

ISTITUTO "CARLO FORLANINI,"  
CLINICA FISIOLÓGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA  
DIRETTORE: E. PROF. MORELLI

---

G. BABOLINI

RECENTI CONTRIBUTI ALLA MIGLIORE CONOSCENZA  
DELLA FISIOPATOLOGIA  
DELLE PROTEINE PLASMATICHE

*Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO "CARLO FORLANINI,"*  
Anno II, N. 7-8, Pag. 523-552

*Me*  
*B*  
*56*  

---

*42*



ROMA  
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA  
*Via Emilio Morosini, 17*

1938-xvi



RECENTI CONTRIBUTI ALLA MIGLIORE CONOSCENZA  
DELLA FISIOPATOLOGIA DELLE PROTEINE PLASMATICHE.

Dott. GINO BABOLINI

Il significato fisiopatologico di equilibrio proteico e di labilità colloidale del plasma sanguigno ha assunto nell'ultimo decennio un estremo interesse per la larghezza delle ricerche di cui è stato oggetto, nel campo sia della clinica che della fisiologia sperimentale.

Riassumiamo anzitutto rapidamente alcune essenziali questioni di ordine tecnico, riferentisi ai vari metodi di determinazione delle varie frazioni proteiche del plasma impiegati dai singoli AA.

Tali metodi si basano, nella quasi totalità, sulla precipitazione delle frazioni proteiche mediante l'aggiunta di sali; molte sono però le condizioni che possono diminuire, aumentare o comunque modificare tale precipitazione.

La distinzione fondamentale delle siero-proteine in albumine e globuline si basa anzi più che altro, sul comportamento vario di queste frazioni rispetto a soluzioni saline diverse.

La siero-albuminica è solubile in H<sub>2</sub>O distillata, senza dunque l'aiuto di elettroliti; precipita mediante soluzione concentrata di NaCl e MgSO<sub>4</sub>. RECLE giovandosi di tale proprietà separò due frazioni di siero albumine delle quali la principale (euserina) precipita, mentre l'altra (psucdosierina) resta in soluzione.

HALLIBURTON avrebbe trovato tre specie di sieroalbumine differenziabili per la diversa temperatura di coagulazione:

Sieroalbumina $\alpha$	. . . . .	72-75° C.
» $\beta$	. . . . .	77-78° C.
» $\gamma$	. . . . .	83-86° C.

La siero globulina invece è insolubile in H<sub>2</sub>O distillata, solubile solo in presenza di sali neutri o di acidi diluiti. È insolubile anche in alcali idrati diluiti, in soluzioni alcaline di H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e di fosfati neutri o basici e di acidi ad una certa concentrazione.

Per la differenziazione delle sieroalbumine dalle sieroglobuline ha la più grande importanza il loro diverso comportamento rispetto a soluzioni più o meno concentrate di (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

KAUDER, infatti, per incarico di HOFMEISTER, studiò tra i primi l'azione del solfato ammonico sulle sostanze albuminiche del siero sanguigno e trovò che saturando un liquido albuminoso con soluzione di solfam. a concentrazione sempre maggiore, si ha prima la precipitazione della globulina.

Questa precipitazione per una soluzione di proteine 0,99 % di liquido si inizia quando il contenuto salino del miscuglio raggiunge i gr. 14,2 % di liquido e termina con la precipitazione completa della globulina quando il contenuto salino è di gr. 24,1 %.

Proseguendo nell'aggiunta del sale non ha luogo più alcuna precipitazione, fino a che la quantità disciolta non raggiunge i gr. 33,55 %. A tal punto si inizia la precipitazione dell'albumina, che si fa completa quando il contenuto salino è di 47,2 %.

Orbene, poichè la soluzione satura di solfam. a T. ordinaria contiene gr. 52 % di sale si deve concludere che, mescolando uguali volumi di un liquido albuminoso con soluzione satura di  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , si ottiene la precipitazione della globulina mentre la sierina rimane in soluzione perchè il liquido risultante viene ad avere un contenuto di gr. 26,21 % di solfato.

Riepilogando abbiamo :

Il fibrinogeno precipita in soluzione di  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  al 25 % del tasso di saturazione : 52° T. coagulazione.

L'euglobulina precipita in soluzione di  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  al 33 % del tasso di saturazione.

La pseudoglobulina I<sup>a</sup> precipita in soluzione del 48 % ;

II<sup>a</sup> precipita in soluzione del 40 %.

Per primo il BURKHARDT (1883) mise in dubbio l'unicità delle globuline. A SPIRO si debbono i due nomi di euglobulina e pseudoglobulina.

Il particolare comportamento delle proteine di fronte ai sali è dovuto al verificarsi della rottura dell'equilibrio fisico-chimico esistente fra proteine, sali e acqua; onde, se la quantità di uno dei componenti varia (ad esempio: aggiungendo sale, ovvero diluendo con  $\text{H}_2\text{O}$  distillata) la loro miscela acquista un altro stato di equilibrio che si estrinseca con la precipitazione della proteina. Sembra che in un primo tempo i sali si fissino, per un processo di adsorbimento, alle proteine dando occasione ad un composto chimico nuovo; poi, aumentando la concentrazione, compare l'azione precipitante, dovuta a che gli ioni salini attirano l' $\text{H}_2\text{O}$  di imbibizione delle micelle colloidali disidratandole, talchè queste avrebbero ragione di flocculare.

Ancora oggi da molti si crede che le singole frazioni non rappresentino che stati colloidali di una stessa sostanza fondamentale, il colloide proteina, onde si avvererebbe una vera curva di maggiore dispersione dal fibrinogeno alla sierina.

Al giorno d'oggi dobbiamo però ammettere anche una diversa costituzione chimica delle singole frazioni proteiche che è forse la causa determinante il loro diverso stato colloidale.

Infatti le sieralbumine differiscono chimicamente dalle globuline per :  
 assenza di glicocolle (3,5 % nelle globuline) ;  
 quantità di azoto amminico: 35 mmgr. (14 mmgr. nelle globuline) ;  
 maggior contenuto in cistina ;  
 maggior contenuto in solfo.

Oltre il metodo ai sali, vari altri metodi di determinazione delle sieroproteine, sono stati volta a volta, messi in uso, così ad esempio : il nefelometrico, il refrattometrico, il metodo di ROBERTSON e il ponderale. Il nefelometrico ideato da RUSZNYAK e che consiste nella misurazione della luminosità di una soluzione torbida illuminata lateralmente è oggi pressochè in disuso ; il refrattometrico il quale si basa sull'indice di rifrazione (refrattometro ad immersione di PULFRICH e tavole di REISS), è invece anche attualmente di uso corrente pur non essendo esente da molteplici critiche (MARTINI).

Esso infatti può variare e falsare i risultati in funzione :

- del glucosio (modicamente) ;
- degli elettroliti (ancora più modicamente) ;
- dell'urea (trascurabile fisiologicamente, ma suscettibile di indurre in errori notevolissimi se in condizioni patologiche) ;
- della colesterina (che può indurre in errori fortissimi in caso di ipercolesterinemia) ;
- le tavole di REISS stesse danno poi di per sè dei valori sempre troppo forti ;
- le singole frazioni proteiche inoltre hanno di per sè un diverso indice di refrazione.

Il micrometodo di ROBERTSON ( $N_D$  del siero intero, del siero deproteinnizzato, del siero deglobulinizzato) è, a sua volta, troppo sottoposto agli errori derivanti da variazioni del tasso colesterinico, (per il fatto che i lipoidi hanno un  $N_D$  loro proprio ed essendo legati alle sostanze proteiche precipitano in parte con le albumine e in parte con le globuline).

Il metodo ponderale, che, con quello ai sali costituirebbe, sotto ogni punto di vista un metodo del tutto esattissimo, può talora, come rileva RONDONI, non essere attuabile ovvero fornire risultati non assolutamente probativi in quanto, anche con le bilancie di precisione le più sensibili è necessario un quantitativo di sostanza pesabile minimo, non mai inferiore ai 10-12 ctg., il che non sempre si verifica.

Riportiamo qui sotto, per esteso, la tecnica da noi usata, sotto la guida e il controllo di CATTANEO, in un complesso di ricerche i cui risultati, solo parzialmente riportati nella presente rivista, costituiranno oggetto di varie memorie susseguenti.

#### TECNICA.

##### *Dosaggio dell'azoto proteico (CONDORELLI).*

##### *Reagenti :*

- 1° Acido solforico concentrato purissimo in piccoli flaconi originali da 200 gr. Nell'uso si è avuto sempre cura di aprire il recipiente non in laboratorio, ma fuori della finestra, all'aria libera.
- 2° Soluzione al 10 % di solfato di rame.
- 3° Solfato di potassa in cristalli.
- 4° Soluzione al 20 % di idrato di sodio.
- 5° Soluzione N/100 di acido solforico.
- 6° Soluzione N/100 di tiosolfato sodico.
- 7° Alcool al 95° privo di ogni residuo.
- 8° Potassio ioduro 5 %.
- 9° Potassio iodato soluzione N/10.
- 10° Salda d'amido perfettamente limpida.

##### *Analisi :*

- 1° Si misurano esattissimamente con pipetta al millesimo cmc. 0,1 di plasma e si versano in provettina da centrifuga.
- 2° Si aggiungano cmc. 5 di alcool al 95° avendo cura di farlo scolare lungo le pareti della provetta, in modo da lavarle accuratamente.
- 3° Si mescola il liquido con una bacchettina di vetro, la quale viene successivamente lavata, facendo scorrere su di essa perpendicolarmente nella provettina cmc. 0,5 di alcool al 95°.

- 4° Si lascia a riposo per 20'.  
 5° Si centrifuga rapidamente per 5'.  
 6° Si decanta l'alcool e si lava successivamente con cmc. 0,5 di alcool al 95° senza rimuovere il precipitato; indi si decanta di nuovo.  
 7° Si ripete per tre volte tale operazione; si scioglie poi il precipitato in 5 cmc. di acqua distillata e si versa il liquido in palloncino, mettendo a calcinare sotto cappa secondo il principio di KJELDAL, distillando e titolando in fine per via iodimetrica.

*Dosaggio dell'azoto non proteico.*

*Reagenti:*

Acido tricoloacetico . . . . .	20 %
Soluzione Cu SO <sub>4</sub> . . . . .	10 %
» Na OH . . . . .	20 %
» H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . . .	N/100
» Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . . . . .	N/100
» KJ . . . . .	5 %
» KJ O <sub>3</sub> . . . . .	N/10

Salda d'amido

Solfato di potassa in cristalli.

L'analisi avviene nel seguente modo:

- 1° Si versano in un provetta cmc. 1,5 di plasma esattamente misurati.  
 2° Si aggiungono cmc. 5 di acqua distillata e si agita in modo da emulsionare completamente i globuli rossi eventualmente presenti.  
 3° Si dealbuminizza con aggiunta di cmc. 3 di acido tricloroacetico al 20 %.  
 4° Si agita bene e si lascia a riposo 4'.  
 5° Si aggiungono ancora cmc. 5,5 di acqua distillata.  
 6° Si filtra con filtro asciutto.  
 7° Cmc. 10 del filtrato (equivalenti a cmc. 1 di plasma) si versano in un pallone KJELDAL da cc. 300 aggiungendo cmc. 1 di acido solforico concentrato, qualche goccia di solfato di rame al 10 % e un cristallo di solfato di potassa.  
 8° Si calcina e si distilla con lo stesso metodo già descritto per l'azoto proteico.

*Determinazione delle sieroalbumine. (CULLEN e V. SLYKE).*

*Reagenti:*

- 1° Soluzione satura di solfato di ammonio.  
 2° Alcool puro al 50 %.  
 3° Ossido di Mg. purissimo.  
 4° Olio di vasellina purissimo.  
 5° Acido solforico concentrato.  
 6° Solfato di potassio in cristalli.  
 7° Solfato di rame in cristalli.  
 8° Soluzione di idrato di sodio al 40 %.  
 9° Soluzione N/10 di acido solforico.  
 10° Soluzione N/10 di idrato di sodio.  
 11° Indicatore: metilarancio.

*Analisi:*

- 1° Si versano in un palloncino tarato da cmc. 50, cmc. 5 di plasma.
- 2° Si aggiungono cmc. 20 di acqua distillata e si porta a volume con soluzione satura di solfato ammonico.
- 3° Si lascia a riposo per dodici ore.
- 4° Si filtra (il filtrato contiene la sieroalbumina, sostanze azotate non proteiche, e solfato di ammonio).
- 5° Si prelevano cmc. 20 del filtrato (equivalente a cmc. 2 di plasma) e si versano in un Erlen-Mayer da 1000 cmc.
- 6° Si aggiungono cmc. 300 di alcool al 50 %, gr. 3 di ossido di Magnesio purissimo e cmc. 1 di olio di vasellina.
- 7° Si distilla lentissimamente arrestando la distillazione quando il distillato non contiene più ammoniaca (si è così completamente eliminata l'ammoniaca del solfato di ammonio).
- 8° Il residuo della distillazione si versa in un grosso pallone di Pinksussen, da cmc. 800 avendo cura di lavare bene l'Erlen-Mayer curando di passarvi qualche cmc. di acido solforico concentrato.
- 9° Si aggiungono cmc. 25 di acido solforico concentrato, gr. 5 di solfato di potassio e un cristallo di solfato di rame.
- 10° Si procede quindi alla calcinazione sotto-cappa.
- 11° Si distilla l'ammoniaca formatasi con il solito procedimento determinandola poi per via titrimetrica.
- 12° Sottraendo dalla quantità di azoto ottenuto, l'azoto non proteico si ottiene l'azoto della sieroalbumina.

*Dosaggio del fibrinogeno (CULLEN e V. SLYKE).*

- 1° Si prelevano cmc. 5 di plasma, esattamente misurati e si versano in un matraccio contenente cmc. 140 di soluzione fisiologica. Si aspirano ancora con la medesima pipetta altri 10 cmc. di soluzione fisiologica e si versano parimenti nel matraccio così da evitare che una certa quantità di plasma, rimanga aderente lungo il lume della pipetta; si aggiungono cmc. 5 di soluzione di cloruro di calcio, contenente g. 2,5 di cloruro di calcio anidro per 100 cmc.
- 2° Si attende la formazione del coagulo per il che occorre un periodo di tempo vario da 20 minuti a 1, 2 ore.
- 3° Si filtra per filtro asciutto e si lava 4-5 volte per 10 minuti il coagulo residuo con soluzione fisiologica tappando lo scarico dell'imbuto.
- 4° Si pone a calcinare sotto cappa in palloncino KJELDAL contenente cmc. 20 di acido solforico concentrato, 12 gr. di solfato di potassio e un cristallino di solfato di rame.
- 5° Si distilla e si titola per via titrimetrica usando come indicatore il metilorange.

Sul metodo all'acetone a bassa temperatura di PIETTRE e VILA non ci è consentito formulare un giudizio personale per mancanza d'esperienza diretta. Esso, tuttavia, ai fini dell'indagine più strettamente di natura chimico-biologica che chimico-clinica sembra rispondere pienamente ai requisiti della più grande esattezza, tanto da essere già stato usato nel nostro Istituto in ricerche di grande interesse condotte da BASSANI e BESTA a proposito del comportamento della reazione immunitaria di MEINKE nella tbc., da CATTANEO e BASSANI sul potere enzimatico delle frazioni proteiche del siero di sangue, da CATTANEO sul potere fosfatasico ed esterasico delle frazioni sieroproteiche.

Riportiamo nella tavola che segue una serie di valori medio-normali delle frazioni proteiche secondo diversi autori.

	Proteine totali	Albumine	Globuline
HAMMARSTEN . . .	77	46	31
GIRARD . . . . .	79	50	29
Fahr-Swanzon . . .	72	45	26
STARLINGER . . . .	85	49	27
ACHARD . . . . .	74	33	47
DUFOURT . . . . .	75	50	25
COURMONT . . . . .	76	47	28
CODOUNIS . . . . .	78	48	30
MIDANA . . . . .	68	44	24
CERUTTI . . . . .	72	46	25
MONALDI . . . . .	79,2	47,8	27,5

LEVI-VALENZI e GILLE adoperando il metodo ponderale di KASSER danno in soggetti normali i seguenti valori medi:

Prot. tot.	Alb.	Glob.
70-85‰	40-50‰	25-30‰
Rapporto Alb.: Glob. = 1,50-2‰		

ROBERT e MOREAU, anch'essi col metodo ponderale, riferiscono i seguenti valori:

Prot. tot.	Alb.	Glob.
75‰	50‰	25‰
Rapporto Alb.: Glob. = 2‰		

DELL'ACQUA e SCALABRINO forniscono il seguente valore medio normale per le proteine totali: 81‰.

LAZZARO e GULLINI in 12 soggetti normali adoperando il metodo di analisi HOWE-KJELDAL per le proteine totali e per le albumine e determinando il fibrinogeno col metodo di CULLEN e VAN SLYKE hanno i seguenti valori:

	Alb.: Glob.	Prot. tot.	Alb.	Glob.	Fibrin.
Valore medio . . . . .	1,94	69,7	45,9	23,7	2,90
» massimo . . . . .	2,21	74,6	51,2	26,9	3,80
» minimo . . . . .	1,59	62,3	40	20,5	2,40

PIETTRE, studiando i proteici plasmatici, mediante il metodo all'acetone, a basse temperature riferisce i dati che seguono:

	p. 100 del plasma
Sieroglobulina + fibrinogeno . . . . .	gr. 3,02
Mixoproteina (1ª fraz.) . . . . .	» 1,45
» (2ª » ) . . . . .	» 0,36
» (3ª » ) . . . . .	» 0,05
Sieroalbumina . . . . .	» 3,39

Dalla osservazione di questi primi dati appare pertanto accertato che il tasso delle proteine totali è assai variabile pur nello stato fisiologico. HAMMARSTEN, come abbiamo visto indica il valore di 76‰, GIRARD da 78 a 82. Per ciò che si riferisce ai valori relativi, HAMMARSTEN dà 45,2 di albumina, e 31 di globulina con rapporto alb.: glob. di 1,40, GIRARD 54,70 di albumine e 27,85 di globuline con rapporti alb.: glob. di 2,10 e dà anche 51,65 di albumine, 0,90 di globuline con rapporto albuminoideo di 1,90.

Poichè dalla discordanza di tali valori potrebbe apparire giustificato il sospetto di esser di fronte a variazioni forse in principal modo imputabili a diversità di tecnica, questi stessi ultimi autori, dopo aver trovati i seguenti valori medi in quattro casi normali:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
73-83	37-49	30-37	1,08-1,49

hanno voluto eseguire, negli stessi, alcune determinazioni comparative fra due metodi (quello di HOWE e quello al solfato d'ammonio), ottenendo i seguenti valori:

		Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
I	HOWE . . . . .	75,16	44,95	30,16	1,49
	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . .	74,64	49,14	25,50	1,92
II	HOWE . . . . .	83,78	49,45	34,33	1,44
	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . .	83,43	56,05	27,38	2,05
III	HOWE . . . . .	73,06	37,97	35,09	1,08
	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . .	73,96	40,54	33,42	1,21
IV	HOWE . . . . .	82,69	45,51	37,18	1,20
	(N <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . .	82,28	50,76	31,52	1,61

Dal loro attento esame si rileva subito che esiste un certo scarto fra i due metodi, il procedimento al solfato di ammonio dando un tasso più forte di albumine e più basso di globuline.

Gli autori concludono tuttavia con l'affermare che le variazioni delle proteine del siero sono molto frequenti soprattutto allo stato patologico e che il più spesso consistono in un abbassamento dell'albumina con un aumento almeno relativo della globulina.

Le prime ricerche nel campo patologico risalgono al 1848, allorchè BECQUEREL e RODIES constatarono che nel corso delle malattie acute e soprattutto delle malattie febbrili la produzione delle albumine, globuline e fibrinogeno sanguigne era modificata.

L'organo sul quale in primo luogo si è rivolta l'attenzione dei ricercatori, come quello che poteva contrarre le più interessanti relazioni col metabolismo delle proteine seriche è stato il fegato.

FILINAKI è infatti il primo autore che ha determinato le proteine del plasma nelle malattie di questo organo. In diversi casi di ittero, cirrosi, amiloide egli ha potuto osservare un costante aumento delle globuline, aumento che ha ritenuto di riportare ad un certo grado di insufficienza epatica.

GRAM con numerose osservazioni sperimentali dimostra che il fegato può essere considerato l'organo più importante circa l'origine del fibrinogeno: tale veduta è d'altronde, al momento attuale, quasi generalmente ammessa, confortata anche da analoghe osservazioni di FOSTER e WHIPPLE, HURWITZ e WHIPPLE, PICK, NOLF, MAC. MASTER e DRURY.

MORAWITZ, uno dei pochi AA. che si discostano un po' da tale opinione, esprime l'ipotesi di una possibile formazione del fibrinogeno nel midollo osseo o nella milza; cita inoltre KISCH che accenna ad una probabile origine reticolo-endoteliale. Accennando all'origine delle frazioni albuminiche e globuliniche osserva che quando il fegato è allontanato dalla circolazione per mezzo della fistola di ECK o è danneggiato con fosforo o cloroformio, la riparazione delle proteine è notevolmente ritardata.

È noto, infatti, che la riparazione delle proteine sanguigne avviene con intensità differente per le varie frazioni: rapida, immediata per il fibrinogeno, lenta per le globuline, lentissima per le albumine.

Tutto questo avverrebbe, secondo la maggior parte degli autori, attraverso il fegato, e proporzionalmente al suo stato funzionale.

Il fegato riparerrebbe l'organismo delle sue perdite proteiche, in qualche ora per il fibrinogeno, in qualche giorno per le globuline, in moltissimi giorni per le albumine (WALLICH).

Secondo FISCHEL il contenuto delle globuline del plasma sarebbe espressione della quantità di eparina o anti-protrombina, tipica produzione epatica.

Mc. LESTER e DAWIDSON riportano un bassissimo valore di fibrinogeno (1,86‰) in un malato in cui si trovarono, all'autopsia, estese alterazioni tubercolari del fegato, il cui parenchima era notevolmente ridotto.

PELLEGRINI con il metodo CULLEN e VAN SLYKE, secondo il principio di KJELDAL, in 12 casi di cirrosi di LAENNEC ha rilevato: proteine totali diminuite, fibrinogeno normale o di poco diminuito, siero-albumina di poco diminuita, siero globulina generalmente aumentata, talora normale.

SALVESEN con il metodo HOWE-KJELDAL in 10 casi di cirrosi di LAENNEC ha ottenuto i seguenti valori:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
54,4-81,1	15,2-37,5	29,9-51,1	0,30-0,89

WALLICH in 32 casi di cirrosi epatica, usando il metodo gravimetrico di MACHEBOEUF ha notato quasi costantemente inversione del rapporto, alb. : glob.

Alle modificazioni patologiche del rapporto albuminoideo del siero si è massimamente rivolta l'attenzione dei ricercatori ritenendolo un indice appropriato a svelare lo stato di maggiore o minore stabilità di equilibrio del complesso proteico plasmatico. I dati però forniti al riguardo dalla veramente enorme massa di ricerche condotte su di esso, sono tra loro generalmente non molto concordanti si da indurre a formularsi seriamente la domanda se esista o no un quoziente albuminoideo normale del siero sanguigno.

Gli autori infatti sogliono indicarlo differentemente sia come alb. : glob. che glob. : alb. o anche pr. tot. : glob. È probabile però che una delle ragioni di tale scarsa concordanza debba ricercarsi nella diversità dei metodi di determinazione usati dai vari ricercatori, per cui le cifre date dagli autori non sono facilmente comparabili.

Anche la scelta del coefficiente azotato può dar luogo a notevoli differenze di risultati.

Il coefficiente azotato delle globuline è valutato generalmente a 6,25; HEALY però gli attribuisce il valore di 6,30; PIETTRE e VILA quello di 6,95. Per l'albumina, il coefficiente varierebbe da 6,50 a 6,62; GUILLAUMIN, WAHL e LAURENZIN adottano il valore di 6,55.

Tra i vari metodi noteremo ad es. che quello azotometrico dà dei valori totali di albumina un po' inferiori a quelli del metodo ponderale.

Oltre il fegato a numerosi altri organi ed apparati è stata data importanza in rapporto ai proteici serici. Così ADLER suppone l'esistenza di un centro nervoso regolatore dell'equilibrio proteico. KRINGER ha dimostrato una diminuzione delle proteine in seguito a lesione della parte media e posteriore del mesencefalo ed un aumento, se la lesione si portava sulla parte anteriore e superiore.

Dopo i lavori di STARLING, KROGH, GOWAERTS, PELLEGRINI, VON FARKAS ed altri, tendenti a definire il significato fisiopatologico delle proteine del siero, ci soffermeremo brevemente a quella funzione importantissima che si riferisce alla loro influenza sulla pressione osmotica cui concorrerebbero solo le siero albumine e le siero globuline con valori rispettivamente di cm. 7,54 % di acqua le prime, e cm. 1,95 % le seconde (GOWAERTS). E ormai certo che l'abbassamento della pressione osmotica del siero per diminuzione del tasso delle proteine circolanti, deve considerarsi come causa prima degli edemi e dell'ascite, sia in quei casi in cui si ha forte perdita di albumina per la via renale (nefriti), sia in quelli in cui si avrebbe un rallentamento od un arresto nella loro produzione (epatiti croniche).

A tale concetto si può aderire finchè un contenuto molto basso di albumine totali nei liquidi di trasudazione ci garantisce l'integrità della membrana semipermeabile rappresentata dalle pareti dei capillari, mentre non ha nessun valore quando tale membrana risulta alterata per condizioni che possono essere la più varie (processi infiammatori, stati cachettici, ecc.).

SCHADE e CLAUSEN, e PELLEGRINI, confermano i risultati di GOWAERTS, e VON FARKAS arriva alle stesse conclusioni e dimostra che fra le proteine del plasma solo le siero-albumine e le siero-globuline hanno una influenza sulla pressione osmotica mentre nessuna azione avrebbe il fibrinogeno.

STELSON nel 1925 mette in evidenza che le globuline del siero sono della massima importanza nel metabolismo dell'acqua e che tutte le affezioni epatiche con globulinemia si accompagnano a ritenzione idrica nell'organismo; al contrario eliminazione di acqua in eccesso si avrebbe nelle affezioni epatiche in cui c'è albuminemia.

Tenendo presente che la gravità e l'importanza della sintomatologia edemi-ascite negli epatici cronici è strettamente legata alla diminuzione della pressione osmotica proteica per alterato equilibrio dei costituenti proteici del plasma, e visto che può esistere un meccanismo di difesa per cui entro certi limiti l'abbassamento del tasso delle siero-albumine può essere in parte compensato da un aumento delle globuline, VIALE ha ritenuto che un criterio di orientamento prognostico più sicuro potesse essere dato dal considerare il tasso delle albumine totali del plasma in funzione della loro pressione osmotica specifica. A tale scopo basta stabilire una formula in cui si abbia a numeratore il valore delle albumine totali (siero alb. + siero glob.) espresso in funzione della pressione osmotica di uno dei due fattori ed al denominatore una costante, che per valori normali della pressione osmotica proteica, dia un quoziente pressochè eguale all'unità. Così, per eseguire il calcolo in funzione della pressione osmotica ad es: delle siero-globuline, potrebbe essere usata la formula seguente:

$$\frac{(A\%_{100} \times 3,86) + G\%_{100}}{200}$$

dove 3,86 è il rapporto tra 7,54 (pressione osmotica in cm. d'acqua di una soluzione 1 % di siero-albumina) ed 1,95 pressione osmotica della siero globulina.

Secondo tale formula in individui a tasso di albumine totali circolanti normali e quindi a normale pressione osmotica proteica, si ha un valore oscil-

lante tra 1-1,20. Valori inferiori all'unità si hanno nei casi in cui si hanno edemi ed ascite imputabili a diminuita pressione osmotica proteica e tanto più grave deve considerarsi la sindrome edemi-ascite quanto più tale valore si dimostra basso.

Nei casi osservati, quando l'edema e l'ascite erano in rapporto con diminuzione del tasso proteico nel plasma, l'A. ha notato che il rapporto proteico in funzione della pressione osmotica nei casi suscettibili di miglioramento non andava al disotto di 0,90 (in un caso 0,89), mentre nei casi in cui è presto intervenuta la morte ha trovato valori molto più bassi.

PELLEGRINI determinando i proteici del sangue con il metodo chimico di HOWE-KJELDAL in rapporto alla pressione colloid-osmotica del siero ha ottenuto in molteplici esami sul proprio sangue i seguenti dati medi:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.	Fibrin.
78,4	48,5	25,6	1,80	4,20

Lo stesso autore su 4 casi di diabete insipido, ha ottenuto i seguenti valori:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
77,4	51,4	25,7	2

LABBÈ in 3 casi di diabete insipido ha avuto i seguenti valori medi:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
84,6	63,9	21,2	3

GOVAERTS ricercando il valore dei proteici del sangue in soggetti ipertesi con poliuria ha notato aumento della quota siero-albuminica fino a 62,9<sup>00</sup>.

La media dedotta da un gruppo di soggetti normali è stata però la seguente:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
71,8	47,8	23,9	2

Sempre ai fini di meglio chiarire il valore fisiopatologico delle proteine plasmatiche sono di un certo interesse le recenti ricerche di SIGON. Questo A. usando il metodo ponderale, ha studiato le variazioni quantitative e qualitative delle proteine del siero nella ipertermia sperimentale del cane, giungendo alla seguente conclusione: « Il tasso proteico non varia o presenta piccole variazioni irregolari; il quoziente proteico si sposta a favore delle albumine, mentre le globuline diminuiscono ».

Naturalmente la ipertermia sperimentale non è identica alla febbre, la quale non può considerarsi mai separata dalla malattia stessa, della quale costituisce una manifestazione legata a tutte le altre manifestazioni consensuali; ma ad ogni modo i dati riportati sembrerebbero appoggiare l'ipotesi, da non pochi sostenuta, per cui le alterazioni plasmatiche sono da attribuirsi all'infezione di per sé stessa, assai più che alla febbre, della quale, forse, riconoscerebbero le stesse cause.

ACHARD, TOURAINE e SANT-GIRONS, studiando la proteinemia in vari casi di polmonite e di altre infezioni acute (ileotifo ecc.) riscontrarono una lieve diminuzione percentuale delle proteine all'acme della malattia e subito dopo la crisi. Così anche nel reumatismo articolare acuto e in varie forme di angina.

STARLINGER e WINNANDS ammettono l'esistenza di una « variabilità spontanea » della proteinemia. In un convalescente di scarlattina ottennero i seguenti dati :

	Prot. tot.	Alb.	Glob.
Ore 8 . . . . .	72,4	44,9	24,2
» 12 . . . . .	81,8	47,4	31,1
» 17 . . . . .	82,5	50,7	28,6

PRUNNEL e GALMIS con il metodo Micro-Kjeldal di HAW-BERGEIN, modificato da HUBBARD e SLY in 36 casi di paralisi generale riferiscono i seguenti dati :

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
78-96‰	47-57‰	25-67‰	0,75-1,63‰

Riportiamo alcune osservazioni di PIETTRE condotte con il metodo all'acetone in varie contingenze morbose :

*Siero di polmonite.* — Composizione per 100 :

Estratto secco totale . . . . .	9,925
Proteine totali . . . . .	8,375
Sieroglobulina . . . . .	2,058
Mixoproteina di 1 <sup>a</sup> precipitazione (impura di globuline) . . . . .	1,586
Mixoproteina di 2 <sup>a</sup> precipitazione (meno impura di globuline) . . . . .	1,406
Sieroalbumina . . . . .	2,694
Estratto acetone acquoso sgrassato . . . . .	0,737
Lipidi . . . . .	0,58
NaCl . . . . .	0,456

*Siero di sifilitico.* — Composizione per 100 :

Estratto secco totale . . . . .	8,965
Proteine totali . . . . .	7,625
Sieroglobulina . . . . .	1,836
Mixoproteina di 1 <sup>a</sup> precipitazione acetone (impura di globuline) . . . . .	1,433
Mixoproteina di 2 <sup>a</sup> precipitazione acetone (impura di globuline) . . . . .	0,202
Sieroalbumina . . . . .	3,541
Estratto acetone acquoso sgrassato . . . . .	0,565
Lipidi . . . . .	0,537
NaCl . . . . .	0,408

*Siero di sifilitico.* — Composizione per 100 :

Proteine totali . . . . .	7,955
Sieroglobulina . . . . .	1,35
Mixoproteina di 1 <sup>a</sup> precipitazione acetone (impura di globulina) . . . . .	1,196

Sieroalbumina . . . . .	4,511
Estratto acetoneo acquoso sgrassato . . . . .	0,755
Lipidi . . . . .	0,50
NaCl . . . . .	0,432

*Siero di diabetico.* — Composizione per 100 :

Proteine totali . . . . .	6,96
Sieroglobuline . . . . .	1,372
Mixoproteine di 1 <sup>a</sup> precipitazione acetonea (impura di globuline) . . . . .	1,373
Sieroalbumina . . . . .	3,708
Estratto acetoneo acquoso sgrassato . . . . .	0,661
Lipidi . . . . .	0,586
Glucosid (non ha potuto essere fatto nel plasma) . . . . .	0,051

*Siero di Mixedematoso.* — Composizione per 100 :

Estratto secco totale . . . . .	10,170
Proteine totali . . . . .	8,50
Sieroglobulina . . . . .	1,247
Mixoproteina di 1 <sup>a</sup> precipitazione acetonea (impura di globuline) . . . . .	1,276
Mixoproteina di 2 <sup>a</sup> precipitazione acetonea (impura di globuline) . . . . .	0,287
Sieroalbumina . . . . .	5,008
Estratto acetoneo acquoso disgrassato . . . . .	0,692
Lipidi . . . . .	0,646

*Siero d'un grande asistolico.* — Composizione per 100 :

Estratto secco totale . . . . .	8,24	9,725
Proteine totali . . . . .	6,969	8,335
Sieroglobulina . . . . .	2,698	1,708
Mixoproteina totale . . . . .	0,432	—
Mixoproteina di 1 <sup>a</sup> precipitazione acetonea (impura di globuline) . . . . .	0,432	1,69
Mixoproteina di 2 <sup>a</sup> precipitazione acetonea (impura di globuline) . . . . .	0,432	0,388
Sieroalbumina . . . . .	3,465	4,483
Estratto acetoneo acquoso sgrassato . . . . .	0,872	0,71
Lipidi . . . . .	0,357	0,63
NaCl . . . . .	0,478	0,514

*Siero di diabetico con albuminuria.* — Composizione per 100 :

Estratto secco totale . . . . .	9,30
Proteine totali . . . . .	8,05
Sieroglobulina . . . . .	3,021
Mixoproteina . . . . .	0,338
Sieroalbumina . . . . .	4,50

Estratto acetoneo acquoso sgrassato . . . . .	0,737
Lipidi . . . . .	0,405
Glucosio (non ha potuto essere fatto nel plasma) . . . . .	0,063

*Siero di nefritico.* — Composizione per 100 :

Estratto secco totale . . . . .	8,41
Proteine totali . . . . .	6,79
Sieroglobulina . . . . .	1,469
Mixoproteina di 1 <sup>a</sup> precipitazione acetoneica (impura di globulina) . . . . .	1,527
Mixoproteina di 2 <sup>a</sup> precipitazione acetoneica (impura di globulina) . . . . .	0,733
Sieroalbumina . . . . .	3,11
Estratto acetoneo acquoso sgrassato . . . . .	0,81
Lipidi . . . . .	0,507
NaCl . . . . .	0,514

*Siero di cardiaci.* — Composizione per 100 :

Estratto secco totale . . . . .	10,13	9,65
Proteine totali . . . . .	8,525	7,625
Sieroglobulina . . . . .	1,951	1,395
Mixoproteina di 1 <sup>a</sup> precipitazione acetoneica (impura di globulina) . . . . .	1,806	1,859
Mixoproteina di 2 <sup>a</sup> precipitazione acetoneica (impura di globulina) . . . . .	0,288	0,166
Sieroalbumina . . . . .	3,711	3,861
Estratto acetoneo acquoso sgrassato . . . . .	0,724	1,287
Lipidi . . . . .	0,493	0,655
NaCl . . . . .	0,468	0,437

A chiarimento dei risultati ottenuti da PIETTRE e riportati nelle precedenti tavole è opportuno che riassumiamo brevemente le caratteristiche ed il probabile significato assunto dalla cosiddetta mixoproteina.

Sotto tale denominazione è intesa da PIETTRE e collaboratori una particolare proteina costituente una vera e propria entità chimica, nettamente distinta sia per la sua composizione elementare che dal punto di vista delle proprietà fisiche e fisicochimiche dalla sieroglobulina e dalla sieroalbumina. Numerose osservazioni sperimentali, di ordine strettamente fisiologico, quale ad es.: il suo spiccato preponderare su tutti gli altri componenti serici man mano che, nella naturale formazione del sangue durante la vita intrauterina, ci si avvicina all'espletamento della gestazione, hanno condotto a concludere che in tale frazione proteica, possa identificarsi quella proteina primordiale od elementare dalla quale poi tutte le altre avrebbero, attraverso un ancora oscuro meccanismo, l'origine.

Recentemente è stata studiata la formula proteica nella gravidanza e nel puerperio.

La constatata prevalenza delle frazioni proteiche più grossolanamente disperse, a rene integro, è interpretata secondo la concezione classica meno recente (SKOUGE-TETZLER) come segno di iperfunzione del fegato, organo



cui si attribuisce il mantenimento dell'equilibrio colloid-osmotico notoriamente influenzato dalle proteine stesse (1<sup>a</sup> ipotesi).

Secondo altri autori (SCHENKEL, KYLIN-KISCH) i quali appunto vedono nelle globuline lo specifico veicolo degli anticorpi e di tutti gli altri mezzi di difesa umorale che entrano in giuoco nelle più svariate condizioni patologiche l'iperglobulinemia gravidica dovrebbe essere considerata come una espressione di difesa (2<sup>a</sup> ipotesi).

Infine per altri autori le modificazioni della formula proteica rispecchierebbero invece uno speciale atteggiamento endocrino (3<sup>a</sup> ipotesi).

KOPACZEWSKI con il metodo all'acetone riporta i risultati dedotti dallo studio di 16 casi di cancro e di vari altri casi patologici che qui seguono :

CANCRO	Prot. - tot.	Sieroglobuline	Myxoproteine	Siero albumine	Quoziente album. globul. e Myxoproteine riunite
	gr.	gr.	gr.	gr.	
1° Caso . . . . .	7,33	1,0	3,59	2,74	0,60
2° " . . . . .	4,16	1,0	1,85	1,31	0,46
3. " . . . . .	4,76	1,51	2,59	0,66	0,16
4° " . . . . .	6,75	4,16	4,16	2,60	0,63
5° " . . . . .	5,54	1,14	2,16	2,14	0,63
6° " . . . . .	7,42	2,25	4,17	1,00	0,15
7° " . . . . .	7,19	1,38	2,00	3,81	1,10
8° " . . . . .	5,95	1,15	2,05	2,75	0,86
9° " . . . . .	6,03	1,25	3,30	1,48	0,33
10° " . . . . .	5,62	1,42	3,00	1,20	0,27
11° " . . . . .	6,54	1,04	2,77	2,73	2,72
12° " . . . . .	6,45	1,35	2,04	3,06	0,90
13° " . . . . .	7,38	1,15	2,23	4,00	1,18
14° " . . . . .	7,25	1,48	3,78	2,00	0,61
15° " . . . . .	7,61	2,38	3,10	2,13	0,38
16° " . . . . .	5,42	1,22	2,28	1,92	0,55

#### Casi diversi :

	grammi	grammi	grammi	grammi	grammi
Epilessia . . . . .	6,15	1,00	2,26	2,89	0,89
Dispepsia . . . . .	4,58	0,47	1,43	2,68	1,41
Malattie mentali . . . . .	7,95	2,25	1,00	4,70	1,45

Dall'insieme di queste cifre KOPACZEWSKI trae diverse conclusioni interessantissime dal punto di vista della patologia del cancro.

1° Nel cancro il tasso della globulina e della albumina seriche diminuisce.

2° Questa diminuzione si opera a profitto della frazione intermediaria delle proteine seriche, delle Myxoproteine; in effetti, l'aumento del loro tasso può sorpassare qualche volta il 100 per 100.

3° Considerando le mixoproteine, e le globuline come delle proteine idrofobe si potrebbe dire, con una certa sicurezza, che il processo di neoforazione si estrinseca a spese dei colloidi, idrofili, ossia delle albumine.

Il quadro morboso però sul quale, unanimamente, in quest'ultimo decennio, si è rivolta l'attenzione dei ricercatori, clinici e biologici, nei riguardi dei colloidi plasmatici, è la tubercolosi (tbc.), in genere e polmonare in specie.

Nel 1920 ADLER studiò per primo le modificazioni delle proteine sul siero dei tubercolosi giungendo alla conclusione che all'inizio della malattia si trova un aumento del tasso delle albumine totali, mentre poi queste diminuiscono soprattutto man mano che si procede verso gli stati cachettici: ad un tempo si nota un forte aumento delle globuline e conseguentemente un'inversione del rapporto albuminoideo.

Numerosi autori hanno confermato queste ricerche, gli uni, come PETERS, BICHER, FRISCH e ZARUSKI utilizzando dei processi di determinazione fisica, gli altri come ACHARD, BARIETY e CODOUNIS, DUFOUT, ROBERT MOREAU, COURMONT, GARDÈRE e BADINAUD, LOUPOSE e PAPAIZAN con metodi chimici. Per tutti questi autori esisterebbe un rapporto fra tasso di albumina e stato generale del malato e il quoziente proteico potrebbe assumere un significato prognostico. LUTHY trova nelle forme evolutive e gravi una diminuzione brusca dell'albumina mentre nelle forme benigne trova questa in quantità normali. Tale autore in 21 casi studiati con il metodo chimico, ha trovato in 4 un quoziente normale oscillante fra 1,31 e 1,87 (2 pleuriti e 2 tubercolosi ad andamento fibroso); in altri due casi di pleurite ha trovato 0,96; 11 volte, in altrettante forme gravissime, ha trovato valori oscillanti fra 0,44 e 0,68.

ACHARD e BARIETY affermano che gli autori che si sono occupati della questione fino ad ora non hanno utilizzato che dei metodi ottici (refrattometria, interferometria). Oggi è noto che questi metodi non possono più dare dei dati precisi; la refrattometria ad es. è influenzata anche dai lipidi e dagli elettroliti. Tali autori adoperando il metodo azotometrico riportano i seguenti valori medi in soggetti normali:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
75-82	40-55	30-37	1,20-1,80

Per ciò che riguarda il profondo turbamento che la tubercolosi produce sull'equilibrio proteico sembra agli autori che l'abbassamento del quoziente non dipende nè dalla febbre, nè dalle emoftoe, nè dallo stato anatomico locale; dipenderebbe invece anzitutto dalle profonde modificazioni che la malattia apporta sul generale stato di nutrizione. In 32 casi di tubercolosi del polmone delle più varie forme hanno trovato i seguenti dati medi:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
60-90	20-50	26-50	0,49-1,88

DURAND (1922) trova che le proteine totali si abbassano sempre, ogni qual volta si avverino fatti tossici notevoli e soprattutto quando c'è cachessia, mentre aumentano nelle forme gravi, ma senza notevole scadimento dello stato generale e che il tasso delle globuline aumenta parallelamente con la diminuzione delle proteine totali.

FRISCH nel 1923 trovava che nelle forme essudative si ha: un aumento delle proteine totali ed un aumento delle globuline proporzionali al grado di attività della malattia; nella cachessia si ha invece diminuzione delle proteine totali ed inversione del rapporto albumine-globuline per eccessivo aumento di queste ultime.

Le poche ricerche eseguite da PUECH (1924) confermano i risultati ottenuti da PETERS.

BRIEGER nel 1925 afferma che una caduta delle albumine del plasma sarebbe sempre indice di prognosi infausta e indicherebbe spesso una complicazione intestinale.

AUDENTAL (1928) ha constatato che il tasso delle proteine totali resta normale nella tubercolosi polmonare e che le variazioni delle globuline non sono in rapporto con lo stato clinico del soggetto. Le osservazioni di questo A. sono rimaste però pressochè del tutto isolate e non confermate.

GREDEL (1929) in un gruppo di bambini tubercolosi riporta i seguenti dati:

	Prot. tot.	Glob.
Tbc. inattiva . . . . .	79 —	32
» evolutiva . . . . .	83	45

I primi risultati attendibili della letteratura si hanno però nel 1929 allorchè per primi BARIETY e CODOUNIS inaugurarono, se così si può dire, il metodo di determinazione chimica. Essi affermano un costante aumento delle proteine totali nella tubercolosi polmonare dovuta a iperglobulinemia.

WENSOWICZ (1928) per mezzo dell'indice refrattometrico del siero, ha osservato che nella tubercolosi ad evoluzione lenta l'indice è ad un limite superiore nei casi gravi, mentre, attraverso gradi di passaggio per le forme cliniche intermedie, l'indice refrattometrico cade di molto al disotto dei limiti normali, con infausto segno prognostico.

SLOSBERG e OLIVIER (1930), adoperando il metodo chimico di HOWE, hanno esteso le loro ricerche su 28 ammalati di Tbc. polmonare, divisi — secondo uno schema assai semplice e chiaro — in tre gruppi comprendenti rispettivamente forme ulcero caseose evolutive, forme ulcerofibrose poco evolutive e tubercolosi fibrose stazionarie. Risulta, intanto, dalle osservazioni di SLOSBERG e OLIVIER che, nella maggior parte dei casi, le globuline variano in proporzione assai più estesa dell'albumina e sono esse che costituiscono l'elemento labile delle proteine del siero. L'A. conclude che nella Tbc. polmonare esistono in verità delle reali modificazioni delle proteine ematiche; queste interessano poco il tasso delle proteine totali che si trova all'incirca nei limiti normali, mentre le frazioni proteiche sono fortemente modificate nei loro valori rispettivi, cui fanno riscontro naturalmente le variazioni del Q. P. Quest'ultimo presenta in generale delle cifre alte nelle forme fibrose e basse nelle forme ulcero-caseose evolutive. Le variazioni del Q. P. durante lo svolgersi della malattia in uno stesso soggetto non sembrano per nulla avere un costante rapporto con le modificazioni dello stato clinico relativo.

MASSON (1931), adoperando il metodo fotometrico di VERNES, ha raccolto 52 osservazioni divise in 5 gruppi di gravità progressiva, ed ha osservato un aumento delle proteine totali all'inizio e durante gran parte dell'evoluzione della malattia; una notevole diminuzione alla fine e nel periodo della cachessia. Le globuline aumentano nettamente, ed in maniera sempre più marcata, via via che l'affezione si aggrava, con un significato prognostico notevole; l'albumina diminuisce ancora più notevolmente ed in modo parallelo alla iperglobulinemia. Di conseguenza il Q. P. è tanto più basso quanto più è diffusa la malattia e ciò acquista veramente un notevole significato prognostico. Anche qui bisogna notare però, come, accanto a queste conclusioni che rappresentano i risultati della maggior parte delle osservazioni, un certo numero di casi non presenta quadri proteici concordanti con i dati clinici.

GENTILI, studiando la proteinemia nel bambino tubercoloso, ha trovato dei risultati che concordano in gran parte con quelli degli altri Autori: nella Tbc. linfatica la proteinemia è presso a poco normale; nelle forme gravi

invece, la proteinemia è aumentata con albuminemia normale ed iperglobulinemia.

RABINO e DE MICHELIS, negli ammalati di tubercolosi in trattamento collassoterapico, hanno visto che i dosaggi delle varie frazioni proteiche non danno risultati probativi e che, nello stesso ammalato, le modificazioni del Q. P. non riflettono perfettamente il suo stato clinico.

LENCI da un gruppo di 150 casi fornisce i seguenti risultati medi :

Gruppo 1° — Tubercolosi fibrose, benigne, localizzate, scarsamente febbrili, in buone condizioni generali (50 casi) :

	V. M.	V. E.
Albumine totali . . . . .	8,11	6,50-10,87
Albumina . . . . .	4,31	3,39- 5,54
Globulina . . . . .	4,00	2,62- 5,33
Quoziente proteico . . . . .	1,15	0,84- 1,74

Gruppo 2° — Tubercolosi ulcero-fibrose, stazionarie, non evolutive, poco estese, in condizioni generali non scadenti (50 casi) :

	V. M.	V. E.
Albumine totali . . . . .	8,46	6,46-9,88
Albumina . . . . .	4,04	3,35-4,66
Globulina . . . . .	4,50	2,74-5,78
Quoziente proteico . . . . .	0,89	0,61-1,53

Gruppo 3° — Tbc. ulcero-caseose evolutive, estese, gravi, in gravi condizioni generali od in cachessia (50 casi) :

	V. M.	V. E.
Albumine totali . . . . .	7,80	6,17-12,11
Albumina . . . . .	3,47	2,15- 5,45
Globulina . . . . .	4,92	2,29- 6,60
Quoziente proteico . . . . .	0,72	0,37- 1,15

TSAMBOULOS ha studiato parallelamente le variazioni delle proteine del plasma, la velocità di sedimentazione delle emazie e la pressione arteriosa, dato che quest'ultima, secondo le ricerche di WESTPHAL e HEUMANN è considerata come dovuta, in quanto ipotensione, a differenza di carica elettrica delle sostanze proteiche e secondo ALBRECHT e BROCHOSWSKI sarebbe proporzionale all'aumento delle globuline e del fibrinogeno del sangue. Le sue ricerche confermano sostanzialmente i soliti risultati : nei casi gravissimi non avrebbe trovato però un'alterazione evidente delle globuline ; egli ammettendo che l'aumento delle globuline dipenda esclusivamente dagli anticorpi dell'organismo malato spiega con la ipoprodotzione finale di anticorpi tale comportamento delle globuline.

L'aumento delle globuline sarebbe quindi ancora espressione di resistenza dell'organismo.

GARDÈRE e BADINAUD in un gruppo di soggetti normali danno i seguenti valori medi :

	Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
	76,6	47,9	28,7	1,60
in 9 tbc.	74-107	27-56	41-59	0,78-1,10

cui si attribuisce il mantenimento dell'equilibrio colloid-osmotico notoriamente influenzato dalle proteine stesse (1<sup>a</sup> ipotesi).

Secondo altri autori (SCHENKEL, KYLIN-KISCH) i quali appunto vedono nelle globuline lo specifico veicolo degli anticorpi e di tutti gli altri mezzi di difesa umorale che entrano in giuoco nelle più svariate condizioni patologiche l'iperglobulinemia gravidica dovrebbe essere considerata come una espressione di difesa (2<sup>a</sup> ipotesi).

Infine per altri autori le modificazioni della formula proteica rispecchierebbero invece uno speciale atteggiamento endocrino (3<sup>a</sup> ipotesi).

KOPACZEWSKI con il metodo all'acetone riporta i risultati dedotti dallo studio di 16 casi di cancro e di vari altri casi patologici che qui seguono :

CANCRO	Prot. - tot.	Sieroglobuline	Myxoproteine	Siero albumine	Quoziente album. globul. e Myxoproteine riunite
	gr.	gr.	gr.	gr.	
1° Caso . . . . .	7,33	1,0	3,59	2,74	0,60
2° „ . . . . .	4,16	1,0	1,85	1,31	0,46
3. „ . . . . .	4,76	1,51	2,59	0,66	0,16
4° „ . . . . .	6,75	4,16	4,16	2,60	0,63
5° „ . . . . .	5,54	1,14	2,16	2,14	0,63
6° „ . . . . .	7,42	2,25	4,17	1,00	0,15
7° „ . . . . .	7,19	1,38	2,00	3,81	1,10
8° „ . . . . .	5,95	1,15	2,05	2,75	0,86
9° „ . . . . .	6,03	1,25	3,30	1,48	0,33
10° „ . . . . .	5,62	1,42	3,00	1,20	0,27
11° „ . . . . .	6,54	1,04	2,77	2,73	2,72
12° „ . . . . .	6,45	1,35	2,04	3,06	0,90
13° „ . . . . .	7,38	1,15	2,23	4,00	1,18
14° „ . . . . .	7,25	1,48	3,78	2,00	0,61
15° „ . . . . .	7,61	2,38	3,10	2,13	0,38
16° „ . . . . .	5,42	1,22	2,28	1,92	0,55

Casi diversi :

	grammi	grammi	grammi	grammi	grammi
Epilessia . . . . .	6,15	1,00	2,26	2,89	0,89
Dispepsia . . . . .	4,58	0,47	1,43	2,68	1,41
Malattie mentali . . . . .	7,95	2,25	1,00	4,70	1,45

Dall'insieme di queste cifre KOPACZEWSKI trae diverse conclusioni interessanti dal punto di vista della patologia del cancro.

1° Nel cancro il tasso della globulina e della albumina seriche diminuisce.

2° Questa diminuzione si opera a profitto della frazione intermedia delle proteine seriche, delle Myxoproteine; in effetti, l'aumento del loro tasso può sorpassare qualche volta il 100 per 100.

3° Considerando le mixoproteine, e le globuline come delle proteine idrofobe si potrebbe dire, con una certa sicurezza, che il processo di neoforazione si estrinseca a spese dei colloid, idrofili, ossia delle albumine.

Il quadro morboso però sul quale, unanimamente, in quest'ultimo decennio, si è rivolta l'attenzione dei ricercatori, clinici e biologici, nei riguardi dei colloidi plasmatici, è la tubercolosi (tbc.), in genere e polmonare in specie.

Nel 1920 ADLER studiò per primo le modificazioni delle proteine sul siero dei tubercolosi giungendo alla conclusione che all'inizio della malattia si trova un aumento del tasso delle albumine totali, mentre poi queste diminuiscono soprattutto man mano che si procede verso gli stati cachettici: ad un tempo si nota un forte aumento delle globuline e conseguentemente un'inversione del rapporto albuminoideo.

Numerosi autori hanno confermato queste ricerche, gli uni, come PETERS, BICHER, FRISCH e ZARUSKI utilizzando dei processi di determinazione fisica, gli altri come ACHARD, BARIETY e CODOUNIS, DUFOURT, ROBERT MOREAU, COURMONT, GARDÈRE e BADINAUD, LOUPOSE e PAPAIZAN con metodi chimici. Per tutti questi autori esisterebbe un rapporto fra tasso di albumina e stato generale del malato e il quoziente proteico potrebbe assumere un significato prognostico. LUTHY trova nelle forme evolutive e gravi una diminuzione brusca dell'albumina mentre nelle forme benigne trova questa in quantità normali. Tale autore in 21 casi studiati con il metodo chimico, ha trovato in 4 un quoziente normale oscillante fra 1,31 e 1,87 (2 pleuriti e 2 tubercolosi ad andamento fibroso); in altri due casi di pleurite ha trovato 0,96; 11 volte, in altrettante forme gravissime, ha trovato valori oscillanti fra 0,44 e 0,68.

ACHARD e BARIETY affermano che gli autori che si sono occupati della questione fino ad ora non hanno utilizzato che dei metodi ottici (refrattometria, interferometria). Oggi è noto che questi metodi non possono più dare dei dati precisi; la refrattometria ad es. è influenzata anche dai lipidi e dagli elettroliti. Tali autori adoperando il metodo azotometrico riportano i seguenti valori medi in soggetti normali:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
75-82	40-55	30-37	1,20-1,80

Per ciò che riguarda il profondo turbamento che la tubercolosi produce sull'equilibrio proteico sembra agli autori che l'abbassamento del quoziente non dipende nè dalla febbre, nè dalle emoftoe, nè dallo stato anatomico locale; dipenderebbe invece anzitutto dalle profonde modificazioni che la malattia apporta sul generale stato di nutrizione. In 32 casi di tubercolosi del polmone delle più varie forme hanno trovato i seguenti dati medi:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
60-90	20-50	26-50	0,49-1,88

DURAND (1922) trova che le proteine totali si abbassano sempre, ogni qual volta si avverino fatti tossici notevoli e soprattutto quando c'è cachessia, mentre aumentano nelle forme gravi, ma senza notevole scadimento dello stato generale e che il tasso delle globuline aumenta parallelamente con la diminuzione delle proteine totali.

FRISCH nel 1923 trovava che nelle forme essudative si ha: un aumento delle proteine totali ed un aumento delle globuline proporzionali al grado di attività della malattia; nella cachessia si ha invece diminuzione delle proteine totali ed inversione del rapporto albumine-globuline per eccessivo aumento di queste ultime.

Le poche ricerche eseguite da PUECH (1924) confermano i risultati ottenuti da PETERS.

BRIEGHER nel 1925 afferma che una caduta delle albumine del plasma sarebbe sempre indice di prognosi infausta e indicherebbe spesso una complicazione intestinale.

AUDENTAL (1928) ha constatato che il tasso delle proteine totali resta normale nella tubercolosi polmonare e che le variazioni delle globuline non sono in rapporto con lo stato clinico del soggetto. Le osservazioni di questo A. sono rimaste però pressochè del tutto isolate e non confermate.

GRENDAL (1929) in un gruppo di bambini tubercolosi riporta i seguenti dati :

	Prot. tot.	Gleb.
Tbc. inattiva . . . . .	79 —	32
» evolutiva . . . . .	83	45

I primi risultati attendibili della letteratura si hanno però nel 1929 allorchè per primi BARIETY e CODOUNIS inaugurarono, se così si può dire, il metodo di determinazione chimica. Essi affermano un costante aumento delle proteine totali nella tubercolosi polmonare dovuta a iperglobulinemia.

WENSOWICZ (1928) per mezzo dell'indice refrattometrico del siero, ha osservato che nella tubercolosi ad evoluzione lenta l'indice è ad un limite superiore nei casi gravi, mentre, attraverso gradi di passaggio per le forme cliniche intermedie, l'indice refrattometrico cade di molto al disotto dei limiti normali, con infausto segno prognostico.

SLOSBERG e OLIVIER (1930), adoperando il metodo chimico di HOWE, hanno esteso le loro ricerche su 28 ammalati di Tbc. polmonare, divisi — secondo uno schema assai semplice e chiaro — in tre gruppi comprendenti rispettivamente forme ulcero caseose evolutive, forme ulcerofibrose poco evolutive e tubercolosi fibrose stazionarie. Risulta, intanto, dalle osservazioni di SLOSBERG e OLIVIER che, nella maggior parte dei casi, le globuline variano in proporzione assai più estesa dell'albumina e sono esse che costituiscono l'elemento labile delle proteine del siero. L'A. conclude che nella Tbc. polmonare esistono in verità delle reali modificazioni delle proteine ematiche; queste interessano poco il tasso delle proteine totali che si trova all'incirca nei limiti normali, mentre le frazioni proteiche sono fortemente modificate nei loro valori rispettivi, cui fanno riscontro naturalmente le variazioni del Q. P. Quest'ultimo presenta in generale delle cifre alte nelle forme fibrose e basse nelle forme ulcero-caseose evolutive. Le variazioni del Q. P. durante lo svolgersi della malattia in uno stesso soggetto non sembrano per nulla avere un costante rapporto con le modificazioni dello stato clinico relativo.

MASSON (1931), adoperando il metodo fotometrico di VERNES, ha raccolto 52 osservazioni divise in 5 gruppi di gravità progressiva, ed ha osservato un aumento delle proteine totali all'inizio e durante gran parte dell'evoluzione della malattia; una notevole diminuzione alla fine e nel periodo della cachessia. Le globuline aumentano nettamente, ed in maniera sempre più marcata, via via che l'affezione si aggrava, con un significato prognostico notevole; l'albumina diminuisce ancora più notevolmente ed in modo parallelo alla iperglobulinemia. Di conseguenza il Q. P. è tanto più basso quanto più è diffusa la malattia e ciò acquista veramente un notevole significato prognostico. Anche qui bisogna notare però, come, accanto a queste conclusioni che rappresentano i risultati della maggior parte delle osservazioni, un certo numero di casi non presenta quadri proteici concordanti con i dati clinici.

GENTILI, studiando la proteinemia nel bambino tubercoloso, ha trovato dei risultati che concordano in gran parte con quelli degli altri Autori: nella Tbc. linfatica la proteinemia è presso a poco normale; nelle forme gravi

invece, la proteinemia è aumentata con albuminemia normale ed iperglobulinemia.

RABINO e DE MICHELIS, negli ammalati di tubercolosi in trattamento collassoterapico, hanno visto che i dosaggi delle varie frazioni proteiche non danno risultati probativi e che, nello stesso ammalato, le modificazioni del Q. P. non riflettono perfettamente il suo stato clinico.

LENCI da un gruppo di 150 casi fornisce i seguenti risultati medi :

Gruppo 1° — Tubercolosi fibrose, benigne, localizzate, scarsamente febbrili, in buone condizioni generali (50 casi) :

	V. M.	V. E.
Albumine totali . . . . .	8,11	6,50-10,87
Albumina . . . . .	4,31	3,39- 5,54
Globulina . . . . .	4,00	2,62- 5,33
Quoziente proteico . . . . .	1,15	0,84- 1,74

Gruppo 2° — Tubercolosi ulcero-fibrose, stazionarie, non evolutive, poco estese, in condizioni generali non scadenti (50 casi) :

	V. M.	V. E.
Albumine totali . . . . .	8,46	6,46-9,88
Albumina . . . . .	4,04	3,35-4,66
Globulina . . . . .	4,50	2,74-5,78
Quoziente proteico . . . . .	0,89	0,61-1,53

Gruppo 3° — Tbc. ulcero-caseose evolutive, estese, gravi, in gravi condizioni generali od in cachessia (50 casi) :

	V. M.	V. E.
Albumine totali . . . . .	7,80	6,17-12,11
Albumina . . . . .	3,47	2,15- 5,45
Glob.ulina . . . . .	4,92	2,29- 6,60
Quoziente proteico . . . . .	0,72	0,37- 1,15

TSAMBOULOS ha studiato parallelamente le variazioni delle proteine del plasma, la velocità di sedimentazione delle emazie e la pressione arteriosa, dato che quest'ultima, secondo le ricerche di WESTPHAL e HEUMANN è considerata come dovuta, in quanto ipotensione, a differenza di carica elettrica delle sostanze proteiche e secondo ALBRECHT e BROCHOSWSKI sarebbe proporzionale all'aumento delle globuline e del fibrinogeno del sangue. Le sue ricerche confermano sostanzialmente i soliti risultati: nei casi gravissimi non avrebbe trovato però un'alterazione evidente delle globuline; egli ammettendo che l'aumento delle globuline dipenda esclusivamente dagli anticorpi dell'organismo malato spiega con la ipoproduzione finale di anticorpi tale comportamento delle globuline.

L'aumento delle globuline sarebbe quindi ancora espressione di resistenza dell'organismo.

GARDÈRE e BADINAUD in un gruppo di soggetti normali danno i seguenti valori medi :

	Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.
	76,6	47,9	28,7	1,60
in 9 tbc.	74-107	27-56	41-59	0,78-1,10

Tali autori sostengono lo scarso valore del rapporto albuminoideo del plasma nei riguardi della gravità della forma morbosa; essi riportano infatti in due casi di tubercolosi: uno bilaterale altamente febbrile, l'altro portatore di pneumotorace efficiente apirettico lo stesso rapporto di 0,78.

LEVI-VALENZI ha sperimentato su di un totale di 24 malati, in maggior parte giovani donne (la più anziana aveva 46 anni) dividendoli in 3 categorie:

- 1<sup>a</sup> Forme benigne o poco estese a prognosi favorevole;
- 2<sup>a</sup> Forme evolutive a prognosi riservata;
- 3<sup>a</sup> Forme gravi.

ottenendo i seguenti risultati medi:

	Prot. tot.	Alb.	Glob.
I gruppo . . . . .	76,9	49,6	27,3
II » . . . . .	77,4	42,6	34,8
III » . . . . .	78,3	37,5	40,8

essi concludono col ritenere che:

- a) l'aumento delle globuline comporta prognosi favorevole;
- b) le proteine totali tendono ad aumentare con l'aggravarsi della malattia.

Gli stessi autori da un ulteriore esame condotto su 50 tubercolosi del polmone detraggono i seguenti dati:

1<sup>o</sup> gruppo; Tbc. polm.; apiressia, buono stato generale (10 casi):

	Cifre medie	Cifre estreme
Pr. tot. . . . .	76,5	64-92
Alb. . . . .	43,5	40-47
Glob. . . . .	33—	26-43
Alb. : Glob. . . . .	1,36	1,05-1,65

2<sup>o</sup> gruppo: Tbc. polm. febbrile francamente evolutiva. Stato generale medio (25 casi):

	Cifre medie	Cifre estreme
Pr. tot. . . . .	77,2	79-88
Alb. . . . .	41,3	34-50
Glob. . . . .	35,8	24-48
Alb. : Glob. . . . .	1,18	0,71-1,57

3<sup>o</sup> gruppo: Tbc. polm. cachettica (15 casi):

	Cifre medie	Cifre estreme
Pr. tot. . . . .	73,3	56-91
Alb. . . . .	38,2	27-46
Glob. . . . .	35,5	25-49
Alb. : Glob. . . . .	1,12	0,71- 1,44

Gli autori concludono che:

- a) esiste un'abituale correlazione tra l'abbassamento del quoziente albuminoideo e la gravità della tubercolosi polmonare.
- b) non esiste una correlazione costante tra le variazioni del quoziente stesso e l'evoluzione della tubercolosi.

COURMONT e GARDÈRE hanno comunicato alla Société des hôpitaux de Lyon i risultati di uno studio delle variazioni del coefficiente Alb : Glob. nella tubercolosi di soggetti umani, di cavie e di cavalli sani e tubercolosi. Per ciò che si riferisce alla tubercolosi umana essi, pur trovando un aumento delle globuline e una diminuzione del rapporto, sostengono la non concordanza fra stato delle lesioni e valore del coefficiente che essi hanno trovato immodificato in molteplici casi tra loro estremamente discordanti per lo stato di gravità della malattia.

BODON che ha rivolto lo studio a numerosi casi di tubercolosi benigna, grave e gravissima, rileva in quest'ultima forma un aumento del fibrinogeno e una diminuzione delle globuline nei confronti delle albumine. Richiama l'attenzione su due casi:

Prot. tot.	Alb.	Glob.	Alb. : Glob.	Fibrin.
70	50	20	2,30	5,50
79	48	30	1,59	6,20

L'autore pensa che mentre l'aumento delle globuline deriva in parte dalle albumine decomposte dal processo tubercolare e in parte dagli anticorpi prodotti dall'organismo, ed il fibrinogeno solo dalle albumine decomposte, sostiene che nei casi gravi ove non si è riscontrato aumento delle globuline, si debba ricondurre questo fatto alla scarsissima produzione di anticorpi poichè altrimenti non si giustificerebbe tale diminuzione nei momenti anzi nei quali si verifica la maggiore disintegrazione albuminoidea conseguente alle lesioni.

Numerosi dati sperimentali (ROSENTHAL) dimostrano che la formazione e la rigenerazione dei corpi proteici non è compito esclusivo del fegato, ma piuttosto una generale funzione cellulare, e, verosimilmente, nella tubercolosi polmonare, l'iperglobulinemia, non è imputabile a lesioni epatiche ma forse alla messa in circolo di proteine grossolanamente disperse a funzione vettrice di anticorpi (BENNOLD, QUAGLIARELLO) di origine reticolo-endoteliale (KICHS), quando non si tratti semplicemente di scorie cellulari provenienti dai focolai morbosi (ROCHERS) analogamente alla iperglobulinemia osservata durante la crisi di alcune malattie infettive (polmonite).

L'originalità delle recentissime ricerche condotte sull'argomento da MONALDI sta soprattutto in ciò, che, mentre fino ad oggi si è parlato di labilità del sistema proteico, dando massimo valore biologico e clinico alle frazioni globuliniche, per primo egli richiama l'attenzione sul significato di attività biologica del sistema, valorizzando sotto ogni punto di vista, soprattutto, le frazioni albuminiche.

GUGLIELMETTI nel suo recente lavoro d'insieme sulle reazioni di labilità colloidale nei particolari riferimenti della tbc. polmonare rileva giustamente come due osservazioni si possano fare: la prima che ognuna delle reazioni proposte tende a rilevare un solo o pochi dei numerosi fenomeni legati alla posizione biofisico-chimica del contenuto proteico del plasma; la seconda che, trattandosi in genere di reazioni di flocculazione, la positività della prova risulta sempre evidente purchè il complesso colloidale plasmatico sia divenuto per qualunque ragione abnormemente labile.

Il che significa che tali svariate indagini di laboratorio risulteranno positive testimoniando, ripetiamo, solo uno stato di più evidente labilità del sistema, quando delle varie frazioni componenti prevarranno quelle meno disperse in senso assoluto.

Orbene, le vaste e dettagliate ricerche da noi stessi condotte nell'Istituto Forlanini sotto la guida di MONALDI ci hanno fornito un notevole numero di

osservazioni le quali, se si fossero potuto considerare come avulse dal momento clinico attraversato dal soggetto, ci avrebbero indotto a deduzioni attuali e prognostiche del tutto errate. Nei casi infatti di particolare gravità in atto ovvero ad andamento del processo francamente evolutivo con marcata ripercussione sullo stato generale si è manifestato con costanza un quadro proteico nel quale nessuna o quasi rimarchevole ripercussione si verificava a carico di quelle frazioni (le meno disperse) sulle modificazioni delle quali si fondano pressochè tutte le cosiddette reazioni di labilità colloidale.

La variazione coincideva invece con un generale abbassamento delle siero albumine.

Onde, dalle nostre ricerche deriva per intanto una prima messa a punto di ordine generale, su ciò che debasi intendere per equilibrio proteico.

Mentre una volta, il concetto di squilibrio proteico si identificava con quello di labilità colloidale, ora invece, pur potendo coincidere con quest'ultima evenienza, molte volte si identifica invece con una « ipoattività » colloidale.

Vagliando infatti la massa dei valori da noi determinati in un grande numero di Tbc. del polmone nelle più varie forme, nonchè di altre forme morbose, confrontate con una serie di dati ottenuti da soggetti normali, MONALDI emana la concezione dell'esistenza di due indici in seno al complesso proteico: uno di labilità ed uno di attività.

Il primo dà la nozione dei rapporti quantitativi tra le varie frazioni, il secondo invece, di gran lunga più importante, dà nozione del contenuto effettivo delle micelle più disperse con le quali sono connessi i più elevati fenomeni funzionali del sistema. Tale distinzione potrebbe non aver valore se le modificazioni fossero sempre parallele nel senso che a un aumento delle micelle più grossolane corrispondesse costantemente una proporzionale diminuzione delle micelle più disperse. Al contrario molteplici ricerche (MONALDI e BABOLINI) stanno oggi a dimostrare che le variazioni non avvengono sempre così, per cui, in casi di questo genere, il rilievo di una maggiore labilità del sistema è insufficiente a svelarne lo stato effettivo.

Su quest'ultime ricerche come sulla nuova concezione di MONALDI non insistiamo ulteriormente, rimandando per più complete notizie ai nostri lavori particolari sull'argomento.

Nel chiudere questa rassegna ci sia permesso tuttavia di esprimere alcune considerazioni conclusive.

L'ingente messe di dati e di osservazioni da noi succintamente esposte, con la impressionante varietà di valori trovati, e ci riferiamo oltre che ai casi patologici, anche e soprattutto a quelli detratti dall'esame di soggetti normali, ci sembra che porti sostanzialmente, prescindendo altresì dai metodi di determinazione usati, giacchè non escludiamo affatto anche quelli ritenuti più esatti, quale ad es. il metodo all'acetone di PIETTRE e VILA, ad una conclusione:

Un tipo standard, rigorosamente costante di composizione chimica del siero fisiologico, non esiste; esiste solo un tipo « medio », oscillante però entro limiti estremi spiccatamente ampi. Esso è suscettibile di presentare dei sensibili scarti pur nello stesso individuo, a prescindere da qualsiasi fattore patologico, non solo, ma tali scarti si ribattono oltre che sui valori assoluti, anche e spesso sui valori relativi delle differenti proteine in particolare.

Ciò che tuttavia emerge con assoluta certezza è che tutti i processi patologici anche i più benigni sono capaci di provocare delle variazioni, sovente invero considerevoli di ciò che abbiamo definito come equilibrio proteico-plasmatico.

Per il nostro precedente rilievo però appare chiaro che, allo stato attuale delle nostre indagini, non ci sembra possibile, in ragione della già rilevata in-

stabilità della sua composizione base, di affrontare lo studio del plasma di un malato, limitandoci a determinazioni isolate; onde, appare più che giustificata, indispensabile, l'istituzione di ricerche seriate, metodiche, sistematiche eseguite primamente sul plasma di un grande numero di soggetti sani.

Non si può negare tuttavia che tale metodo d'indagine, soprattutto seguito dai ricercatori più recenti, applicato allo studio dell'equilibrio proteico plasmatico, nei più svariati quadri patologici, abbia condotto a risultati invero scientificamente pregevoli.

Noi esprimiamo anzi la convinzione ed il voto che tali ricerche permetteranno veramente, di sorvegliare le reazioni cellulari e di seguire, passo per passo, l'evolvere dei processi patologici tissurali, dando infine nuovo vigor di vita ad uno dei più antichi aforismi della fisiologia: « gli umori non sono che i testimoni dell'attività degli organi ».

### BIBLIOGRAFIA

- ACHARD et TOURAINE. — Densité et réfractométrie du sérum. (C. R. Société de Biologie, 27 juillet 1912, t. 73, p. 247).
- ACHARD (Ch.), GRIGAUT (A.) et CODOUNIS (A.). — Les variations pathologiques de la pression osmotique des protéines et de la composition protéinique du sérum sanguin. — (Bull. de la Société de Chimie biologique, avril 1930, t. 12, n. 4, p. 417).
- ACHARD (C.), TOURAINE (A.) et SAINT-GIRONS (F.). — Recherches sur les variations cycliques des albumines du sérum, dans les infections aiguës. — (Arch. de méd. exp., 1912, t. 24, p. 647).
- ACHARD (C.), BOUTARIC (A.) et DOLADILHE (M.). — Influence du chauffage du sérum sur la floculation provoquée par sa dilution dans l'eau distillée. — (C. R. Académie de Sciences, 1932, t. 194, p. 1877).
- ACHARD (C.) et BOUTARIC (A.). — Sur quelques propriétés physiques du sérum sanguin dans la néphrose lipidique. — (C. R. Académie des Sciences, 1931, t. 192, p. 1611).
- ACHARD (C.), BOUTARIC (A.) et ARCAND. — Sur les propriétés physiques du sérum et des sérosités hydropiques dans la néphrose lipidique. — (C. R. Académie des Sciences, 1931, t. 193, p. 309).
- ACHARD, BARETY, CODOUNIS. — Les variations de l'équilibre protéique du sérum dans la tbc. pulmonaire. — (Bull. Acad. de Med. Paris 102-153, ott. 1929).
- ACHARD, GRIGAUT. — Sur le quotient albumineux du sérum — (Bull. Acad. de Med. Paris, 101, 725, giugno 1929).
- ACHARD, BARIETY, CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum dans la tuberculose; sa valeur pronostique. — (Presse Med. 37, 1509, novembre 1929).
- ADLER (ERICH). — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. — (Blut und. Lymphe. Berlin, Springer, 1928).
- ADAIR and ROBINSON. — Analysis of the osmotic pressures of the sérum proteins, and the molecular weights of albumins and globulins. — (Biochem. Journal, 1930, t. 24, p. 1866, 1889).
- ADAMSON (L.) and ROAE (H.). — The effect of acid and alkali on the osmotic pressure of sérum proteins. — (The Biochemical Journal, 1908, t. 3, p. 422-438).
- ADAIR (G. S.) and ROBINSON (M. E.). — The specific refraction increments of sérum albumin and sérum globulin. — (Biochem. Journ., 1930, t. 24, p. 933-1011).
- ALBANO (G.). — Contributo allo studio della concentrazione proteica del siero di sangue nello stato puerperale. — (Riv. ital di ginecol., 1924, t. 3, p. 35).
- AMBARDE and SCHMIDT. — Les variations du point isoélectrique des albumines en rapport avec les syndromes morbides et les phénomènes physiologiques en général. — (Bull. et mèn. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 5 avril 1928, n. 12, p. 604).

- AMATUCCI. — Ricerche sulle proprietà biologiche dei costituenti proteici del siero; capacità precipitante dell'albumina e della globulina dei sieri precipitanti. — (Riv. di Pat. sperim. 3.402, ottobre 1928).
- ARND (O.) und HAFNER (E. A.). — Ueber die Refraktion der Serum eiweisskörper und die individualität von albumin und globulin. — (Biochem. Zeitsch., 1926, t. 167, p. 440-473).
- BASSANI B. e BESTA B. — Ricerche sulla reazione immunitaria di Meñike (M. tb. R.). — (Annali Ist. Forlanini a. I, n. 7, 1937).
- BALACHOWSKY (S.) et TOURBABA (W.). — De l'influence des excitations externes sur l'indice de réfraction du sérum. — (Journ. Biol. med. éesper., 17 mars 1927, p. 210-213. (en russe)).
- BAYEUX (R.) et CHEVALLIER (P.). — Recherches comparatives sur la concentration du sang artériel et du sang veineux à Paris, à Chamonix, et au Mont Blanc, par l'étude réfractométrique du sérum. — (C. R. Académie des Sciences, 1914, t. I, p. 1522).
- BANYAI e ANDERSON. — Colloid labilitat test in tuberkulosis. — (Wiscusin n. J. 28, 520. novembre 1929).
- BAER. — Klinisch experimentelle Untersuchungen zur Frage der Kolloidverschiebung im Serum. — (Klin. Wochench. 6. 2380. 1927).
- BERGAUER. — Etude sur la stabilisation des albumines par les globulines. — (Bulletin de la Société de Chimie biologique, 1928, t. 10, p. 576).
- BEQUEREL et RODIER. — Recherches sur la composition du sang dans l'état de santé. — (Traité de Chimie pathologique, Paris, 1845).
- BECKA (J.). — Refraktometrische und interferometrische Maszanalyse. II. Studien über Blutserum. — (Zeitschr. f. Physiol. Chem. 1924, t. 139, p. 52-56).
- BECKA (J.) und ZEMANEC. — Refraktometrische und interferometrische Maszanalyse. III. Veränderungen der refraction des Blutserum durch dessen altern. — (Zeitschr. f. Physiol. Chem., 1924, t. 139, p. 97-106).
- BERG. — Transformation of pseudoglobulin into euglobulin. — (J. agr. Research., 1917, t. 8, p. 450).
- BENOHL. — Ueber die Funktion der Serumeiweisskörper im tierischen Organismus. — (Verhandl. d. deutsch. Gesellch. f. inn. Med. kong. 41. 211. 1929).
- BERGER e GALEHR. — Klinische Beiträge zur pathologie des Serumproteins; Serumeiweiss Konzentration und Plasmagenge in Fieber. — (Zeitsch. f. Klin. Med. 105. 154. 1927).
- BENNHOLT. — Beitrag zur funktion der Serumeiweisskörper. — (Zentral. f. Inn. Med. 48. 966, oktober 1927).
- BEZANÇON etc. — Etude comparative du sérum et du plasma sanguin dans la tuberculose et dans divers états pathologiques (protéines totales, serine, globuline, fibrine). — (Révue de la tbc., 12.994, octobre 1931).
- BIRCHER. — The value of the refractoviscosimetric properties of the blood serum in cancer. — (J. Lab. Clin. Med., 1922, t. 7, p. 660).
- BLUM (L.), GRABAR (P.) et WEILL (J.). — Influence de la mineralisation sur la pression osmotique des albumines du sang et sur le quotient albumine-globuline. (C. R. Société de Biologie, 1928, t. 98, n. 7, p. 530).
- BOLOGNESI. — Modification chimique du sérum dans les affections à pyogènes. — (Archives italiennes de Biologie, 1908, t. 49, p. 171).
- BOSTOCK (J.). — Experiments and observations of the serum of the blood. — (Med. chir. Tr. London, 1817, t. 2, p. 162-180).
- BOTTAZZI (F.) et DUCCESCHI. — Résistance des érythrocytes, alcalinité du plasma et pression osmotique du sang dans les différentes classes de Vertébrés. — (Arch. ital. de Biologie, 1896, t. 26, p. 161).
- BOTTAZZI (F.). — Sulla regolazione della pressione osmotica negli organismi animali. Prima nota. Pressione osmotica e conduttività elettrica dei liquidi di animali acquatici — (Archivio di Fisiologia, 1906, t. 3, p. 416).

- BOTTAZZI et BERGAMI. — Azione delle basse temperature sui sistemi colloidali. — (Archivio di scienze biologiche, 1924, t. 6, p. 74).
- BOULANGER e WARENBOURG. — Dosage des protides du sérum sanguin par les méthodes d'oxidation. — (Comp. rend. de la soc. de Biol. 106, 958, aprile 1931).
- BRAILSFORD ROBERTSON (T.). — On the refractive indices of certain proteins. VI. The proteins of ox-serum; a new optical method of determining the concentrations of the various proteins contained in blood serum. — (The Journ. of Biol. Chem., 1912, t. 11, p. 179).
- BRAILSFORD ROBERTSON (T.). — On the refractive indices of certain proteins. III. Serum globulin. — (The Journ. of Biol. Chem., 1910-1911, t. 8, p. 441).
- BUGLIA (G.) et SIMON. — Variations physico-chimiques du sérum durant l'action des anesthésiques. — (Arch. ital. de Biologie, 1908, t. 50, p. 468. Rend. della R. Accad. dei Lincei, 1907, p. 418).
- CATTANEO C. e BASSANI B. — Ricerche sui poteri enzimatici delle frazioni proteiche del siero di sangue. Nota II. Potere amilassico. In corso di stampa. — (Boll. Soc. It. Biol. Sperim. 1938).
- CATTANEO C. — Ricerche sui poteri enzimatici delle frazioni proteiche del siero di sangue. Nota. I. Potere fosfatasico ed esterasico. In corso di stampa. — (Enzymologia 1938).
- CAPUANI. — La colloidolabilità plasmatica nella tubercolosi. — (Policlinico Sez. Med. 37.329, luglio 1930).
- CARVALHO (H. de) et SANTOS (N. dos). — Sur les constantes physico-chimiques de quelques sérums normaux. — (C. R. Société de Biologie, 1930, t. 105, n. 35, p. 804).
- CASSINIS (V.). — Indice di refrazione del siero di sangue nel lavoro muscolare. — (Boll. Soc. ital. Biol. sperim., 1928, t. 3, p. 481. Archivio di fisiologia, 1928, t. 26 p. 355).
- CESANA (G.). — Contributo allo studio ultramicroscopico della coagulazione e della precipitazione dei corpi proteici. — (Archivio di Fisiologia, 1907, t. 4, p. 327).
- CHALIER (J.), BOULUD et CHEVALLIER. — Sur les relations entre l'indice de réfraction, la viscosité et la teneur du sérum en albumines. — (C. R. Société de Biologie, juin 1925, n. 22, p. 173).
- CHIRAY et DEMANCHE. — Valeur des indications fournies par le réfractomètre dans la mesure des albumines du sérum et des sérosités. — (C. R. Société de Biologie, 27 juillet 1907, p. 235).
- CHICK (H.). — The factors concerned in the solution and precipitation of euglobulin. — (The Bio-chemical Journal, 1913, t. 7, p. 318).
- CHEVALLIER (A.) et GAUCHERAND (J.). — Recherches sur l'indice de réfraction et la viscosité du sérum sanguin au cours de la gestation. — (C. R. Société de Biologie, 1930, t. 104, n. 16, p. 193).
- CIONINI (A.). — Ricerche sull'importanza del contenuto in proteine del siero nella patogenesi degli edemi. — (Archivio per le Scienze mediche, 1<sup>re</sup> janvier 1932, t. 56, n. 1).
- CIPRIANI e CIONINI. — Micrometodi per la determinazione delle frazioni proteiche del siero e del plasma nelle nefropatie. — (Diagn. e tecn. di Laboratorio. I, 905, ottobre 1930).
- CLARK (C. A.) and HOLLING (H. E.). — The protein content and osmotic pressure in serum of young animals. — (J. Physiol., 1931, t. 73, p. 305-310).
- CONDORELLI. — Tecnica microchimica. Idelson 1930.
- CORI (M.). — Ricerche sulla pressione osmotica del siero. — (Riforma med., 23 marzo 1929, n. 12, p. 383-391).
- COPE (C. L.). — The osmotic pressure of the blood proteins in nephritis. — (Quart. J. of Med., 1928, t. 22, p. 91-105).
- COSTANTINO (S.). — Ricerche sul siero di sangue nelle anemie. I. Dissociazione ionica del siero di sangue nelle anemie. — (Riv. Pat. sper., 1930, t. 5, p. 62-71).

- CORBINI. — Il comportamento del quoziente siero-proteine-globuline labili nel siero di sangue in condizioni normali e patologiche. — (*Haematologica* 9, 185, febbraio 1928).
- COLLE. — La labilità colloidale del siero sanguigno nelle malattie chirurgiche in dipendenza dell'intervento operativo. — (*Minerva Medica* 7, 1248, novembre 1927).
- COMBIER. — Influence de la dilution du sérum sanguin sur le rapport albumines-globulines. — (*Compt. Rend. Soc. de Biol.* 102, 944., dicembre 1929).
- COURMONT, GARDÈRE et BADINAUD. — Modifications de l'équilibre proteique du sérum chez les hommes et les animaux. — (*Compt. rend. Soc. de Biol.* 103, 1115, aprile 1930).
- COURMONT, GARDÈRE et BADINAUD. — Signification des variations des proteines du sérum chez les tuberculeux. — (*J. de Med. de Lyon* 12, 599, ottobre 1931).
- COGGI. — Le frazioni proteiche del plasma sanguigno nella tbc. polmonare complicante la gravidanza. — (*Ann. di Ostet. e Ginecologia* 83, 867, luglio 1931).
- CRISTOL, PUECH e MONNES. — Dosage comparé des albumines plasmatiques par azotométrie et par refractométrie. — (*Arch. Soc. Sc. Med. de Montpellier.* 10, 487, settembre 1929).
- D'ARBELLÀ e ROSSELLI DEL TURCO. — Contributo allo studio della determinazione delle siero-proteine mediante metodi fisici. — (*Nefelometria e Refrattometria*). (*Riv. di clin. Med.* 34, 538, agosto 1933).
- DARANYI. — Refraction and colloid lability of blood-serum in tuberculosis. — (*Am. Rev. Tuberc.* 15, 510, aprile 1927).
- DARROW (C. D.), HARTMANN (A. F.) and MORTON (M.). — A comparison of the calculated and determined osmolar concentration of normal serum. The basebinning power of proteins and the determination of total base. — (*Amer J. dis. Childr.*, 1929, t. 37, p. 51-60).
- DE MICHELIS e OLIVETTI. — Siero proteine e reazione di Takata-ara. — (*Minerva Medica* 1, 214, febbraio 1935).
- DELL'ACQUA e SCALABRINO. — Comunicazione al XI Congresso della Soc. It. di Medicina interna. (Roma ottobre 1934).
- DHERÈ. — La physico-chimie colloidale de protéines. — (*Annales de Physiologie et de Physico-chimie biologique*, janvier 1926, t. 2).
- DOURIS. — Guide pratique pour l'analyse du sang. — (Paris, 1925).
- DOURIS (R.) et GIQUEL (G.). — Mode de différenciation des sérums pathologiques (cancer, syphilis, tuberculose). Sur les caractères du sérum cancéreux. — (*C. R. Académie des Sciences*, 1927, t. 184, p. 628).
- DUFOUR, ROBERT e MOREAU. — Les albumines et le quozient albumineux du sérum chez les tuberculeux pulmonaires. — (*Presse Med.* 38, 843, giugno 1930).
- EJSENMANN. — Effect of potassium oxalate and electrolytes of blood and plasma. — (*J. Biolog. Chem.* 71, 578, febbraio 1927).
- EJSENMANN, PETERS, WAKERMAN. — Plasma proteins in relation to blood hydration; plasma proteins in malnutrition. — (*J. Clin. Investigation* 3, 491, febbraio 1927).
- FANO (G.) et BOTTAZZI. — Sur la pression osmotique du sérum du sang et de la lymphe en différentes conditions de l'organisme. — (*Arch. ital. de Biologie*, 1896, t. 26, p. 45).
- FARKAS (V. von). — Über die Wirkung des Albumin-Globulin-Quotienten auf den osmotischer Druck des Serums. — (*Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1926, t. 50, p. 410).
- FARKAS (G. von). — Studien über den Kolloidosmotischen Druck des Serums. — (*Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1926, t. 53, p. 666).
- FIRLY (S.) et FONTAINE (M.). — Sur la teneur en protéines du sérum d'anguille, et ses variations au cours des changements de salinité. — (*C. R. Académie des Sciences*, 1932, t. 194, p. 1854).
- FISHBERG (E. H.) — Relation between colloid osmotic pressure and concentration of serum proteins. — (*Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 1928, t. 26).

- FISCHER. — Examen électrocolloidal des sérum humains. — (C. R. Société de Biologie, 1923, t. 88, p. 558).
- FISCHER. — Equilibre colloïdal du sérum sanguin. — (C. R. Société de Biologie, 1922, 2, p. 958).
- FISCHER. — Eléments modifiant l'équilibre colloïdal des sérums sanguins. — (C. R. Société de Biologie, 1923, t. 88, p. 242).
- FISCHER. — Über die chemischen Grundlagen und die Klinische Bedeutung der Eiweissdifferenzierung im Blutserum. — (Klin. Wochsch. 8, 2398, dicembre 1929).
- FIANO. — La proteinemia nella tubercolosi dell'infanzia. — (Riv. di clin. Pediatr. 33, 897, agosto 1935).
- FOCIN (R.). — Etudes réfractométriques du sérum de nouveau-né normal et de nouveau-né ictérique. — (C. R. Société de Biologie, 21 juillet 1923, p. 583).
- FREDERICO. — Recherches sur les substances albuminoïdes du sérum sanguin. — (Archives de Biologie, 1880, t. 1, p. 457; 1881, t. 2, p. 379).
- FREUND (E.) und JOACHIM (J.). — Zur Kenntniss der Serum globulin. — (Zeitschr. f. Physiol., 1902, t. 36, p. 497).
- FUNAOKA (S.). — Refraktometrie der Körpersäfte. III. M. Naito. Brechungsindex des Blutserums von gesunden Frauen und ihren Hindern. — (Acta Schol. med. imp. univ. Kioto, 1927, t. 9, p. 397).
- GANSSLEN (M.) und MAIER (O.). — Refractometrische und viskosimetrische sericuntersuchungen im Blutserum tuberkulösen. — (Zeitschr. f. Tuberkul., 1924, t. 40, p. 321).
- GAWRILOW (R.) und DYMSCHITZ (J.). — Über einige physikalischchemische Eigenschaften des Blutserums bei experimentellen Anämie. — (Z. exper. Med., 1930, t. 69, p. 781-793).
- GELERA. — Modificazioni fisico-chimiche e biologiche del siero di sangue in rapporto alla proteinoterapia. — (La riforma Medica, 1923, n. 37, p. 865).
- GOLDBERG (J. M.). — Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Pathologie des Blutserums. — (Zeitschr. d. ges. exp. med., 1927, t. 53, p. 867).
- GOVAERTS (P.). — Sur la pathogénie des œdèmes néphritiques et les causes de leurs variations d'intensité. — (La Presse Médicale, 14 août 1929, n. 65).
- GOVAERTS (P.). — Influence du rapport albumine-globuline sur la pression osmotique des protéines du sérum. — (C. R. Société de Biologie, 1925, t. 93, p. 441).
- GOVAERTS (P.). — Quotient albumine-globuline et pression osmotique des protéines du sérum. — (C. R. Société de Biologie, 21 septembre 1926, t. 95, p. 724).
- GOVAERTS (P.). — Influence de la teneur du sérum en albumines et en globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. — (Bull. Acad. roy. de méd. de Belgique, 28 mai 1927, t. 7, n. 5, p. 356).
- GOVAERTS (P.). — Les propriétés physico-chimiques des protéines et la pathogénie des œdèmes. — (Congrès Français de Médecine, 19 session, Paris, 1927).
- GOVAERTS (P.). — Influence de la teneur du sérum en ions minéraux sur la pression osmotique des protéines. — (C. R. Société de Biologie, 14 juin 1929, t. 101, p. 492).
- GOVAERTS (P.). — Recherches cliniques sur la pression osmotique des colloïdes du sérum. — (C. R. Société de Biologie, 1923, n. 26, p. 678-680).
- GOVAERTS (P.). — Description d'un osmomètre permettant l'étude clinique de la pression osmotique des protéines du sérum. — (C. R. Société de Biologie, 11 avril 1924, t. 90, p. 969).
- GOVAERTS (P.). — Pression osmotique des colloïdes du sérum. — (Bulletin Institut Pasteur, 15 avril 1924, n. 7).
- GOVAERTS (P.). — Etude clinique de la pression osmotique des protéines du sérum dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle. — (C. R. Société de Biologie, 20 juin 1924, t. 91, p. 116).
- GRABAR (P.) et WEILL (J.). — Application du procédé d'ultrafiltration à l'étude des protéines du sérum humain normal et pathologique. — (C. R. Société de Biologie, 1930, t. 104, p. 402).

- GREEMBERG. — Colorimetrik determination of sérum proteins. — (J. Biol. Chem. 82. 545, maggio 1929).
- GRENDEL. — La diagnostic de l'activité de la tuberculose ; determination de la globuline du sérum sanguin. — (Rev. Franc. de pédiat. 5. 32, febbraio 1929).
- GRIGAUT, BOUTROUX e CODOUNIS. — Le dosage des protéines du sérum sanguin par précipitation alcoolique. — (Bull. Soc. Chim. Biol. 12. 30, gennaio 1930).
- GRIGAUT (A.) et BOUTROUX (A.). — Osmomètre pour la mesure de la tension osmotique des colloïdes. — (Journal de Pharmacie et de Chimie, juillet 1929, 8<sup>a</sup> série, t. 10, n. 1, p. 9).
- GROMELSKI. — Untersuchungen über den Einfluss der Art der Gewinnung auf die Eiweiskonzentration des sérum. — (Biochem. Zeitschr., 1924, t. 149, p. 261-268).
- GUGLIEMETTI. — Le reazioni di labilità colloidale nella tubercolosi. — (Ann. Ist. Forlanini, anno 1<sup>o</sup>, n. 4).
- GUILLAUMIN (CH. O.), WAHL (T.) et LAURENCIN (M.). — Sur le dosage des albumines sériques. Comparaison de quelques résultats obtenus par pesée, par azotométrie et par refractométrie. — (Bulletin de la Société de Chimie biologique, mars 1929, p. 387).
- GUILLAUMIN, WAHL e LAURENCIN. — Sur le dosage des albumines sériques. Comparaison de quelques résultats obtenus par pesée, par azotométrie et par refractométrie. — (Bull. de la Soc. de Chimie Biol. 387 marzo 1929).
- GYRAND. — Recherches sur les variations du rapport globuline : albumine de sérum sanguin au cours de quelques états pathologiques. — (Thèse de Paris, 1924).
- HALLIBURTON. — The proteides of serum. — (The Journ. of Phys., t. 5, p. 152, t. 7, p. 317).
- HAMMARSTEN. — Ueber das Paraglobulin. — (Pflüger's Arch., 1878, t. 17, p. 413 ; t. 18, p. 38-97).
- HAMBURGER. — Recherches sur l'équilibre osmotique chimique entre le liquide des globules sanguins et le sérum. — (Archives néerlandaises de Phys., 1918, t. 2, p. 636).
- HARDY (W. B.) and GARDINER (S.). — Proteins of blood plasma. — (Proceed. of the physiological Society, t. 68, in The J. of Physiol., 1910, t. 40).
- HARDY. — Colloidal solution. The globuline. — (Journ. of Phys., 1905-906, t. 33, p. 251-337).
- HAUTSCHMANN e STREUBE. — Ueber die Eiwirkung von komplikation auf die Kolloid labilität bei der Lungentuberculose. — (Beiträge z. Klin. der Tuberk. 70. 536. 1928).
- HENSEVAL. — Sur la dissémination de la sérumalbumine et de la sérumglobuline dans les solutions aqueuses. — (C. R. Société de Biologie, 29 mars 1919, t. 82, p. 907).
- HIROTA (K.). — Conditions qui influencent la pression colloïdale du sérum. — (J. Biochem. (Tokio), 1928, t. 9, p. 71-85).
- HONDA (M.) and YANAGI (S.). — Colloid lability of blood sérum. I. Early diagnosis of pregnancy by means of colloid lability of serum and its relation to sedimentation of erythrocytes. — (Jap. J. Obstetr., 1928, t. 11, p. 154-191).
- HOWE. — The determination of proteins in blood. A micromethod. — (Journ. of Biolog. Chem. Vol 49, p. 109, 1921).
- KASKINSKI. — Value of Daranyis reaction in gynecologi — (Odessky M. J. 3. 346, maggio 1928).
- KHARINA-MARINUCCI. — Contributo allo studio della abilità colloidale nel siero di sangue dell'organismo infantioe. — (Pediatria, 34. 1280, dicembre 1926).
- KOMATSU. — Question of origin of plasma proteins. — (Biochem. J. 7. 447, luglio 1927).
- KROETZ (Ch.). — Der Einfluss der ultravioletten und Röntgenstrahlung auf den Wasser Salz und Eiweiszbestand des Serum. — (Biochem. Zeitschr., 1924, t. 151, p. 449).
- ISCOVESCO. — Recherches physico-chimiques sur les constituants colloïdes du sang. — (C. R. Société de Biologie, 10 fevrier 1906, p. 276 ; 3 mars, p. 476 ; 5 mai, p. 783 et 923 ; 28 juillet, p. 193).

- IZZO e SAGASTUME. — La protidemia en los tuberculosos pulmonares. — (Semana Medica 2. 1332, novembre 1934).
- LA TERRA (E.). — Ricerche sulla labilità colloidale del siero di sangue degli animali a dieta carenzata. — (Ann. med. nav. e colon., 1930, t. 2, p. 625-648).
- LECOMTE DU NOUY (P.). — Dimensions des molécules et poids moléculaire de protéines du sérum. — (C. R. Académie des Sciences, 2 juin 1924, t. 178, p. 1904).
- LECOMTE DU NOUY (P.). — Sur la capacité d'adsorption des protéines du sérum vis-à-vis des sels biliaires. — (C. R. Société de Biologie, 1928, t. 99, n. 28, p. 1097).
- LECOMTE DU NOUY (P.). — Sur l'indice de réfraction, le coefficient de température et la dispersion du sérum sanguin. — (C. R. Société de Biologie, 1929, t. 100, p. 490).
- LECOMTE DU NOUY (P.). — L'étude des propriétés physiques et physicochimiques du sérum. — (Revue de Pathologie comparée, décembre 1932, 32 année, p. 1542).
- LEGRAND. — Étude polarimétrique du sérum au cours de la séparation des globulines. — (Compt. Rend. Soc. de Biol. 117. 19, 1930).
- LEWIN. — Die klinische Bedeutung der globulin-Albumin Bestimmungen in Serum. — (Med. Klin. 23. 643, aprile 1927).
- LOEBNER (C.). — Untersuchungen über des Blutserum bei carcinome. — (Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1918, t. 127, p. 397).
- LOEB. — La théorie des phénomènes colloïdaux (traduction Mouton). — (Paris, 1925).
- LOVETT. — Quantitative relation of serum albumin and globulin. — (Arch. Path. 4. 984, dicembre 1927).
- LUZZATTO (O.). — Contribution à l'étude des protéiques du sérum sanguin dans la putréfaction. — (Archives italiennes de Biologie, 1896, t. 26, p. 205).
- MACCO (DI). — Ricerche su alcuna proprietà fisico-chimiche del siero di sangue nella acidosis sperimentale. — (Ann. clin. med. e med. sper., 1923, t. 13, p. 260).
- MANICATIDE, BRATESCO e ROZENTRANZ. — Les modifications de l'équilibre protéique du sérum dans les tuberculoses infantiles. — (Compt. Rend. d. la Soc. de Biol. 105. 45, octobre 1930).
- MASCRÉ et HERBAIN. — Influence du formol sur la précipitation des protéides sériques. — (Bulletin de la Société de Chimie biologique, juillet-août 1930, t. 12, n. 7, p. 978).
- MASSON. — Les albumines du sérum dans la tuberculose pulmonaire. — (Revue de la tbc. 12. 828, luglio 1931).
- MAZZA (S.) et FRAETA (D.). — L'index réfractométrique du sérum des femmes enceintes et ses variations pendant la crise hémoclasique. — (C. R. Société de Biologie (Buenos-Ayres), 22 juillet 1922, t. 87, p. 690).
- MELKA e BILLES. — Relation of labile globuline fraction to total of albumin sérum in some pathological conditions. — (Bratist. Lekas. listy 6. 571, giugno 1927).
- MELKA. — Origin of proteins of blood plasma. — (Brastisl. lekás. listy 15. 696, aprile 1935).
- MENDEL (L.). — Kolloidstabilität des serum und infek. — (Jahrbuch. f. Kinderheilk, 1924, t. 106, p. 15).
- MEDYNSKI et OLIVIERO. — Action de l'acide trichloracétique sur le sérum humain et le sérum d'animaux. — (Bull. Société de Pathologie comparée, 21 juillet 1923, n. 233, p. 495).
- MONALDI. — Sulle caratteristiche biologiche della tubercolosi polmonare: il comportamento delle proteine plasmatiche. — (Ann. dell'Istituto Forlanini, anno 19, n. 2).
- MOREIRA (M. Da). — Sur l'indice réfractométrique du sérum sanguin pendant la puérpéralité. — (C. R. Société de Biologie, 26 novembre 1926, t. 96, p. 1301).
- NEUHAUSEN (B. S.) and RTOCH (D. M.). — The refractometric determination of serum proteins. — (J. Biol. Chem., 1923, t. 55, p. 353-356).
- NIZZA (M.). — Labilità colloidale dei sieri di donne gravide, puerpere e di neonati. — (Ann. Ostetr. 1930, t. 52, p. 479-491).
- OBREGIA (A.), DIMOLESCO et BADENSKI. — Sur la réfractométrie du sérum sanguin dans l'alcoolisme aigu chez l'homme. — (C. R. Société de Biologie, 1930, t. 105, p. 919).

- OLKERS (H. A.) und OHNESORGE (G.). — Eiweiszehalt und Kolloid-osmotischer Druck in serum von Fieberkranken. — (Z. ges. exper. Med., 1931, t. 78, p. 156-163).
- OLIVETTI e BOBBIO. — La proteinemia nella disfunzione tiroidea. — (Minerva Medica, 2. 439, ottobre 1935).
- OLIVETTI e VALLE. — Comportamento dei proteidi serici nella patologia della gravidanza e del puerperio. — (Minerva Medica I. 777, giugno 1935).
- OLIVIER e SLOBERG. — Etude des protéines du sérum au cours de la tuberculose pulmonaire. — (Revue de la tbc. 12. 5, janvier 1931).
- OPPENHEIMER (S.) und REISS (E.). — Untersuchungen der Blutkonzentration bei Scharlach mit besonderer Berücksichtigung der Nephritis. — (Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1909, t. 96, p. 5).
- OUTEIRINO LUMEZ, LOPEZ, ALVAREZ. — Estudio de los trastornos del equilibrio proteínico del plasma en la tuberculosi pulmonar isu valor pronostico. — (Arch. e med. cir. y Especialidad 36. 1209, ottobre 1933).
- PATEIN (G.). — Contribution à l'étude des matières albuminoïdes du sérum sanguin. — (Répertoire de Pharmacie, 1906, t. 18, 3<sup>e</sup> serie, p. 339).
- PELLEGRINI GIUSEPPE. — Contributo allo studio del diabete insipido. — (Clin. Med. Italiana, ottobre 1931, n. 10).
- PENNETTI. — Le alterazioni proteiche del siero di sangue in corso di affezioni epatiche. — Riforma Medica 51. 859, giugno 1935).
- PETSCHACHER. — Die Chemie der Plasmaeiweisskörper — (Folia Kaemat. 40. 305, marzo 1930).
- PETSCHACHER (L.). — Die Kolloidstabilität des Blutserums und ihre Bedeutung für die innere Medizin. — (Wien. Klin. Woch., 1924, t. 37, p. 1234).
- PETSCHACHER (L.). — Die Serum-eiweisskörper beim Tuberkulose und deren Beziehungen zur Viscosität des Blutserum und zur Blutkörperchengesamtheit. — (Zeitschr. f. d. ges. exp. med., 1923, t. 36, p. 22).
- PHYLIPPSON. — La teoria di Galeotti sulle globuline applicata agli studi sulle globuline del sangue. — (Riv. di pat. sperimentale 2. 60, febbraio 1927).
- PIETTRE et VILA. — Séparation des protéines du sérum. — (Bull. Soc. ch. biol., 1921, t. 3. p. 483).
- PIETTRE (M.). — Sur quelques propriétés de la sérumalbumine. — (C. R. Académie des Sciences, 1929, t. 188, p. 463).
- PIETTRE. — Biochimie des proteines. — Paris 1937.
- PIOTROWSKI (G.). — Variations spontanées de l'index réfractométrique du sérum. Contribution à l'étude des ferments de défense par les méthodes optiques. — (Rev. gen. d'Ophtal., 1926, t. 40, p. 101).
- PORGES (O.) und SPIRO (K.). — Die globuline des Blutserum. — (Hofmeister Beiträge, 1903, t. 3, p. 277).
- PUXEDDU (E.). — L'indice refrattometrico del siero di sangue durante il periodo mestruale.
- RAY. — The globulin contents of the serum in Kala-Azar. — (The Indian medical Gazette, 1924, t. 59, p. 387).
- REISS (E.). — Eine neue methode der quantitativen Eiweissbestimmung. — (Arch. f. expt. Path. u. Pharmak, 1903, p. 18).
- REISS (E.). — Der Brechungskoeffizient der Eiweisskörper des Blutserums. — (Beitrage Z. chemischen Physiologie, 1903, t. 4, p. 150-154).
- REINER (L.). — Zur Kenntnis des Serumglobulins. — (Biochem. Zeitschr., 1927, t. 191, p. 158).
- ROHRER (F.). — Refraktometrische und Viskosimetrische Untersuchungen am Blutserum. — (Schweiz. med. Wochenschr., 1922, t. 52, p. 555, p. 780).
- ROHRER (F.). — Die Bestimmung von Albumin und Globulin. — (Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1916, t. 121, p. 221).
- ROFFO (A. H.). — La refractometria en el cancer. — (Bol. de Inst. de Med. Exp., 1924, t. 1, p. 93-97).

- ROFFO (A. H.). — Sobre una propiedad refractometria del suero de canceros; su valor diagnostico. — (Bol. del Inst. de Med. Exp., 1925, t. 1, p. 68-82).
- SANDELOWSKY (J.). — Blutkonzentration bei Pneumonie. — (Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1909, t. 46, p. 445).
- SAMSON (K.). — Ein Beitrag zur Kenntniss der Serumglobuline des Menschen. — (Zeitschr. f. Immunität, 1924, t. 41, p. 311).
- SATO. — Ueber serum protein bei Lungentuberkulose. — (Tokoku J. Exper. Med. 22, 116, ottobre 1933).
- SAUSKU. — Some investigations on question of origin of plasma proteins; action of various tissues on serum proteins. — (J. Biochem. 11, 47, luglio 1929).
- SEGALE (M.). — Sur quelques valeurs physico-chimiques du sérum du sang. — (Arch. ital. de Biologie, 1907, t. 47, p. 373-379).
- SEGALE (M.). — Recherches sur quelques propriétés physico-chimiques du sérum du sang dans diverses lésions expérimentales. — (Archives italiennes de Biologie, 1907, t. 47, p. 379).
- SENG (W.). — Ueber die qualitativen und quantitativen Verhältnisse der Eiweiskörper in Diphtherie serum. — (Zeitschr. für Hyg. und Infektionskr., 1899, t. 31, p. 513).
- SHAW (B. H.). — Surface tension of serum in general paralysis. — (Brit. med. Journ., 1931, t. 1, p. 623).
- SIMON (I.). — Ricerche sulla coagulazione delle albumine. I. Variazioni fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool.
- SIMON (I.). — Ricerche sulla coagulazione delle albumine. VII. Variazione fisico-chimiche del siero per aggiunta di sali di metalli pesanti. — (Archivio di Fisiologia, 1910, t. 8, p. 361).
- SIMON (I.). — Ricerche sulla coagulazione delle albumine. V. Variazione fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool allilico. — (Archivio di Fisiologia, 1908, t. 5, p. 477).
- SIMON (I.). — Ricerche sulla coagulazione delle albumine. IV. Variazioni fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool propilico. — (Archivio di Fisiologia, 1908, t. 5, p. 470).
- SIMON (I.). — Ricerche sulla coagulazione delle albumine. III. Variazione fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool metilico. — (Archivio di Fisiologia, 1908, t. 5, p. 402).
- SIMON (I.). — Ricerche sulla coagulazione delle albumine. II. Variazione fisico-chimiche del siero per aggiunta di acetone. — (Archivio di Fisiologia, 1908, t. 5, p. 394).
- SIGON. — (Clin. Med. Italiana, agosto 1934).
- SORENSEN (S. P. L.). — The solubility of proteins. — (The Journ. of the American Chemical Society, 1925, t. 47, p. 457).
- SOMOGYI. — Specific und das vegetative Nervensystem die Colloid chemischen Grundlagen der vegetativen Reaktion. Die Bedeutung der Linksverschiebung des Bluteiweissbildes bei der Tuberkulose. — (Beitr. z. Klin. d. Tubrk. 66, 163, 1927).
- SOULIER (A.). — Transformations des albumines des sérum. — (Assoc. française Avancement des Sciences, 1931, 55<sup>e</sup> session, Nancy, p. 448).
- STARLINGER. — Ueber die Methodik der quantitativen Bestimmung des Fibrinogens. — (Bioch. Zeits., 1923, t. 140, p. 203-229).
- STRAUSS und CHAJES. — Refractometrische Eiweissbestimmungen an menschlichen. Blutserum und ihre Klinische Bedeutung. — (Zeitschr. f. Klin. med., 1904, t. 52, p. 536).
- STARKE (K. W.). — Beitrage zur Kenntniss der Serum- und Eialbumine. — (Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, 1881, t. 11, p. 17).
- SVEHLA e SATZ. — Precipitation of fractions of blood proteins. — (Časop. Lék. Česk. 66, 216, 1927).
- TENCONI (A.). — L'indice refrattometrico del siero di sangue nell'età infantile. — (Clin. pediatr., 1924, t. 6, p. 28).
- TINOZZI (F. P.). — Refraktometrische Untersuchungen von Blutserum besonders bei kranken mit Lösartigen Geschwülsten. — (Zeitschr. f. Krebsforsch., 1928, t. 26, p. 251).

- TSUKA. — Ueber den klinischen Wert der kolloidabilität reaktion bei kinder Tuberkulose. — (Orient. J. Dis. Infants. 8, 5, Iglio 1930).
- TOTH (A.). — Eine quantitative Mikromethode zur Frantionierung der Serum-eiweiskörper durch Elektrodialyse. — (Biochem. Zeitschr., 1927, t. 189, p. 270-293).
- TRIA (P.). — Proprietà chimico-fisiche del sangue durante la inanizione. — (Archivio di farmacologia sperimentale, 1909, t. 8, p. 359).
- TSAMBOULOS. — Les taux albumineux dans la tuberculose pulmonaire. — (Presse Medic. 38. 1807, dicembre 1930).
- TUFFIER et MAUTÈ. — Indice de réfraction du sérum sanguin dans les affections chirurgicales. — (Tribune Médicale, 30 septembre 1905, p. 613).
- VALLEGO DE SIMON. — Le cantidad total de proteinas del plasma sanguineo en la tuberculosis pulmonair. — (Progresos de la clin. 38. 19, gennaio 1930).
- VAN SLYKE. — Gasometric micro-kjldahl determination of nitrogen. — (J. Biolog. Chem. 71. 235, gennaio 1927).
- VERNES (A.), BRICQ (R.) et GAGER (A.). — Précipitation du sérum humain normal ou pathologique par divers réactifs. — (Travaux et publications de l'Institut prophylactique, 1926, fasc. 4, p. 29).
- VERNET (E. B.). — The osmotic pressure of the proteins of human serum and plasma. — (The Journ. of Physiol., 1926, t. 61, p. 319-328).
- VIDAL. — Sur le taux de fibrinogéné, de l'albumine et de la globuline dans le plasma du cobaye. — (Compt. rend. soc. de Biol. 102. 214, ottobre 1920).
- VILA e ANCELLE. — Différenciation des protéines du sérum sanguin. — (Comp. Rend. Acad. des Sciences. 185. 1164, novembre 1927).
- VLES (F.) et COULON (A. de). — Sur les propriétés physico-chimiques de certains constituants du sérum. — (C. R. Académie des Sciences, 125, t. 181, p. 1189).
- VOGE (C. I. B.). — The colloidal properties of the serum. — (Biochemical Journal, 1929, t. 23, p. 1137-1146).
- JOLTRAIN. — Les modifications du sang au cours des chocs. — (Le sang, 1030, n. 6, p. 731).
- JONES. — Plasma protein, red-cell sedimentation and serum liability of blood in tuberculosis. — (Am. Rev. Tuberc. 23. 325, maggio 1931).
- WEGIERKÖ. — L'instabilité colloïdale du plasma des individus atteints des tumeur malignes. — (Neoplasmes 5. 344, novembre 1926).
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD, BERNARD et JOLTRAIN. — Modifications de l'indice réfractométrique des sérum au cours des crises hémoclasiques. — (C. R. Société de Biologie, 4 juillet 1914, p. 280).
- WRIGHT (A. E.). — A note upon the relations between plasma and serum. — (The Journ. of pathology and bacteriology, 1892-93, t. 1, p. 120).

~~325385~~

53635









