
17/18 »	1022	—1, 8	50, 94	1, 46	44, 48	7, 95	2, 99	2, 32	1, 77	0, 59	0, 92	1, 00	0, 45	18, 45	5, 78
18/19 »	1024	—1, 92	—	1, 20	44, 00	8, 23	—	2, 32	1, 71	0, 45	0, 92	—	—	—	—

TABELLA VII

		s. fresca	s. secca	cenieri	N calorie	Cl	S totale	P ₂ O ₅	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
Vitto giornaliero dal 22/24 u												
»	»	2890	404,8	16,12	15,64	1944	4,60	4,32	2,75	1,48	0,50	3,58
»	»	2890	399,8	14,99	15,31	1849	4,54	0,94	2,85	1,49	0,48	3,98
Feci dal	»	291	51	5,66	3,93	—	0,14	0,33	1,17	2,41	0,61	0,09
»	»	233,3	49	5,76	3,60	—	0,20	0,26	1,15	2,10	0,57	0,58

TABELLA VIII - Urine

	Quan- tita	P. S.	A	residuo secco	cenieri	acidità in HCl	N totale	Cl	S totale	SO ₃ totale	P ₂ O ₅ totale	terrosi	NH ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
22/23 u	2190	1012	-0,81	54,56	40,00	1,44	11,69	7,49	0,90	2,02	2,20	0,77	0,51	1,30	0,51	9,64	7,47
23/24 »	1354	1015	-1,01	53,40	40,00	1,56	12,84	4,26	0,90	2,10	2,17	0,75	0,46	1,30	0,51	9,64	7,47
24/25 »	1273	1015	-1,06	50,02	40,00	1,53	12,34	3,73	0,90	1,82	1,95	0,67	0,49	1,30	0,51	9,64	7,47
25/26 »	1385	1013	-1,02	52,35	40,00	1,53	12,42	4,26	0,90	1,91	2,10	0,73	0,58	1,30	0,51	9,64	7,47
26/27 »	1657	1013	-0,92	51,95	37,57	1,36	12,68	5,84	0,92	1,87	1,91	0,60	0,55	1,52	0,56	10,68	5,65
27/28 »	1502	1016	-1,01	52,69	40,00	1,49	13,33	5,41	0,92	2,10	2,16	0,72	0,61	1,52	0,56	10,68	5,65

TABELLA IX

	s. fresca	s. secca	cenieri	N	calorie	Cl	S	P ₂ O ₅	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
Vitto giornaliero dal 27/29 III	2835	353,9	43,09	13,72	1834	3,97	0,91	2,42	1,26	0,46	3,60	2,23
» » 30/1 »	2835	376	44,09	14,73	4961	3,78	0,98	2,78	1,43	0,43	3,67	2,48
Feci dal 27/29 »	648	77,21	9,61	5,73	—	0,38	0,65	2,20	2,94	0,93	0,99	0,98
» » 30/1 »	1148	104,14	15,62	6,97	—	0,58	0,64	3,48	4,21	1,20	0,93	1,44

TABELLA X - Urine

	Quantità	P. S.	A	residuo secco	cenieri	acidità in HCl	N totale	Cl	S totale	SO ₃ totale	P ₂ O ₅ totale	N H ₄	Ca O	Mg O	Na ₂ O	K ₂ O
27-28 III	2123	4010	-0,65	41,39	0,85	9,43	6,93	1,38	1,63	0,32	0,68	0,57	0,27	13,30	4,95	
28-29 »	1742	4012	-0,81	47,6	0,95	11,55	4,83	1,84	1,45	0,10	0,65	0,57	0,27	13,30	4,95	
29-30 »	4737	1013	-0,82	43,50	0,95	12,14	4,69	1,90	1,32	0,17	0,62	0,57	0,27	13,30	4,95	
30-31 »	1260	4014	-0,88	37,95	1,06	11,08	2,24	1,68	1,54	0,21	0,60	0,50	0,48	5,94	3,47	
31-1 »	4312	1013	-0,94	38,10	4,25	12,28	3,19	1,99	1,72	0,28	0,70	0,50	0,48	5,94	3,47	
1-2 IV	1469	1012	-0,87	39,15	1,15	13,12	3,67	1,82	1,50	0,26	0,92	0,50	0,48	5,94	3,47	

TABELLA XI

		s.		cenere	N	Cl	S	P ₂ O ₅	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
		fresca	secca									
Feci dal 27/29 m		223	51,25	8,32	3,36	0,06	0,27	1,45	3,20	0,86	0,28	0,47
» 29,4 »		369	64,80	12,96	3,79	0,18	0,39	1,64	4,98	1,26	0,47	0,86

TABELLA XII - Urine

	Quan- tita	P. S.	Δ	resi- duo secco	cenere	acidità in HCl	N totale	Cl	S totale	SO ₃ totale	P ₂ O ₅ totale	N H ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
27/28 m	1710	1012	-0,75	43,43	33,14	0,94	9,87	5,34	2,17	1,65	1,30	0,26	0,47			
28/29 »	1152	1015	-1,01	42,75	33,14	0,77	9,92	3,62	2,17	1,69	1,05	0,45	0,40	0,29	9,54	5,07
29/30 »	1430	1015	-0,78	40,20		0,98	11,09	2,55		1,75	1,45	0,37	0,40			
30/31 »	1315	1015	-0,88	38,4		0,98	11,14	2,98		1,81	1,00	0,37	0,57			
31,4 »	4265	1014	-1,01	37,35	26,72	0,93	11,46	3,62	2,52	1,86	1,17	0,30	0,59	0,27	7,99	5,35
1/2 IV	1210	1014	-1,05	36,52		0,87	11,55	3,62		1,98	1,17	0,41	0,79			

sperina, cui si aggiunsero dolori al lato destro del torace. Nel Marzo 1905 l'esame obiettivo pose in rilievo i segni di una bronco-polmonite bilaterale con pleurite destra. Nell'escreato furono trovati i bacilli tubercolari; le urine erano normali, l'alvo piuttosto stitico.

Nel periodo di degenza la temperatura fu quasi sempre febbrile e il peso corporeo discese a kilogr. 39,5. Nei giorni delle ricerche la temperatura oscillò da 36°,4-37°,7 e il peso corporeo si mantenne press' a poco invariato. Le Tabelle XI e XII indicano la composizione delle feci e delle urine del periodo delle ricerche sul ricambio; per l'alimento essendo esso identico a quello del caso V, vedi la Tabella IX.

Le Urine

La *quantità* dell'urina nella tubercolosi polmonare varia grandemente; dall'oliguria attraverso a cifre normali si arriva a poliurie veramente considerevoli. Ciò è stato posto bene in evidenza nei lavori di Robin e di Iscovesco; ciò del resto è noto a chi ha larga pratica di questi malati.

Le ragioni del fenomeno sono diverse a seconda dei malati. In alcuni casi esso è dovuto ad una diversa introduzione o ad una diversa eliminazione di acqua, in altri alla febbre o al determinarsi di un qualsiasi processo che venga a complicare la lesione polmonare, in guisa che nella grande maggioranza dei casi si riesce a rendersi conto della deviazione dalla norma della quantità dell'urina. Rimangono però ancora oscure quelle poliurie, che precedono il primo manifestarsi dei fenomeni tubercolari, e che il Robin ha indicato come « polyuries pré-tuberculeuses » e interpretate come « polyu-

TABELLA XIII - Urine (media di 6 giorni)

Caso	Quantità	P. S.	residuo fisso	coefficiente di demineralizzazione, azotata	A	numero delle valenze	equivalenti in NaCl	Acidità	
								in HCl	in NaOH N° 10
1°	961	4024	53,59	33,44	141	—	—	—	411
»	4330	1014	46,27	33,2	139	1357	22,13	1,50	290
»	1066	1021	52,42	38,97	137	1891	30,94	1,06	383
»	1560	1014	52,50	30	125	1505	24,55	1,40	406
»	1607	1012	44,28	30,28	110	1307	21,32	1,48	288
»	1354	1014	39,77	29,72	110	1216	19,83	1,04	250

ries réactionnelles », forse nella loro essenza non diverse dalle polurie semplici di Grisolle, Vogel, Trousseau, complicantesi tardivamente con la tisi.

Le cifre trovate nei miei malati e riportate nella Tabella XIII si accordano in sostanza con le conclusioni di Robin, che « in generale la quantità dell'urina è leggermente aumentata nel primo periodo della tisi polmonare, normale nel secondo e più spesso diminuita nel terzo periodo ». Infatti i miei malati, che tutti all'inizio del 4° si potevano considerare almeno nel 2° periodo della malattia, hanno eliminato quantità d'urina appena normali o al di sotto della norma, come apparirà ancor meglio dallo studio del bilancio dell'acqua, riassunto nella Tabella XIV, da cui risulta che la scarsa eliminazione di urina non è dipesa da una deficiente introduzione di acqua, ma da perdita abbondante di essa, talora per l'intestino, più spesso come acqua di traspirazione per la cute e i polmoni.

Il *peso specifico*, riportato alla media giornaliera della quantità di urina, ha variato nei miei malati da 1012-1024, e ciò in proporzione inversa con la quantità dell'urina, fatto che si verifica assai spesso tanto allo stato di salute che di malattia del nostro organismo. In alcuni le cifre del P. S. sia considerate assolutamente che in relazione colla quantità dell'urina sono state un po' basse, ma il significato loro si chiarirà meglio prendendo in esame la quantità del residuo solido, da cui dipende direttamente il peso specifico.

Le cifre del *residuo solido* riferite nella Tabella XIII sono state calcolate nei primi 3 malati secondo il coefficiente di Haeser, negli altri determinate per evaporazione sull' H_2SO_4 a pressione ridotta. I valori da me trovati s'accordano in gran parte con quelli riscontrati da Robin in tubercolosi stazionari o miglioranti; però i fattori che sulla quantità del materiale fisso delle urine possono influire sono tanti, che la cifra, che la indica, per sé sola non può consentire alcuna conclusione prognostica, a meno che forse non si tratti di valori eccessivamente bassi e in progressiva diminuzione, i quali sarebbero indizio della progressiva cecchezza e della fine prossima.

Il Robin ha pure determinato in alcuni malati i componenti organici e minerali del residuo fisso e stabilito il rapporto delle materie minerali alla totalità del residuo fisso, cioè il *coefficiente di demineralizzazione*, ch'egli avrebbe trovato più elevato nei primi periodi della tisi (38,8-35,3 %) che nello stadio finale (30,4 %). Per questo e per gli studi antecedenti di Gaube, secondo i quali la demineralizzazione precede ordinariamente l'insorgere della tubercolosi, il Robin ha sospettato, che ciò costituisca nell'organismo una condizione favorevole allo sviluppo del bacillo tubercolare.

Tale coefficiente, che in condizioni normali secondo il Robin varia dal 31-33 % e dalle cifre riportate dal Vitali si calcola del 32,6 %, è rappresentato nei miei malati dalle cifre indicate nella Tabella XIII, le quali non si accordano del tutto con le osservazioni del Robin, poiché, se il 6° malato, che venne a morire dopo qualche mese, aveva il più basso coefficiente di demineralizzazione, il malato 3° pure grave l'aveva elevato, mentre nel caso 4°, che era appena all'inizio della malattia e s'avviava verso la guarigione, il rapporto delle sostanze minerali al residuo fisso totale fu appena del 30 %. Però, se nel calcolare questo rapporto si lascia da parte il NaCl, la cui quantità nelle urine dipende di regola essenzialmente dall'alimentazione, il rapporto tra le sostanze inorganiche non clorurate o coefficiente protoplasmatico di Robin, varia entro limiti assai ristretti, e s'avvicina molto alla presunta media normale.

Un altro punto merita qui d'essere preso in considerazione, ed è il rapporto che intercede fra sostanze minerali e azoto totale delle urine. Gaube e Robin hanno pensato, che le sostanze inorganiche siano tra gli agenti che aiutano « a rompere le affinità degli elementi costitutivi delle albumine », così che per la loro desintegrazione occorrerebbe una quantità corrispondente di materie minerali. Secondo Robin per mobilitare un gr. di N sarebbe necessario da 1,25-1,30 di materia inorganica, che è quanto dire il *coefficiente della mobilitazione azotata* sarebbe di 125-130 %.

Orbene secondo questi AA. il tubercoloso per questo ufficio impiegherebbe una quantità maggiore di materie minerali che non l'uomo sano, e l'elevarsi di questo coefficiente sarebbe indizio che l'individuo « marche vers la déminéralisation ». Come per il coefficiente di demineralizzazione totale, così per quello della mobilitazione azotata, avremmo trovato per i primi 3 malati cifre più alte e per gli altri 3 cifre più basse della norma. Tuttavia essendo il principio sul quale questo calcolo si fonda, ancora troppo ipotetico, non intendo valermi di queste cifre per una qualsiasi conclusione. Ho stimato però mio dovere in questo lavoro, che ha per oggetto lo studio delle sostanze minerali nella tubercolosi polmonare, accennare a questi coefficienti per mostrare su quali deboli basi poggia tutto il grande edificio della « déminéralisation du sol organique », cui si connettono i molteplici tentativi della terapia per diminuire la presunta attitudine dell'organismo tubercolare alla demineralizzazione e per rendergli sotto una forma facilmente assimilabile i principi minerali ch'esso perderebbe in eccesso.

La *crioscopia* delle urine è stata praticata da diversi ricercatori in individui tubercolosi con o senza alterazioni del rene. Emile Grasset ha dedicato a quest'argomento la sua tesi di dottorato,

determinando il punto di congelazione delle urine di 5 malati e applicando le formole di Claude e Balthazard, donde sarebbe arrivato alla conclusione, che il rene è ordinariamente in questi malati insufficiente nella sua funzione d'eliminazione dei prodotti tossici. A parte il dubbio, che le formole fondate sulla determinazione della concentrazione osmotica delle urine siano effettivamente in grado di permettere un giudizio sulla capacità funzionale dei reni, dobbiamo confessare che le osservazioni del Grasset sono assai manchevoli e non consentono la conclusione surriferita.

La crioscopia delle urine non ha che un significato limitato, come si può rilevare anche dalla recente pubblicazione dello Strauss: tuttavia essa ci fornisce indicazioni di una certa importanza, quando la concentrazione osmotica è messa in relazione con la quantità delle urine (Valenzahl di Strauss) e con la dieta dell'individuo. Come la densità è indice del peso delle sostanze solide eliminate dal rene, il grado di congelazione sta a denotare il numero delle molecole, sottratte all'organismo per opporsi all'aumento della sua tensione osmotica. Con un semplice calcolo, indicato dal Koranyi si può stabilire a quanto NaCl equivalgono le molecole eliminate, donde sottraendo il NaCl delle urine si hanno le molecole non clorurate, cioè gli acloridi. Ora tutto questo è espressione del lavoro compiuto dal rene, il quale lavoro, anche prescindendo da eventuali alterazioni dell'organo, varia da individuo a individuo per ragioni molteplici, onde soli i limiti estremi possono per sé soli denotare uno stato anormale del ricambio. Nei nostri malati, i cui reni si dovevano considerare sani, le cifre relative al Δ , al numero delle valenze, agli equivalenti in NaCl, agli acloridi e riportate nella Tabella XIII, possono, benché basse, considerarsi normali ed in relazione con la natura e la quantità dell'alimento. Ogni altra conclusione sarebbe arbitraria.

L'*acidità* delle urine nei malati di tubercolosi polmonare è stata argomento di studio per parte di non pochi AA. Le osservazioni di Le Coat de Kerveguen, Bernheim, Canter, Campani, Massalongo e Zambelli concordano nell'ammettere una acidità piuttosto bassa; il che è confermato dalle mie determinazioni. Le cifre riportate nella Tabella XIII sono da ritenersi alquanto inferiori alla media normale, se in condizioni normali l'acidità dell'urina equivale a circa gr. 1,74 di HCl ovvero a 450-550 cm³ di NaOH N¹/₁₀ nelle 24 ore. Possono però aversi cifre assai elevate, e ciò quando la malattia è molto progredita, a decorso febbrile e rapido, quando i malati vivono principalmente a spese dei propri tessuti, come notò già Hale Wite e di recente Canter, Massalongo e Zambelli.

La determinazione dell'acidità urinaria in questi malati non manca d'un certo interesse clinico. Il Bernheim dichiarava già, che l'ipo-acidità urinaria che non si modifica sotto l'influenza della cura, è di molto cattivo augurio, e che la più parte degli ipo-acidi sono condannati a un rapido decadimento e a una morte certa. Il Canter ritenendo, che l'ipo-acidità è condizione favorevole se non essenziale allo sviluppo del germe di Koch nel nostro organismo, ha sostenuto, che basta aumentare l'acidità dei tessuti con un po' di acido fosforico o cloridrico per rendere il terreno poco o niente adatto alla vita del germe e quindi porre l'individuo nelle condizioni più convenevoli per curare e guarire la tubercolosi. Il Campani e più specialmente il Massalongo e Zambelli hanno dimostrato che l'ipo-acidità urinaria, indice di debolezza organica, deve considerarsi come effetto e non come causa dell'invasione tubercolare nel nostro organismo, e che il miglioramento osservato dal Canter nei tubercolosi con la somministrazione dei fosfati acidi non dipende dall'aumentata acidità, ma insieme a questa tiene al miglioramento di tutte le condizioni organiche. Tuttavia Massalongo e Zambelli hanno confermato che l'aumento dell'acidità urinaria andando di pari passo con il migliorare dello stato generale dei malati, può servire come prezioso criterio prognostico, mentre l'impossibilità d'aumentarla è indizio di gravità e di esito inesorabilmente fatale.

Sarebbe desiderabile conoscere le ragioni ed il meccanismo della diminuita acidità urinaria nei tubercolosi, ma il problema è tanto complesso che non potrà essere facilmente risoluto. Il Campani, osservando giustamente che per acidità urinaria s'intende solo l'eccesso degli equivalenti acidi su quelli alcalini, ha pensato di calcolare gli equivalenti acidi e basici delle urine e di fissare un rapporto tra acidi e basi, valendosi del metodo di Naegeli. Confrontando i risultati ottenuti in condizioni fisiologiche, egli avrebbe trovato nei tubercolosi apirettici del primo stadio, in cattive condizioni di nutrizione e con polso molto frequente, un'eliminazione esagerata di equivalenti basici, così che la ipo-acidità urinaria sarebbe dovuta a perdita di alcali.

Tenuto conto della considerevole insufficienza del metodo di Naegeli per la determinazione dei fattori acidi ed alcalini nelle urine, e delle non comuni difficoltà per lo studio esatto del bilancio degli acidi e degli alcali nell'organismo, non so se possa essere accettata senz'altro la conclusione del Campani. Intanto io, benché abbia nei miei malati direttamente determinato quasi tutti gli acidi e quasi tutte le basi, m'astengo dall'esprimere un giudizio in proposito, nella speranza che questi studi ripresi e più ampiamente

svolti possano apportare maggior luce nell' interpretazione genetica dell' ipo-acidità urinaria dei soggetti tubercolosi.

Bilancio dell' Acqua

Il comportamento dell' acqua nei miei malati si può desumere dalla Tabella XIV, che forse è l' unica completa intorno al bilancio dell' acqua nella tubercolosi polmonare. In essa si è calcolata l' acqua di ossidazione, considerando che a 100 calorie dell' alimentazione mista corrisponda nei tessuti una produzione di circa 12 gr. di acqua. L' acqua perduta per la pelle e i polmoni si è desunta per differenza, e i valori ottenuti si possono ritenere attendibili, se si consideri che i miei malati durante il periodo delle ricerche si alimentarono in maniera sufficiente ma non eccessiva, mantennero quasi invariato il peso corporeo e non si ebbero segni o ragioni per ammettere una ritenzione di acqua nei tessuti.

TABELLA XIV - Bilancio H_2O (media di 6 giorni)

		H_2O introdotta				H_2O perduta					
		alim. e di ossi- bevan. daz.		fecie		urine		cute e polmoni			
				totale	%	totale	%	totale	%		
Caso	1°	2881	360	3141	270	8,6	912	29	1959	62,4	
»	2°	2554	185	2739	74	2,7	1400	51,1	1265	46,2	
»	3°	2646	300	2946	188	6,4	1026	34,8	1732	58,8	
»	4°	2488	230	2718	71	2,6	1508	55,5	1139	41,9	
»	5°	2470	230	2700	275	11,8	1566	58	859	30,2	
»	6°	2470	230	2700	79	2,9	1312	48,6	1369	48,5	
Vierordt		2522	296	2818	128	4,5	1700	60	990	35,5	

Per un facile confronto ho riportato nella tabella le cifre del Vierordt per individui normali, donde appare chiaro che in alcuni dei miei malati fu in aumento l' acqua delle feci, mentre quasi in tutti si ebbe diminuzione assoluta e relativa dell' acqua delle urine con aumento corrispondente di quella che si elimina per l' apparecchio respiratorio e cutaneo. Questo è in accordo con l' antica osservazione clinica, che i malati di tubercolosi polmonare hanno spesso sudori abbondanti, non solo nel periodo etico della malattia ma anche in un primo stadio, quando i polmoni sono ancora poco offesi e la temperatura normale o quasi. Tuttavia le ricerche per misurare il grado dell' evaporazione dell' acqua in questi malati sono scarsissime, e l' Hans von Schrötter nel suo articolo del 1903 ricorda solo

quelle di Peiper e v. Limbeck, i quali avrebbero trovato la perspirazione cutanea ora in aumento ora in diminuzione od anche normale. Però le loro ricerche, limitate a misurare la quantità d'acqua eliminata da un tratto circoscritto di cute, non hanno molto valore, giacchè, come giustamente osservano Hoppe-Seyler e Hammarsten, non è consentito da queste cifre concludere per la perspirazione di tutto l'ambito cutaneo, variando l'intensità di essa da regione a regione, ove anche il numero delle glandole è oltremodo vario.

Più di recente Lang nella Clinica di Krehl, servendosi dell'apparecchio e del metodo descritti da Schwenkenbecher, ha studiato in 9 malati di tubercolosi polmonare l'eliminazione dell'acqua per la pelle e in 4 quella per l'apparecchio respiratorio. Egli ha trovato a temperatura del corpo normale e a digiuno delle cifre inferiori a quella (28 gr. per ora) stabilita come media in un individuo sano del peso di 70 kilogr. da Schwenkenbecher, come pure cifre non superiori durante la febbre prodotta da iniezioni di tubercolina, donde egli conclude che l'evaporazione cutanea non cresce nella febbre, ben inteso nel periodo in cui l'abnorme temperatura si mantiene stazionaria. Le osservazioni di Lang avrebbero inoltre dimostrato che l'evaporazione polmonare nei tubercolosi è normale a temperatura del corpo normale, mentre s'accresce nello stato febbrile, tuttavia il maggior aumento dell'evaporazione totale dell'acqua (cute e polmoni) nelle sue ricerche sarebbe solo di circa del 20 %.

In 4 dei miei malati, come risulta evidente dalla Tabella XIV, la traspirazione dell'acqua è stata di gran lunga superiore a questo aumento del Lang; però i nostri metodi di determinazione sono stati assai diversi e ad essi in parte almeno sono dovuti i risultati diversi. Il Lang ha determinato direttamente l'acqua eliminata dalla cute o dal polmone con un procedimento che si può ritenere esatto; ma il malato non s'è potuto tenere in osservazione altro che un'ora. È vero che in giorni successivi l'esperimento s'è ripetuto per studiare l'influenza del digiuno, della alimentazione, della temperatura febbrile, tuttavia rimane sempre il dubbio se da queste determinazioni parziali si possa veramente arrivare a fissare con una cifra la quantità eliminata in 24 ore consecutive nelle condizioni ordinarie di vita, sapendosi che nell'eliminazione dell'acqua specialmente per la cute influiscono molteplici fattori, alcuni dei quali ancora a noi sconosciuti.

Il metodo da me seguito, consistente nel considerare la differenza tra l'acqua introdotta e quella perduta per le feci e le urine come acqua di evaporazione cutanea e polmonare, è sufficientemente

esatto, qualora non venga a modificarsi nel periodo dell'osservazione la quantità d'acqua dell'organismo e l'individuo sia tenuto in equilibrio di azoto e di calorie. Questo metodo a differenza delle fugaci determinazioni di Lang ha permesso di potere seguire nei nostri malati il fenomeno della perspiratio per diversi giorni senza interruzione. Durante questo periodo la temperatura corporea dei malati è passata sovente dallo stato febbrile a quello normale, del quale fenomeno per consenso unanime il precipuo momento causale risiede in una perdita più o meno copiosa d'acqua per la pelle e la superficie respiratoria. Con questo però non intendo entrare nella genesi dell'accresciuta perspirazione dei tubercolosi, poichè tale questione, benchè abbia dato origine a interpretazioni molteplici dal Traube al Cornet, non è stata ancora definitivamente risolta, nè le mie ricerche possono valere a risolverla; ho voluto solo ricordare il fatto, poichè esso ci rende in gran parte conto della diversità dei miei risultati da quelli del Lang.

Bilancio delle Ceneri

Dalla Tabella XV, in cui sono riassunte le cifre riguardanti le ceneri, risulta che la quantità di essa nelle feci dei miei malati tanto in via assoluta che relativa al residuo secco si è mantenuta entro i limiti, che si sono trovati in individui sani e tenuti ad un' alimentazione mista.

Delle ceneri perdute per le feci e le urine, una quantità minore è apparsa nelle feci (12,8 - 28,5 %), una quantità maggiore nelle urine (71,5 - 87,2 %).

TABELLA XV - Bilancio ceneri (media di 6 giorni)

		alimenti	feci		urine	nel corpo
			totale	% del residuo secco		
Caso	1°	18,75	3,49	10,6	13,64	+ 1,92
»	2°	15,06	3,25	18,6	12,66	- 0,85
»	3°	20,50	3,44	12,3	16,46	+ 0,60
»	4°	15,55	1,90	11,4	12,93	+ 0,72
»	5°	13,59	4,20	13,9	10,53	- 1,44
»	6°	13,59	3,54	18,3	9,98	+ 0,07

Quanto al bilancio bisogna tenere presente, che nell'incinerazione, anche procurando evitare perdite con l'estrazione delle sostanza carbonizzata con acqua bollente, avvengono modificazioni nella

composizione delle sostanze minerali, cui necessariamente corrispondono differenze ponderali, onde il bilancio, qual' è riassunto nella Tabella, non può rappresentare in maniera fedele ed esatta ciò che è avvenuto nell'organismo. Tuttavia le differenze notate nei primi 5 malati sono così notevoli, che si può con una certa sicurezza affermare, che durante il periodo delle ricerche 2 dei nostri malati si sono impoveriti di sostanze minerali, mentre 3 ne hanno accumulato una certa quantità.

Bilancio del Cloro

Le cifre relative al cloro sono riportate nella Tabella XVI, dalla quale si rileva, che tenue quantità di Cl è andata perduta per le feci nei miei malati, analogamente a quanto ha riscontrato Ott in due suoi casi e a quanto avviene di regola in individui senza diarrea. A questa debbonsi ascrivere le maggiori perdite sino a gr. 0,87 di Cl per giorno trovate da Ott e da Mayer.

TABELLA XVI - Bilancio del Cl (media di 6 giorni)

		alimenti	feci	urine	nel corpo
Caso	1°	7,24	0,11	6,75	+ 0,38
»	2°	5,16	0,06	5,54	- 0,44
»	3°	7,87	0,06	7,68	+ 0,13
»	4°	4,57	0,06	5,16	- 0,65
»	5°	3,87	0,16	4,26	- 0,55
»	6°	3,87	0,04	3,62	+ 0,21

Le quantità di Cl eliminate per i reni, assolutamente considerate, sono presso che normali nei primi 4 malati, un po' più basse negli ultimi due. Già Redtenbacher e Cario avevano notato una diminuzione dei cloruri nelle urine, nella tubercolosi polmonare, fatto questo di recente confermato da Ott e da Mayer, il che deve in gran parte almeno alla scarsa quantità di Cl contenuta nell'alimento.

Se poi si considera il bilancio del Cl, si rivela che nei miei malati si è avuta ora ritenzione, ora perdita di Cl, mentre in quelli di Ott e di Mayer costantemente ritenzione, talora di quantità non lievi, non ostante la scarsa introduzione. Però deve si notare, che a valutare questo bilancio non s'è potuto tener conto delle quantità di Cl, che tali malati hanno perduto per la pelle e collo sputo. Sappiamo infatti, che il Bamberger nello sputo per infiltrazione

tuberculare cronica dei polmoni ebbe a trovare circa 0,28 % di Cl e il Caventou anche l'1 % di cloruri, e che il sudore di individui sani contiene secondo la media di Cramer 0,35 % di cloruri, mentre Harnack in un malato di reumatismo trovò anche 0,52 % di Na Cl. Per tutto questo si deve ammettere, che la ritenzione di Cl non fu in realtà quale si potrebbe desumere dalle cifre del bilancio: forse alcuni dei malati potevano essere in equilibrio di Cl, mentre poi d'una certa quantità deve essere accresciuto il deficit dei 3 miei malati, quantunque io debba al proposito far notare, che essi non sputavano molto né sudavano in maniera da richiamare sul fatto la nostra particolare attenzione. Riguardo questo deficit in parte almeno esso può attribuirsi alla alimentazione, poiché se non si tien calcolo dei primi giorni delle ricerche nel computo del bilancio, esso diviene attivo in due casi e il deficit si attenua nel terzo.

Dopo queste considerazioni io penso, che le ricerche sin qui fatte, benché non numerose, ci consentano di ritenere che nella tubercolosi polmonare senza edemi il Cl di regola si comporta a un dipresso come in organismi normali, cioè si elimina in proporzione della quantità ingerita.

Bilancio dello Zolfo

Dalla Tabella XVII, in cui sono riportate le cifre relative allo S, risulta che piccole quantità di esso si sono trovate nelle feci ad eccezione forse del caso V, in cui la quantità di gr. 0,21 per giorno rappresenta circa il 22 % dello S alimentare. Determinazione di S nelle feci di malati di tubercolosi polmonare sono state praticate, per quanto mi consta, solo in 3 malati di Ott e in 4 di Brasch, nei quali lo S non ha oltrepassato gr. 0,12, costituendo dello S alimentare non più del 17 circa %. Ciò del resto è quanto sappiamo dalle ricerche di K. Voit in poi: le feci in condizioni ordinarie contengono poco S.

TABELLA XVII - Bilancio dello S (media di 6 giorni)

Caso		alimenti	feci	urine				nel corpo
				S acido	S neutro	totale	S neutro % dello S totale	
1°		1,38	0,16	0,82	0,11	0,93	11,8	+ 0,29
»	2°	0,84	0,08	0,81	0,14	0,95	14,8	- 0,19
»	3°	1,25	0,15	0,98	0,08	1,06	7,5	+ 0,04
»	4°	1,13	0,10	0,79	0,12	0,91	13,2	+ 0,12
»	5°	0,95	0,21	0,70	0,04	0,74	5,4	± 0
»	6°	0,95	0,11	0,71	0,07	0,78	8,9	+ 0,06

Le cifre di S trovate nei miei malati nelle urine stanno entro i limiti, che si sogliono indicare normali. Quantità maggiore ha riscontrato Ott, come pure Andrzejewski nelle urine di 20 tubercolosi di petto, nelle quali però si limitò a determinare lo S acido.

Io, Ott e Brasch, avendo determinato lo S acido e quello totale, abbiamo potuto calcolare la quantità dello S, che è indicato come neutro od organico, e che trovasi nelle urine normali nella proporzione variabile dal 14-25 % dello S totale. Dalla Tabella XVII e dalle cifre trovate da Ott e da Brasch risulta, che quasi in tutti la quantità di S è stata inferiore alla norma. A queste osservazioni fa riscontro il caso di tisi florida di Benedict, il quale ebbe a trovare il 28,37 % di S neutro e una quantità assoluta media di 0,19 pro die.

Non insisto sul rapporto esistente tra S e N nelle urine, poichè esso a mio modo di vedere non può avere che un tenuissimo valore, considerato che mentre nelle albumine l'N oscilla in limiti ristretti (15-17 %), lo S varia notevolmente (0,8-2 %), donde poi una grande diversità nel rapporto dei due elementi nelle urine.

Per ciò che riguarda il bilancio dello S, dirò che solo nel 2° dei miei malati si è perduto S del corpo, mentre questo fatto è stato costante e di grado notevole nei 3 malati di Ott. È probabile, che questo dipenda da una scarsa introduzione di S, ed infatti tra i miei malati quello che perdeva S era pur quello che ne introduceva la quantità minore. Non si esclude però, che la tubercolosi possa talora determinare un maggior consumo di S. Si potrebbe pensare per l'intimo rapporto che intercede tra il ricambio dello S e quello dell'N, che la perdita dello S si avesse sol quando il bilancio dell'N si compie in difetto e viceversa; ma questo non risulta dalle ricerche mie e di Ott e nemmeno completamente da quelle di Brasch, il quale meravigliato, che Ott avesse trovato perdita di S anche con ritenzione di N, si indusse a ripetere le ricerche, attribuendo infine i risultati di Ott ad un errore di analisi; come già prima di lui aveva pensato il Tangl per i risultati propri e per quelli di Blauberg in bambini lattanti.

Bilancio del Fosforo

I risultati delle mie ricerche sul P sono riassunte nella Tabella XVIII. Come in condizioni normali, del P eliminato è apparsa nelle urine una quantità assai maggiore che nelle feci; poichè in queste se ne è trovato appena dal 15,8-38,3 %. Valori press'a poco eguali a questi sono stati riscontrati da Mitulescu e da Mayer, mentre nei 3 malati di Ott il P delle feci rappresenta dal 53,9-65,4 % del P totale eliminato, benchè le feci loro non siano così abbondanti né contengano tanto N quanto quelle dei malati di Mayer.

Al P delle urine si rivolse speciale attenzione fino dalla prima metà del secolo scorso e si ritenne comunemente ch'esso fosse in aumento nei tisici. Successivamente Zapolsky, Stokvis, Schetelig, Cario tra gli altri avrebbero trovato l'opposto, mentre il diabete fosfatico di Teissier si riscontrerebbe con una certa frequenza nei malati di tubercolosi polmonare. Però tutte queste determinazioni, che non tengono conto dell'alimentazione e del P nelle feci, hanno oggi una scarsissima importanza o forse solo un valore storico. Le quantità assolute di P delle urine dei miei casi corrispondono a quelle di Ott: sono un po' inferiori a quelle di Mayer e di moltissimo a quelle di Mitulescu, la quale differenza dipende in gran parte dall'alimentazione diversamente ricca in sostanze fosforate.

TABELLA XVIII - Bilancio del P_2O_5 (media di 6 giorni)

		alimenti	feci	urine	nel corpo	P_2O_5 $\frac{\text{alcal.}}{\text{terr.}}$
Caso	1°	2,77	0,78	1,75	+ 0,29	1,73
»	2°	2,33	0,71	1,28	+ 0,34	3,26
»	3°	2,52	1,05	1,77	- 0,30	2,34
»	4°	2,80	0,39	2,08	+ 0,33	1,93
»	5°	2,60	0,95	1,53	+ 0,12	5,61
»	6°	2,60	0,51	1,19	+ 0,90	2,84

Quanto al rapporto tra fosfati terrosi ed alcalini nell'urina i valori riportati nella Tabella XVIII indicano che esso devia alquanto dalla media normale (1:2), principalmente per l'accresciuta prevalenza dei fosfati alcalini sui terrosi; il che mal si accorda con le antiche osservazioni di Beneke, Zapolsky, Stokvis, i quali avrebbero trovato un aumento dei fosfati terrosi, tanto che il Beneke sul principio credette, che questo fosse una particolarità caratteristica per la tisi.

Quanto al bilancio, in 5 malati si è avuto ritenzione di P, in uno solo perdita e propriamente in quello, in cui si ebbe a notare ancora un deficit di N. Tale corrispondenza nel bilancio dell'N e del P, che per un certo tempo si è ritenuto presso che costante per la stretta relazione che corre tra sostanze azotate e fosforate, è venuto a mancare in non poche delle recenti ricerche sul ricambio materiale e per ciò che si riferisce alla tubercolosi polmonare anche in alcune delle osservazioni di Mitulescu, Ott e Mayer, in guisa da potersi ammettere, che l'N e il P provenienti dalla scomposizione di materiale contenente ad un tempo i due elementi possono subire un diverso destino prima di giungere agli organi deputati alla loro eliminazione.

Bilancio del Sodio

Tanto dalle mie ricerche, i cui risultati sono riassunti nella Tabella XIX, quando dalle determinazioni di Ott e di Mayer si rileva, che solo una piccola parte di Na_2O è apparsa nelle feci, mentre la quantità maggiore è stata eliminata dal rene, come del resto avviene in condizioni normali. Nei malati di Ott, la quantità di Na_2O delle feci ha variato dall' 1,07-24,24 % della soda totale eliminata, in quella di Mayer dal 13,18-38,3 % e nei miei dall' 1,74-9,48 %.

Le quantità assolute trovate nelle urine hanno grandemente variato nei nostri malati, ma ciò deve essere principalmente alle diverse quantità di Na introdotta. In parte vi ha influito il ricambio, specialmente in quei casi in cui si è avuta ritenzione o perdita di Na un po' cospicua. Dei 14 malati studiati non meno di 6 si possono considerare in equilibrio di Na_2O , non essendo consentito dare valore alla ritenzione di pochi centigr., sopra tutto in considerazione del fatto che questi malati con lo sputo e il sudore andavano perdendo una certa quantità di sali sodici, che non si è potuta calcolare. Per questo stesso fatto acquistano un significato maggiore i due bilanci in difetto della serie, di cui l'uno è di mia osservazione e l'altro appartiene al Mayer. In 6 casi si è notata ritenzione di Na_2O nel corpo, e la quantità di Na_2O ritenuta è variata per giorno da 0,33 a 1,93 grammi.

TABELLA XIX - Bilancio della Na_2O (media di 6 giorni)

		alimenti	feci	urine	nel corpo
Caso	1°	6,77	0,23	4,61	+ 1,93
»	2°	4,88	0,48	4,58	— 0,18
»	3°	6,98	0,22	5,62	+ 1,14
»	4°	3,78	0,06	3,39	+ 0,33
»	5°	3,64	0,32	3,21	+ 0,41
»	6°	3,64	0,13	2,92	+ 0,59

Bilancio del Potassio

Quel che si è detto per la soda vale in gran parte per la potassa. I valori riportati nella Tabella XX e quelli trovati da Ott e da Mayer stanno appunto a dimostrare che della K_2O eliminata solo una parte minore si è trovata nelle feci, e cioè nei malati di Ott dall' 8-15,3 %, in quelli di Mayer dal 21,2-30 % e nei miei dal 7,6-22,2 %.

Anche per la diversa quantità della K_2O urinaria deve essere principalmente invocata l'alimentazione. Infatti mentre i miei malati hanno assunto con l'alimento meno di 3 gr. di K_2O , quelli di Ott e di Mayer ne hanno ingerito anche quantità superiori rispettivamente ai 4 e 6 grammi.

Quanto al bilancio 5 malati si possono ritenere in equilibrio, 3 in difetto e 6 in ritenzione di K_2O .

TABELLA XX - Bilancio della K_2O (media di 6 giorni)

		alimenti	feci	urine	nel corpo
Caso	1°	2,52	0,44	2,03	+ 0,05
»	2°	1,68	0,13	1,34	+ 0,21
»	3°	2,39	0,39	2,29	— 0,29
»	4°	2,96	0,18	2,19	+ 0,59
»	5°	2,35	0,40	1,40	+ 0,55
»	6°	2,35	0,22	1,74	+ 0,39

Dopo che R. Meyer nei malati di cancro e di tubercolosi ha trovato un'inversione del rapporto tra Na e K, che nelle urine normali è di circa 2:1, inversione da lui attribuita al disfacimento dei tessuti, che contengono più K che Na, merita di essere rilevato il fatto anche nei nostri malati. Mentre nei miei casi si è sempre trovato più soda che potassa, in quelli di Ott e di Mayer costantemente la potassa ha superato la soda. La genesi del fenomeno non è però qui quale l'ha presunta R. Meyer nelle sue osservazioni. In individui digiunanti, in individui che vivono a spese dei propri tessuti appare infatti nelle urine una quantità di K maggiore di quella del Na, ma perché il fatto abbia un qualche valore semeiologico per la patologia del ricambio, bisogna che non vi partecipi a determinarlo l'alimentazione, come appunto è accaduto nei malati di Ott e di Mayer, i quali introducevano molto meno soda che potassa, donde necessariamente nelle urine un rapporto tra le due basi diverse dal consueto.

Bilancio del Calcio

Da molto tempo si è posto mente all'eliminazione della calce nella tubercolosi polmonare. Secondo Gaube l'urina dei predestinati alla tubercolosi presenta diverse anomalie, di cui l'escrezione esagerata della calce e della magnesia sarebbe una delle più rimarchevoli. Beneke, Stokvis, Senator, Toralbo, Croftan

avrebbero trovato un aumento della calce urinaria nella tubercolosi in atto, non così Schetelig ed altri. Però se si considera che non il rene, ma l'intestino è la precipua via di eliminazione della calce, che sulla quantità di calce che il rene elimina, si esercitano molteplici influenze, come l'alimentazione, le bevande, il riposo, certi medicamenti, lo stato dell'intestino, bisogna convenire che la sola determinazione della calce nelle urine non può avere che scarso valore e non consente certo di concludere, se sotto l'influenza delle alterazioni del polmone l'organismo vada impoverendosi oppure no di calce. Come sempre per una tale conclusione occorre un bilancio completo, cioè la determinazione non solo della calce delle feci e delle urine, ma anche di quella ingerita con gli alimenti e le bevande. Bilanci così fatti sono stati eseguiti, per quanto a me consta, solo da Ott e da Mayer: a questi sono da aggiungere ora le ricerche nei miei 6 malati, i cui risultati sono riassunti nella Tabella XXI.

TABELLA XXI - Bilancio della CaO (media di 6 giorni)

		alimenti	fece	urine	nel corpo
Caso	1°	1,38	1,04	0,43	— 0,11
»	2°	1,30	1,30	0,14	— 0,14
»	3°	1,01	0,96	0,29	— 0,24
»	4°	1,49	0,70	0,47	+ 0,37
»	5°	1,34	1,19	0,17	— 0,02
»	6°	1,34	1,36	0,30	— 0,32

In tutte le nostre ricerche s'è avuta una conferma del fatto fisiologico, che una quantità maggiore di calce si elimina con le feci anzi che con le urine. Però assai vario si è riscontrato il rapporto di eliminazione di essa per i due diversi organi: intestino e rene. Infatti mentre nei malati di Ott la calce urinaria rispetto all'eliminazione totale ha oscillato dal 4,9-12,5 %, in quelli di Mayer dal 26,0-36,3 %, nei miei casi si sono trovate cifre oscillanti dal 9,7-41 %. Se poi si considera la quantità assoluta della calce urinaria, essa sarebbe stata solo in un caso di Ott (0,69) e in uno di Mayer (0,61) superiore alla media normale, se normali si ritengono i valori limiti accolti da Albu e Neuberg (da 0,15-0,5 di CaO pro die).

Passando ora al bilancio della calce, in tutti i casi di Mayer, in tutti quelli di Ott meno uno si è avuta ritenzione di calce, ritenzione che ha talora oltrepassato anche il gr. pro die; nei miei malati invece si è notata quasi sempre perdita di calce, la quale però non ha raggiunto mai gradi elevati.

Le cause di questo diverso comportamento ci sono ancora sconosciute: forse meno difficilmente potremmo tentare l'interpretazione del fenomeno, se avessimo a disposizione osservazioni condotte per un periodo più lungo di tempo. Nelle sue ricerche Ott sembra preoccupato solo dal concetto della « déminéralisation » poiché si limita a concludere, che nella tubercolosi polmonare questa manca o si presenta solo in un periodo tardivo, mentre il Mayer divagando in un'esposizione poco chiara e poco ordinata dà importanza solo ad un lieve aumento della calce urinaria senza discutere punto le eventuali cagioni della costante ritenzione di calce, riscontrata nei suoi malati. Egli accenna ad un'insufficienza dell'eliminazione intestinale non già per interpretare le risultanze finali del bilancio, ma bensì « die vermehrte Harn-Kalkausscheidung der Tuberkulösen ».

Ora questo concetto, che di recente Soetbeer e Krieger hanno invocato per spiegare la fosfaturia, merita di essere discusso anche nell'argomento che ci occupa. Nei casi nei quali Ca è stato trattenuto nei tessuti, si tratta forse di deficiente eliminazione per parte dell'intestino, analogamente alla ritenzione di N e di altre sostanze che avviene, quando il rene è malato? Sappiamo infatti, specialmente per le esperienze di E. Voit e di Förster, che la calce si assorbe nel tenue e si elimina nel crasso per la maggior parte, onde un'alterazione di questo tratto dell'intestino potrebbe rendere malagevole e per ciò difettosa la funzione dell'eliminazione. A questo riguardo il Mayer ricorda, che i malati, nei quali Senator riscontrò cifre elevate di CaO urinaria, soffrivano di diarrea. I malati di Mayer, nei quali calce fu trattenuta nel corpo, eliminavano quantità sorprendenti di materie fecali con cifre elevatissime di N, il che induce a ritenere che il loro intestino funzionasse malamente. Però disturbi intestinali pare non esistessero nei malati di Ott, nei quali il bilancio della calce si chiuse con un accumulo di essa nell'organismo, e l'assorbimento intestinale delle sostanze azotate, dei grassi e degli idrati di C nella mia malata con ritenzione di calce procedette in maniera normale. Quindi se non si vuole escludere la possibilità della ritenzione per l'insufficienza intestinale, bisogna però convenire ch'essa non vale a spiegare tutti i casi. Il comportamento così vario in malati, che si trovano apparentemente nelle medesime condizioni di malattia, porta piuttosto a credere che nell'organismo dei tubercolosi sotto l'influenza dei veleni batterici si consumino anche dei tessuti ricchi di calce e in periodi successivi questi medesimi tessuti possano ripararsi, fissando per la loro riparazione parte della calce alimentare. S'intende bene, che questa ipotesi potrà essere accolta, sol quando si sappia, che la calce introdotta corrisponde a un disprezzo ai bisogni normali dell'organismo (1-1,5 gr. CaO *pro die*).

poichè se in quantità minore anche l'individuo normale si rende più povero di calce, come è stato dimostrato negli individui digiunanti, mentre se in quantità molto maggiore, come nei casi di Mayer e di Ott (2,63-6,19 di CaO pro die) può aversi ritenzione durante i giorni necessari all'organismo per adattarsi alla nuova alimentazione ricca di calce e ristabilire l'equilibrio nel bilancio di essa. Poichè la quantità della calce alimentare non può essere invocata a spiegare i risultati del bilancio nei miei casi, l'ipotesi poc' anzi esposta si rende molto probabile.

Bilancio del Magnesio

Le ricerche sul ricambio della magnesia sono assai scarse, poichè si riducono a 6 malati di Ott. Da queste ricerche e dalle mie, i cui risultati sono riportati nella Tabella XXII, risulta, che della MgO eliminata costantemente nelle feci è apparsa una quantità maggiore che nelle urine, come appunto hanno riscontrato tra gli altri Bertram e Renvall in organismi normali. Infatti la quantità di MgO riscontrata nelle urine rispetto alla quantità totale eliminata ha oscillato nei malati di Ott dal 14,3-37,1 % e nei miei dal 18,6-47,3 %.

TABELLA XXII - Bilancio della MgO (media di 6 giorni)

		alimenti	feci	urine	nel corpo
Caso	1°	0,52	0,31	0,13	+ 0,08
»	2°	0,43	0,48	0,11	- 0,16
»	3°	0,50	0,33	0,13	+ 0,04
»	4°	0,49	0,20	0,18	+ 0,11
»	5°	0,45	0,35	0,08	+ 0,02
»	6°	0,45	0,35	0,10	+ 0

Riguardo alla quantità assoluta dirò, che il Gaube ha concluso, che nell'urina dei predisposti alla tubercolosi si trovano quantità esagerate di MgO, e che nel corso della tubercolosi a lesioni eguali i malati che eliminano per l'urina quantità di MgO eguali o superiori alla CaO, sono quelli che resistono meno. Il Castronuovo avrebbe di recente trovato, che nei tubercolosi il Mg si elimina per le urine in quantità minore che nel sano. Anche Ott ed io abbiamo ottenuto cifre (0,08-0,18 di MgO) alquanto inferiori a quelle che si indicano come media dell'urina normale. Ma su queste cifre isolate, per le ragioni esposte parlando della CaO, non si può insistere; esse non consentono alcuna notevole conclusione.

Quanto al bilancio solo in un malato si ebbe perdita di un po' di Mg, mentre negli altri si riscontrò o equilibrio o un lieve accumulo di esso nell'organismo. Tali risultati del bilancio non possono essere ascritti all'alimentazione, poichè la quantità di MgO introdotta dai nostri malati, oscillando da 0,43-0,67 per giorno si può considerare compresa nei limiti dei bisogni fisiologici.

Conclusioni generali

Dopo aver esposto i bilanci delle diverse sostanze minerali, è bene dare uno sguardo all'insieme dei risultati conseguiti per trarre qualche argomento di considerazione generale. A questo fine ho compilato la Tabella XXIII, ove accanto ai miei casi ho posto quelli di Ott e di Mayer, che per quanto mi sappia sono i soli, in cui si siano studiati parecchi dei componenti minerali. Da questa tabella possiamo rilevare, che 2 dei malati di Ott e 2 dei miei durante il periodo delle ricerche vennero in complesso impoverendosi di sostanze minerali, mentre negli altri nostri e in tutti quelli di Mayer prevalse la ritenzione sulle perdite.

Con queste ricerche si è dimostrato, che effettivamente la tubercolosi polmonare può apportare la demineralizzazione dell'organismo, ma ciò non avviene in misura speciale e caratteristica per questa malattia, come s'è voluto far credere da coloro, che si sono limitati all'analisi delle urine ed hanno fondato le loro conclusioni sul vago ed incerto valore di alcuni coefficienti urinari.

D'altro lato le nostre ricerche hanno fatto conoscere, che il fenomeno della demineralizzazione non è una manifestazione costante della malattia. Nel decorso di essa si presentano alternativamente periodi di ritenzioni e periodi di perdite; il che ci rende conto anche dei reperti di Denstedt e Rumpf, Steinitz e Weigert, i quali analizzando le ceneri di cadaveri di individui morti per tubercolosi polmonare, non ebbero a riscontrare quella generale demineralizzazione ammessa dagli autori francesi.

Che la demineralizzazione si determini nel corso della tubercolosi dei polmoni è fatto che non deve recare meraviglia, quando si pensi che essa è malattia altamente consumtiva. Distruggendo i tessuti, la tubercolosi riduce necessariamente anche i componenti minerali dell'organismo, analogamente a quanto ha osservato e concluso C. Lewin per i malati di cancro, onde la demineralizzazione anzi che essere particolarità singolare del ricambio nella tubercolosi polmonare, deve essere considerata quale un fenomeno secondario e conseguente al disordine generale della nutrizione, determinato dalle tossine batteriche, il che non s'accorda con l'affermazione di Robin

TABELLA XXIII - Riassunto dei Bilanci (pro die)

		Durata delle ricerche	N totale	Cl	S	P ₂ O ₅	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	ceneri
Ott.	- Caso	giorni 4	+ 2,53	+ 0,72	- 0,67	+ 0,07	+ 0,40	+ 0,12	+ 0,53	+ 0,62	-
	- »	» 4	+ 0,20	+ 0,48	- 0,68	- 0,41	- 0,47	+ 0,10	+ 0,45	- 0,35	-
	- »	» 3	- 0,99	+ 0,23	- 0,72	- 0,08	+ 0,40	+ 0,06	+ 0,09	- 0,40	-
Mayer	- »	» 3	- 4,01	+ 0,13	-	+ 1,01	+ 1,06	-	- 0,41	- 0,04	-
	- »	» 3	+ 1,91	+ 0,36	-	+ 1,52	+ 0,91	-	+ 0,04	+ 0,14	-
	- »	» 3	+ 0,73	+ 0,32	-	+ 1,48	+ 0,47	-	+ 0,06	+ 0,70	-
	- »	» 3	- 1,84	+ 0,45	-	+ 1,16	+ 0,26	-	+ 0,07	- 0,02	-
	- »	» 3	- 1,61	+ 0,51	-	+ 1,70	+ 0,22	-	+ 0,07	+ 0,06	-
Vannini	- »	» 6	+ 2,07	+ 0,38	+ 0,29	+ 0,29	- 0,11	+ 0,08	+ 1,93	+ 0,05	+ 1,92
	- »	» 6	+ 1,73	- 0,44	- 0,19	+ 0,34	- 0,14	- 0,16	- 0,18	+ 0,21	- 0,85
	- »	» 6	- 1,47	+ 0,13	+ 0,04	- 0,30	- 0,24	+ 0,04	+ 1,14	- 0,29	+ 0,60
	- »	» 6	+ 4,67	- 0,65	+ 0,12	+ 0,33	+ 0,37	+ 0,11	+ 0,33	+ 0,59	+ 0,72
	- »	» 6	+ 0,68	- 0,55	+ 0,03	+ 0,12	- 0,02	+ 0,02	+ 0,11	+ 0,55	- 1,44
	- »	» 6	+ 2,24	+ 0,21	+ 0,06	+ 0,90	- 0,32	0	+ 0,59	+ 0,39	+ 0,07

e di altri, che la demineralizzazione sia un sintoma precoce, o quasi venga a costituire una disposizione necessaria nell'individuo per contrarre la tubercolosi.

Se poi si guardano d'avvicino le storie cliniche dei malati per rendersi conto del diverso comportamento del ricambio riscontrato nei nostri casi, troviamo che i malati che si sono impoveriti di sostanze minerali non erano i più gravi o solo i più gravi, nè quelli che ne accumularono si presentarono sempre in uno stadio meno progredito della malattia. Se si dà uno sguardo alla Tabella XXIII si rileva subito che nei diversi malati sono diverse le sostanze che si accumulano o si perdono e che nello stesso malato, mentre una si ritiene, un'altra è eliminata in eccesso. Bisogna quindi ammettere che in questi malati il ricambio presenta un gravissimo perturbamento: non vi ha tessuto che più specialmente sia colpito, ma tutti, se pure in tempi diversi dal lungo corso del processo morboso, soggiacciono o possono soggiacere all'inesorabile disfacimento della malattia, per ripararsi successivamente, se si presenteranno condizioni propizie al processo di riparazione.

*
* *

BIBLIOGRAFIA

- Albu u. Neuberg. *Phys. u. Path. d. Mineralstoffwechsels*. Berlin 1906.
 Andrezejewski A. Ueb. den Gehalt an Schwefelsäure u. Aetherschwefelsäuren im Harn der Lungentuberculösen. *Inaug. Diss.* St. Petersburg 1900.
 Bamberger. Beitrag zur Lehre vom Auswurf. *Würzburg. med. Zt.* Bd. 2, 1861.
 Benedict H. Ueb. die Ausscheidung des S. in path. Zuständen. *Zt. kl. Med.* 1898, Bd. 36, S. 281.
 Beneke F. W. *Grundlinien der Path. des Stoffwechsels*. Berlin 1874.
 Idem. Der Phosphorsaure Kalk in phys. u. therap. Beziehung. Göttingen 1870.
 Bernheim S. Du pronostic de la Tuberculose. Paris 1902.
 Blauberg U. Experimentelle Beiträge zur Frage üb. den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling. *Zt. f. Biologie*. 1900, Bd. 40, S. 1.
 Brasch W. Zur Kenntnis des Schwefelstoffwechsels beim Phthisiker. *D. Arch. kl. Med.* 1906, Bd. 87, S. 402.
 Campani A. L'acidità urinaria in rapporto all'età, costituzione individuale e alla tubercolosi polmonare. *Gazz. Ospedali*. 1904, N. 79.
 Idem. Sulla pretesa importanza della così detta cura acida nella Tub. polm. *Giorn. intern. Scienze Mediche*. 1906, N. 40.
 Ganter Gh. Tuberculose pulmonaire: Pathogénie. Evolution. Acidose sanguine. *Revue de Méd.* 1894, pag. 277.
 Gario R. Ueb. der Einfluss des Fiebers u. der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure u. der übrigen wesentlichen Harnbestandteile. *Preis-schrift. Göttingen*. 1888.

- Castronuovo. L'eliminazione del magnesio nei sani e nei tubercolosi. *Nuova Rivista clin. e terap.* Anno III, 1900, pag. 347.
- Caventon in Achard Ch. Le rôle du sel en pathologie. Paris 1904.
- Claude et Balthazard. La Cryoscopie des Urines. Paris 1901.
- Cramer in Hans v. Schrötter (vedi sotto).
- Croftan A. C. The urinary Calcium excretion. *Journal of Tuberculosis*. Jan. 1903.
- Dennestadt u. Rumpf. Weitere Untersuch. üb. die chem. Zusammensetzung des Blutes u. verschiedener menschlicher Organe in der Norm u. in Krankheiten. *Zt. kl. Med.* 1905, Bd. 58, S. 84.
- Gaube M. J. De la chaux et de la Magnésie chez les descendants de tuberculeux. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*. 1894, Th. 16, pag. 449.
- Grasset E. La cryoscopie et son application chez les tuberculeux. Thèse de Paris. 1902.
- Hale White W. On a condition of the urine met with in Phthisis. *Brit. med. Journal*. 1892, pag. 1070.
- Harnach citato da Schrötter.
- Hoppe-Seyler u. Thierfelder. Handbuch der phys. u. path. chemischen Analyse. Berlin 1903.
- Iscovesco C. La fonction urinaire chez les Tuberculeux. Paris 1902.
- Lang. Beobachtungen üb. die Wasserausscheidung durch Haut u. Lungen unter dem Einflusse des Fiebers u. einiger anderer Faktoren. *D. Arch. kl. Med.* 1904, Bd. 79, S. 343.
- Le Coat de Kervéguen G. Le terrain tuberculeux et sa transformation. Paris 1902.
- Lewin C. Stoffwechseluntersuchungen b. Carcinomatösen. *D. med. Woch.* 1905, Bd. 6, S. 218.
- Massalongo e Zambelli. L'acidosi sanguigna e urinaria nella Tub. pulm. *Il Morgagni*. 1906, N. 1.
- Mayer A. Beiträge zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels der Phthisiker. *D. Arch. kl. Med.* 1907, Bd. 90, S. 408.
- Meyer R. Die Ausscheidungsverhältnisse der Kalium u. Natriumsalze b. Carcinomkachexie u. Phthise. *D. med. Woch.* 1901, S. 625.
- Mitulescu J. Beiträge z. Studium der Stoffwechsels in der Tuberculose. *Zt. f. Tuberkulose*. 1903, Bd. 4, S. 515.
- Ott A. Zur Kenntnis des Kalk- und Magnesiastoffwechsels beim Phthisiker. *D. Arch. kl. Med.* 1901, Bd. 70, S. 582.
- Idem. Zur Kenntnis des Stoffwechsels der Mineralbestandteile beim Phthisiker. *Zt. kl. Med.* 1903, Bd. 5.
- Redtenbacher. Ueb. das Verhalten der Chloride im Harn. *Zeitschr. d. k. k. Gesellsch. der Aerzte zu Wien*. 1850.
- Robin A. Des variations de la quantité d'urine dans la phthisie pulmonaire. *Arch. génér. de Méd.* 1894, Mai et Juin.
- Idem. Des variations du résidu fixe de l'urine dans la phthisie pulmon. *Idem*. Avril 1895.
- Idem. Les maladies de l'estomac. Paris 1904, pag. 87.
- Schettelig. Ueb. die Herstammung u. Ausscheidung des Kalks im gesunden u. kranken Organismus. *Virchow's Arch.* 1880, Bd. 82, S. 437.

- Schrötter v. Hans. Perspiratio insensibilis u. Schweissbildung in Ott A. *Die chemische Pathologie der Tuberculose*. Berlin. 1903.
- Schwenkenbecher. Ueb. die Ausscheidung des Wassers durch die Haut. *D. Arch. kl. Med.* 1904, Bd. 79, S. 29.
- Senator H. Ueb. Indican u. Kalkausscheidung in Krankheiten. *Zt. f. med. Wissens.* 1877, S. 389.
- Idem. Die Kalkausscheidung im Harn bei Lungenschwindsucht. *Charité-Annalen*. 1882.
- Soetbeer u. Krieger. Ueb. Phosphaturie. *D. Arch. kl. Med.* 1902, Bd. 72, S. 553.
- Steinitz u. Weigert. Déminéralisation u. Tuberkulose. *D. med. Woch.* 1904, S. 838.
- Stokvis J. B. Rapport sur l'élimination de l'a. phosphorique par l'urine dans la phthisie pulmonaire. *Congrès internat. des Sciences méd.* Amsterdam 1879.
- Strauss H. Bedeutung der Kryoskopie für die Diagnose u. Therapie von Nierenkrankungen. Berlin 1904.
- Tangl F. Der Stoff u. Energiemusatz eines künstlich ernährten Säuglings. *Pflüger's Arch.* 1904, Bd. 104, S. 433.
- Teissier. Diabète phosphatique. Thèse 1877.
- Toralbo. Sull'eliminazione del calcio per le urine. *Rivista clin. e terap.* 1889, pag. 289.
- Vitali D. e F. Sinossi dell'Urina, del contenuto gastrico e delle feci. Piacenza 1900.
- Zapolsky N. Ueb. Ausscheidung der Phosphorsäure bei verschiedenen path. Prozessen. *Med. Jahr.* 1870, Bd. 20.



27787