



*All' illustre prof. V. Accot.
Anno 1915*

FOLIA MEDICA

PERIODICO TRIMENSILE
DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA

*con preghiera di pubblicare
le recensioni*

Min. B. 17.91

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Napoli
diretto dal Prof. A. CARDARELLI.

Alterazioni chimiche della bile nelle intossicazioni del fegato, e loro importanza nella patogenesi della calcolosi biliare

Ricerche del Prof. **L. d'Amato.**

(Aunto e Libero Docente di Clinica e Patologia Medica).



(Estratto dal n. 18, 1915)

Pei Tipi di Nicola Jovene e C.

*Alterazioni chimiche della bile nelle intossicazioni del fegato,
e loro importanza nella patogenesi della calcolosi biliare*

Ricerche del Prof. **L. d'Amato.**

(Aiuto e Libero Docente di Clinica e Patologia Medica).

Lo studio delle alterazioni chimiche della bile in condizioni patologiche, meno pochissimi e incompleti contributi, si può dire che sia quasi tutto ancora da iniziare. Eppure non è difficile intravedere la grande importanza che questo studio potrebbe avere specialmente per la patologia del fegato e per quella degli organi digerenti.

Parecchi Autori, tedeschi e francesi, come *Pouchet, Thénard, Létiénne, Tissier, Leemann, Frerichs* ed altri hanno trovato qualche volta presente nella bile cadaverica l'albumina coagulabile; e *Brauer* potè provocarne la comparsa nella bile dei cani sottoposti a trattamento con alcool.

Geza Királyfi, della Clinica di *v. Koranji*, volle studiare la questione sull'uomo vivente, e pensò di procurarsi la bile col metodo di *Boldyreff*. Egli rivolse le sue indagini in modo speciale alla diagnosi della colecistite, perchè pensò che mentre l'albumina non si trova affatto nella bile normale, vi deve apparire nei processi infiammatori delle vie biliari. Or bene i risultati ottenuti, secondo il *Királyfi*, furono concludenti: in tutti i casi di colecistite la bile conteneva dell'albumina, che si poteva mettere in evidenza mercè la reazione dell'acido solfosalicilico, mentre non se ne trovava in condizioni normali.

Ecco tutto quello che era noto sull'argomento; cioè poche e incomplete cognizioni; e neanche rigorosamente scientifiche.

Valeva la pena di studiare a fondo e con metodi più perfetti la questione così interessante.

Poichè il metodo di *Boldyreff* permette di ottenere la bile dall'uomo vivente, volli vedere se veramente può essere utilizzato per la pratica clinica e per ricerche più minute.

Senza riferire qui i dettagli delle mie indagini, di cui renderò conto



Man
O
22.24

in un'altra pubblicazione, dirò soltanto che il metodo suddetto non mi risultò per nulla adatto agli scopi che mi proponevo di raggiungere, e per tale ragione lo misi definitivamente da parte.

Bisognava quindi affrontare il problema direttamente sugli animali.

E' noto che nella bile di animali sani si trova una certa quantità di sostanze albuminoidi (nucleoproteide biliare). Si trattava allora di dosare la quantità di questi albuminoidi in condizioni normali e in condizioni patologiche; e a tale scopo mi servii del metodo di *Hoppe-Seyler* modificato dall'*Hammarsten*.

In condizioni normali, nella bile vescicolare del cane, secondo *Hoppe-Seyler*, si trova dal 2,45 al 4,5 ‰ di mucina. *Daniel Brunet* e *Rolland* nella bile umana (in 49 esami) avrebbero trovato in media da gr. 1,15 a 2,25 ‰ di nucleoproteide.

Von Zeinek nella bile vescicolare umana avrebbe trovato il 2,08 ‰ di mucina. *Hoppe-Seyler* trovò grandi differenze nella bile secreta di fresco: nel cane la quantità di nucleoproteide oscillava da gr. 0,53 a gr. 1,70 ‰ di mucina.

Vollì vedere preliminarmente che quantità di nucleoproteide biliare fosse contenuta nella bile di cani normali, presa in un periodo determinato della digestione, e cioè 4-5 ore dopo un pasto fatto a prevalenza di idrati di carbonio (pane, pasta). I cani venivano uccisi in questo periodo, rapidamente veniva raccolta la bile vescicolare, mediante aspirazione dalla vescichetta, e dopo centrifugazione, la parte limpida veniva sottoposta ad esame. Si ricorreva all'aspirazione e non all'incisione della vescichetta, per impedire che delle sostanze albuminoidi estranee si fossero potute mescolare alla bile.

L'indagine fu fatta in tre cani; e vennero trovati rispettivamente i seguenti valori di nucleoproteide: gr. 1 ‰, gr. 0,7 ‰, gr. 1,47 ‰; dunque in media 1,05 ‰.

In questa prima serie di ricerche non vollì raccogliere la bile da una fistola biliare precedentemente fatta, perchè è noto che la sottrazione della bile dall'intestino altera sensibilmente la composizione chimica della bile stessa; ed io volevo invece accostarmi il più che era possibile alle condizioni che si realizzano nella patologia umana.

Io mi domandai: un fegato sottoposto ad intossicazioni croniche secerne una bile normale?

In una prima serie di ricerche, nelle quali la bile veniva raccolta direttamente dalla vescichetta biliare nel modo su indicato, per la scarsa

quantità della bile che si poteva ottenere in tal modo, non potei dosare che il solo nucleoproteide biliare.

I cani furono sottoposti all'azione di diversi veleni epatici: una miscela di alcool etilico ed amilico, l'acido acetico, l'acido butirrico, una brodo-cultura di b.coli.

Ecco ora dettagliatamente gli esperimenti fatti:

I. — Un cane ingerisce per 23 giorni una miscela di alcool etilico a 50° e di alcool amilico (da 10 a 20 c.c. del primo e da 1 a 4 cc. del secondo).

Fu ucciso e si trovarono nella vescichetta biliare 2 c.c. di bile, nella quale si trovò il 2 ‰ di nucleoproteide biliare.

II. — Un altro cane fu sottoposto per 18 giorni ad un trattamento con acido acetico diluito nell'acqua (dal 10 al 20 ‰). Riceve quantità giornalieri variabili da uno a 4 cc. L'animale in genere tollerava molto male l'acido acetico, perchè si mostrava abbattuto. Fu ucciso e si trovò nella bile l'8 ‰ di nucleoproteide biliare.

III. — Ad un altro cane fu somministrato dell'acido butirrico di Merk in dose quotidiana da 50 a 120 gocce, diluite nell'acqua. Fu ucciso dopo 12 giorni e si trovò nella bile l'11,66 ‰ di nucleoproteide.

IV. — Infine un quarto cane fu sottoposto ad iniezioni sottocutanee di brodocultura di b.coli (da 5 a 10 c.c. alla volta).

Fu ucciso dopo 9 giorni. La bile conteneva il 2,75 ‰ di nucleoproteide.

Da queste ricerche si può dedurre che tutte le sostanze tossiche adoperate hanno prodotto un aumento più o meno considerevole del nucleoproteide biliare. Da una quantità di nucleoproteide oscillante in condizioni normali intorno all'1 ‰, siamo arrivati fino all'11,66 ‰ nel cane trattato coll'acido butirrico. L'azione più intensa l'hanno esercitata l'acido butirrico e l'acido acetico.

Per ricerche più complesse, nelle quali occorre maggiori quantità di bile, doveti rinunciare al procedimento riferito più su, e bisognò ricorrere al metodo classico della fistola biliare.

Dei cani robusti furono operati di fistola biliare dall'egregio collega prof. *Pasanise*, dell'Istituto di Medicina operatoria; e mi è grato manifestargli

tutta la mia gratitudine per la insuperabile perizia con la quale operò gli animali.

I cani così operati vennero adibiti per ricerche solo alcuni mesi dopo l'operazione, quando tutti i fatti reattivi infiammatori della vescichetta erano spariti o per lo meno grandemente attenuati.

Per raccogliere la bile, i cani venivano messi in un apparecchio speciale e vi rimanevano mantenuti nella posizione più comoda che era possibile.

Non riuscì di farveli stare per tutte le 24 ore, poichè dopo un certo numero di ore, gli animali entravano in una fase di agitazione furiosa e bisognava metterli in libertà. Fu per tale ragione che pensai di raccogliere la bile per circa 5 ore dopo il pasto principale e per circa 4 ore la mattina a digiuno; dopo mescolavo i due campioni di bile e li adibivo per le opportune analisi. A digiuno si ricavava una scarsissima quantità di bile (appena pochi centimetri cubi); molto di più se ne ricavava invece dopo i pasti.

In questi esperimenti furono ricercati non soltanto il nucleoproteide biliare, ma anche i sali biliari e la colesterina sia libera che combinata.

Per la ricerca del nucleoproteide veniva adoperato il solito metodo di *Hoppe-Seyler* modificato dall'*Hammarsten*, per i sali biliari l'istesso metodo adoperato da *Exner* ed *Heyrowski*, per la colesterina il metodo classico di *Windaus*.

I cani vennero tenuti ad un'alimentazione costante, fatta di pane e di pasta.

Per intossicare il fegato ricorsi alle stesse sostanze impiegate negli esperimenti precedenti.

L'intossicazione nel primo cane si è ottenuta in principio coll'acido butirrico: trenta gocce al giorno per sette giorni. Dopo ricorsi ad una miscela di alcool etilico ed amilico, preparata così: prendevo dell'alcool etilico a 60° e vi aggiungevo il 20% di alcool amilico. Di tale miscela somministravo 20 c.c. al giorno.

Il 2.º cane è stato trattato con iniezioni ipodermiche di cultura in brodo di b.coli di 24 ore, e s'iniettavano 4 c.c. ogni due giorni.

I risultati si leggono nelle seguenti tabelle:

TABELLA I.

| D A T E | Quantità di bile | Nucleo proteide biliare | | Sali biliari | | C O L E S T E R I N A | | | | | | Osservazioni | |
|------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|--|
| | | valore assoluto | percent. | valore assoluto | percent. | Colester. libera | | Colester. combinata | | Colester. totale | | | |
| | | | | | | valore assoluto | percent. | valore assoluto | percent. | valore assoluto | percent. | | |
| | cc. | grammi | | grammi | | grammi | | grammi | | grammi | | | |
| 8 4 | 30 | 0,048 | 1,60 ^{0,100} | 0,357 | 11,90 ^{0,100} | 0,0035 | 0,1166 ^{0,100} | 0,0025 | 0,0833 ^{0,100} | 0,006 | 0,1996 ^{0,100} | Prima della intossicazione, alimentazione prevalente idrocarbon. | |
| 12 4 | 35 | 0,049 | 1,40 » | 0,455 | 13 » | 0,005 | 0,1428 » | 0,003 | 0,0857 » | 0,008 | 0,2285 » | | |
| Medie | | 0,0485 | 1,50 » | 0,406 | 12,45 » | 0,00425 | 0,1297 » | 0,00275 | 0,0840 » | 0,007 | 0,2137 » | | |
| Dal 15 al 27 4 | 30 | 0,040 | 1,40 » | 0,348 | 11,60 » | 0,004 | 0,133 » | 0,0025 | 0,083 » | 0,0065 | 0,216 » | Traffamen con acido butirr. | |
| 7 5 | 25 | 0,075 | 3 » | 0,225 | 9 » | 0,003 | 0,12 » | 0,002 | 0,081 » | 0,005 | 0,201 » | | |
| 15 5 | 40 | 0,160 | 4 » | 0,320 | 8 » | 0,004 | 0,10 » | 0,003 | 0,075 » | 0,007 | 0,175 » | Trattamento con una miscela di alcool etilico ed alcool amilico | |
| 24 5 | 35 | 0,168 | 4,80 » | 0,262 | 7,50 » | 0,003 | 0,09 » | 0,0025 | 0,071 » | 0,0052 | 0,161 » | | |
| 30 5 | 40 | 0,20 | 5 » | 0,28 | 7 » | 0,0035 | 0,08 » | 0,0025 | 0,062 » | 0,006 | 0,142 » | | |

TABELLA II.

| D A T E | Quantità di bile | C O L E S T E R I N A | | | | | | | | | | Osservazioni | |
|----------------|------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------|--|
| | | Nucleo proteide biliare | | Sali biliari | | Colester. libera | | Colester. combinata | | Colester. totale | | | |
| | | valore assoluto | valore percent. | valore assoluto | valore percent. | valore assoluto | valore percent. | valore assoluto | valore percent. | valore assoluto | valore percent. | | |
| | cc. | grammi | | grammi | | grammi | | grammi | | grammi | | grammi | |
| 4 1 5 | 25 | 0,041 | 1,640 ^{0,100} | 0,403 | 16,12 ^{0,100} | 0,003 | 0,12 ^{0,100} | 0,002 | 0,08 ^{0,100} | 0,005 | 0,20 ^{0,100} | | |
| 10 1 5 | 32 | 0,044 | 1,37 » | 0,394 | 12,31 » | 0,004 | 0,125 » | 0,002 | 0,0625 » | 0,006 | 0,1775 » | | |
| Medie | | 0,0435 | 1,50 » | 0,398 | 14,21 » | 0,0035 | 0,1225 » | 0,002 | 0,0713 » | 0,0055 | 0,1938 » | | |
| Dal 2 al 7 1 6 | 30 | 0,054 | 1,80 » | 0,348 | 11,60 » | 0,003 | 0,10 » | 0,0025 | 0,083 » | 0,0055 | 0,183 » | | |
| 15 1 6 | 25 | 0,057 | 2,30 » | 0,225 | 10 » | 0,002 | 0,08 » | 0,002 | 0,08 » | 0,004 | 0,16 » | | |
| 22 1 6 | 40 | 0,160 | 4 » | 0,32 | 8 » | 0,003 | 0,075 » | 0,0025 | 0,0625 » | 0,0055 | 0,1375 » | | |
| Medie | | 0,090 | 2,7 » | 0,297 | 9,86 » | 0,0026 | 0,085 » | 0,0023 | 0,075 » | 0,0049 | 0,160 » | | |

Prima dall'infossiaz. All'valentemente idrocarbonata

Iniezioni ipodermiche di broccultura di b. coli.

Da queste tabelle risulta in modo evidente che, sotto l'azione di alcune sostanze, le quali notoriamente esercitano un'azione tossica sul fegato, si hanno perturbamenti notevoli nella eliminazione del nucleoproteide biliare, dei sali biliari e della colesterina.

Il nucleoproteide è cresciuto in modo sensibilissimo: da una media di gr. 1,5⁰/₁₀₀ siamo arrivati fino al 5⁰/₁₀₀!

Tali risultati confermano pienamente quelli ottenuti nella prima serie di ricerche.

Viceversa sono diminuiti in modo notevolissimo i sali biliari: dalla media normale di gr. 12⁰/₁₀₀ sono scesi progressivamente fino al 7⁰/₁₀₀; sono diminuiti cioè quasi della metà. Nè si tratta di valori fittizi, poichè tale proporzione si mantiene press' a poco anche quando si guardi ai valori assoluti dei sali biliari eliminati.

Meno evidente è il modo di comportarsi della colesterina. Se si volesse tener conto dei valori percentuali, si dovrebbe dire che anch' essa è lievemente diminuita (specialmente la colesterina libera): infatti da gr. 0,13⁰/₁₀₀ si scende progressivamente fino a gr. 0,09⁰/₁₀₀.

Se si guarda poi ai valori assoluti, tale diminuzione apparisce assai meno pronunziata, ma sempre apprezzabile, specialmente nel primo cane.

Infatti da una eliminazione media di colesterina libera di gr. 0,0042 siamo scesi a gr. 0,0035, ed anche l'eliminazione della colesterina combinata è scesa da gr. 0,0027 a gr. 0,0022; sicchè la colesterina totale che ascendeva in media a gr. 0,007 scese a gr. 0,0059.

Anche meno pronunziata, ma sempre apprezzabile risultò la diminuzione nel 2° cane intossicato con cultura di *b. coli*; ma anche la diminuzione riguardava a preferenza la colesterina libera: infatti da una media di colesterina libera di gr. 0,0035 si scese a gr. 0,0026.

Possiamo dunque ritenere che alcune intossicazioni del fegato turbano la composizione chimica della bile, nel senso che mentre fanno aumentare di molto il contenuto di nucleoproteide biliare, dall'altra fanno diminuire in modo notevolissimo i sali biliari ed in modo appena apprezzabile la colesterina (sopra tutto quella libera).

Come intendere questi risultati?

Perchè le intossicazioni del fegato fanno aumentare il nucleoproteide biliare? Io non ho istituito speciali ricerche al riguardo, ma si può supporre che tale aumento dipenda o da irritazione delle vie biliari o dalla necrosi delle cellule epatiche provocata dall' azione delle sostanze tossiche somministrate.

Secondo le ricerche di *Paykull*, il nucleoproteide biliare deriverebbe dallo sfaldamento degli epiteli canalicolari; ed allora la prima idea che sorge per spiegare l'aumento del nucleoproteide, è che lo sfaldamento sia cresciuto sotto l'azione dei tossici somministrati. Ma se si tiene presente che gli epiteli biliari sono ricchi di colesterina, e che, se non è esatta la dottrina di *Naunyn* che tutta la colesterina biliare deriva da essi, è indiscutibile che gli epiteli possono però essere una sorgente di colesterina, si dovrebbe attendersi anche un aumento di questa sostanza nella bile, se davvero vi fosse un aumentato sfaldamento di questi epiteli. Ora le mie ricerche dimostrano che la colesterina non è punto aumentata ed anzi è alquanto diminuita: è quindi assai poco probabile che vi sia un maggiore sfaldamento degli epiteli canalicolari.

Dall'altro canto è ammesso da gran numero di osservatori, come *Strauss* e *Blocq*, *Afanassiew*, *Rovighi*, *Boix*, *d' Amato* e molti altri, che tutte le sostanze tossiche da me adoperate producono necrosi più o meno diffuse delle cellule epatiche. Molto nucleoproteide della trama cellulare del fegato viene messo in libertà, ed è possibile che venga eliminato per le vie biliari.

Molto più facile è la spiegazione dell'altro fatto interessante, cioè la diminuzione dei sali biliari. È noto che in condizioni fisiologiche questi non esistono nel sangue. Essi vengono formati esclusivamente dalle cellule epatiche; ed è facile intendere come le cellule epatiche intossicate e in parte necrotizzate, funzionando di meno, fabbrichino una minore quantità di sali biliari.

Non è facile invece rendersi conto della diminuzione, quantunque assai lieve, della colesterina libera e di quella combinata. Qui urtiamo di fronte alla questione ancora così controversa del luogo di formazione della colesterina e delle sue vie di eliminazione.

Se si tiene presente che nel fegato intossicato accade distruzione delle cellule e quindi si hanno dei processi disintegrativi cellulari, i quali, secondo il *Klemperer*, metterebbero in libertà la colesterina della trama cellulare, noi ci saremmo dovuto aspettare un aumento della colesterina biliare e non una diminuzione.

Ma tale diminuzione si spiegherebbe invece benissimo con le ricerche di *Reicher* e di altri, i quali pensano che il fegato sia un organo formatore della colesterina, la quale verrebbe fabbricata a spese del grasso o delle sostanze proteiche.

I fatti da me osservati non mi pare che si accordino troppo bene con

l'ipotesi così strenuamente difesa da alcuni in questi ultimi anni, e specialmente da *Grigaut*, che cioè, date le affinità chimiche tra colesterina ed acido colalico, per la formola, per le reazioni e per i prodotti di sdoppiamento, è molto probabile che la colesterina introdotta nel nostro organismo si trasformi nel fegato, in buona parte, in acido colalico e quindi in sali biliari.

Se le cose andassero così semplicemente, noi avremmo dovuto osservare nella bile dei cani intossicati gli effetti di una minore attività del fegato nel trasformare la colesterina in acido colalico, cioè un aumento della colesterina ed una diminuzione dei sali biliari; invece abbiamo visto che la colesterina, lungi dall'aumentare, è perfino diminuita.

Non è facile, dunque, nello stato attuale delle nostre conoscenze sulla biochimica della colesterina, dare una spiegazione sicura del fatto da me osservato. Ciò non di meno, il fatto resta e non mi sembra privo d'importanza.

Ora a nessuno può sfuggire l'importanza che queste ricerche hanno per la patogenesi della calcolosi biliare.

Nella relazione fatta nel 1913 su questo argomento in seno alla Società di Medicina interna, io enunciai l'opinione che le intossicazioni croniche del fegato siano da riguardare come momenti etiologici predisponenti alla calcolosi biliare. Suffragavo tale opinione coi primi risultati delle mie ricerche, le quali dimostravano già che le intossicazioni del fegato fanno aumentare in modo considerevolissimo la quantità del nucleoproteide biliare. Le attuali ricerche ribadiscono ancor più la opinione espressa l'anno scorso.

L'aumento del nucleoproteide biliare nella bile è da riguardare come condizione favorevole alla precipitazione della colesterina. Gli studi di *Porges* e *Neubauer*, di *Schade*, di *Lichtwitz* ed i miei stessi dimostrano in modo irrefutabile l'importanza che hanno le sostanze albuminoidi nel far precipitare la colesterina. È evidente dunque che tutte le condizioni morbose che fanno aumentare le sostanze albuminoidi nella bile, debbono essere considerate come propizie alla formazione dei calcoli.

Si aggiunga ora a questa condizione favorevole, già così importante, l'altra non meno importante della diminuzione dei sali biliari da me dimostrata. Tutti gli Autori concordemente considerano i sali biliari come i principali solventi della colesterina. Le ricerche di *Exner* ed *Heyrowski* e quelle mie dimostrano concordemente che le cause meglio note della calcolosi biliare, come le infezioni, agiscono soprattutto provocando una

forte diminuzione dei sali biliari; e le osservazioni di *Exner* ed *Heyrowski* attribuiscono ai sali biliari più che ai saponi ed ai grassi neutri il compito di mantenere sciolta la colesterina nella bile.

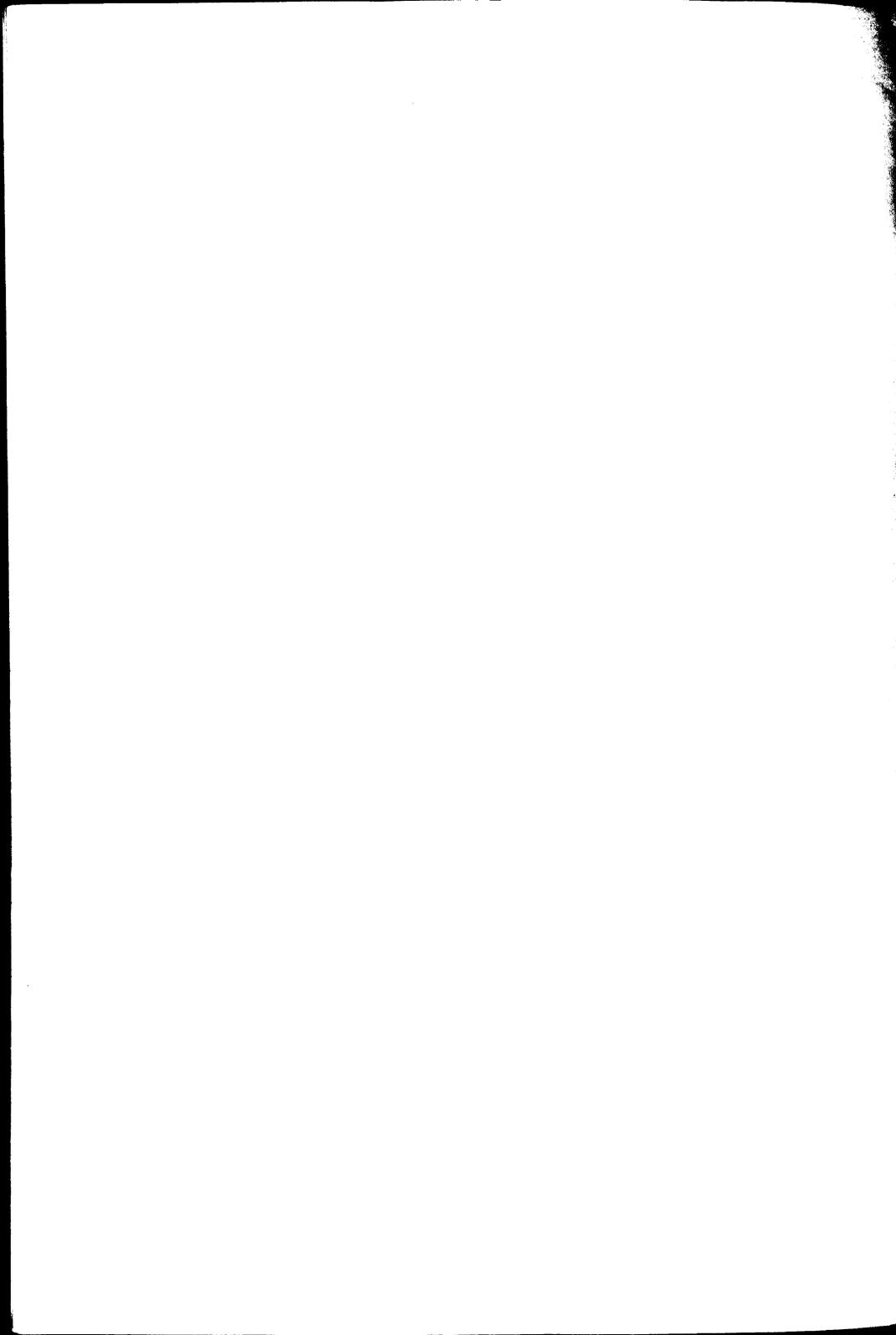
Ora è evidente che una diminuzione notevole dei sali biliari come quella osservata da me (che arriva fin quasi al 50 %) debba favorire moltissimo la precipitazione della colesterina, quando vi siano le altre condizioni opportune.

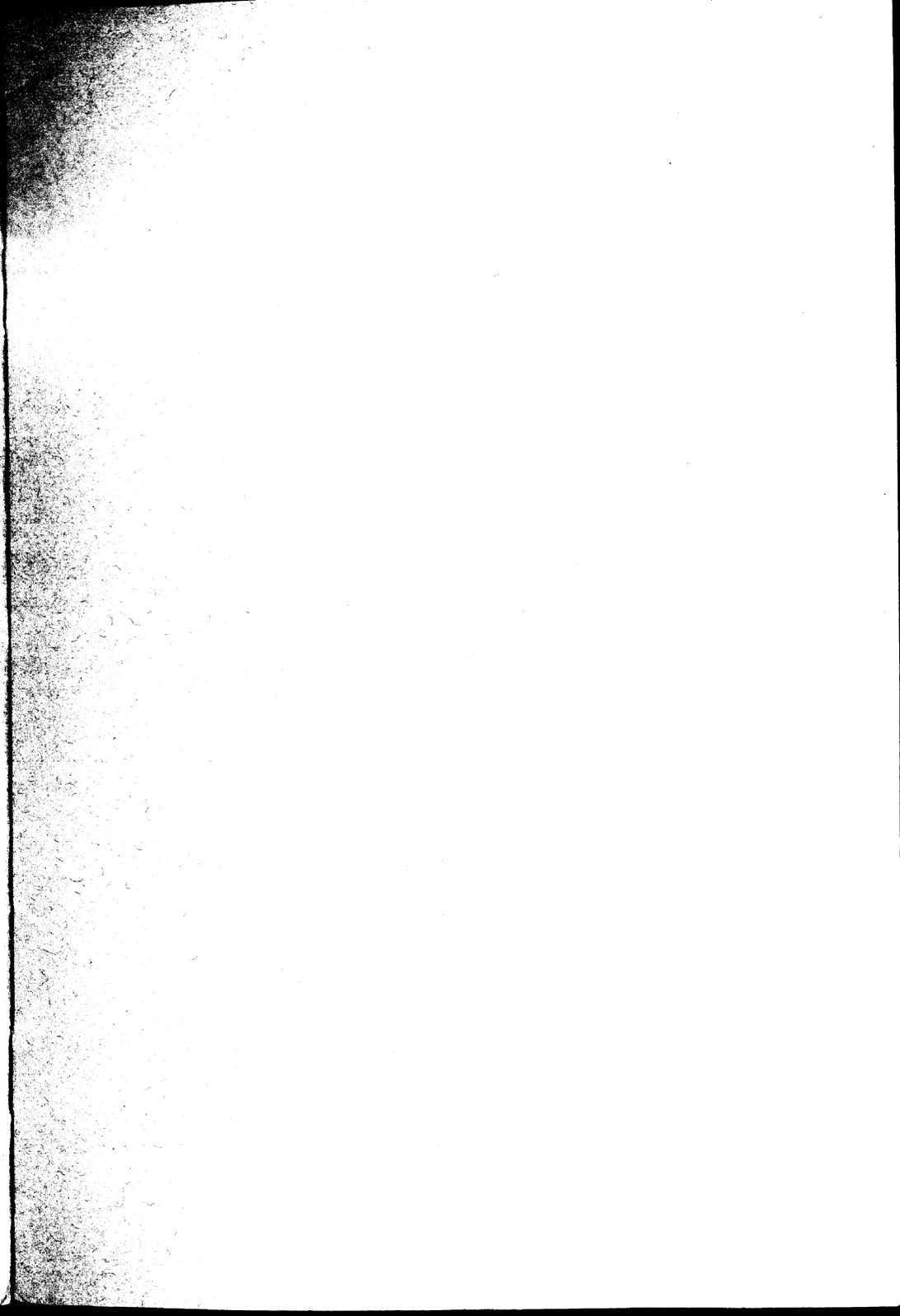
Le intossicazioni epatiche preparano dunque nella bile le condizioni chimiche più favorevoli alla precipitazione della colesterina.

Ecco la deduzione più importante che si trae dalle mie ricerche; ma, com'è facile intendere, non è l'unica. Se si tien presente l'alto compito funzionale che spetta ai sali biliari nel processo della digestione, non si potrà non pensare al profondo turbamento che accade in questa digestione tutte le volte che il fegato, sottoposto all'azione di una intossicazione cronica, secerne una bile povera di sali biliari. Varrebbe la pena di approfondire le ricerche in questo senso; ma per ora, attenendomi solo ai risultati delle mie ricerche, mi limito a concludere che la somministrazione di alcuni noti veleni epatici produce profonde alterazioni nella costituzione chimica della bile, in quanto che *fa aumentare in modo notevolissimo il nucleoproteide biliare (fino al quintuplo e anche più), mentre fa diminuire sensibilmente i sali biliari ed un poco anche la colesterina libera e quella combinata. Queste modificazioni chimiche della bile rappresentano delle condizioni opportune per la precipitazione della colesterina e quindi per la formazione dei calcoli biliari.*

LAVORI CITATI

- Brauer.* — Untersuch. über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd 40 — 1903.
- D'Amato.* — Ueber experim. vom Magendarikanal aus hervorgeruf. Veränder. der Leber und über die dabei gefund. Veränd. der übrig. Bauchorg. Virchow's Arch. Bd. 187 — 1907.
- D'Amato.* — La calcolosi epatica (patogenesi). Lavori del XXIII Congr. ital. di Medic. interna. Roma — 1914.
- D'Amato.* — Su alcune condizioni che favoriscono la precipitazione della colesterina biliare. Riforma medica, 1915.
- Exner u. Heyrowski,* Zur Pathogen. der Cholelith. Arch. f. Klin. Gbirurgie, 1908.
- Geza Kiralyfi.* — Die bakteriol. u. chemische Untersuch. der Galle in vivo; diagnost. Verfahr. in der Frühdiagn. des Typhus abdom. Wien. Klin. Woch. 1912.
- Grigaut.* — Le cycle de la cholestérinémie. Paris. 1913.
- Klemperer.* — Deutsch. Mediz. Woch. 1908.
- Lichtwitz.* — Experim. Untersuch. über die Bildung von Niederschlägen in der Galle. Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., 1907.
- Porges u. Neubauer.* Physik. chem. Unters. über das Lecithin u. Cholest. Biochem. Zeitsch. 1907.
- Reicher.* — Atti del 28.^o Congr. tedesco di Medic. interna del 1911. Rifer. in Münch. mediz. Woch. 1911.
- Schade.* — Beiträge zur Konkrementbildung. Münch. med. Woch. 1909.
- Daniel Brunet et Rolland.* — Contribution à l'étude de la bile vese. des bovidés. Soc. Biol. 1911.





FOLIA MEDICA

PERIODICO TRIMENSILE DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA

diretto da

E. DE RENZI e P. CASTELLINO

IN COLLABORAZIONE CON: Botti, Cioffi, Caporali, Cesa-Bianchi, Casiero, Covelli, Capaldo, Fittipaldi, Ferrannini A., Frugoni, Ferranini Luigi, Guglielmo, Galdi, Gatti, Gasbarrini, Gnudi, Hanau, Izar, Iavicoli, Jafolla, Lafranca, Lasagna, Lucibelli, Matozzi, Mareduzzo, Moreschi, Morelli, Negreiros-Rinaldi, Polito, Pizzini, Preti, Pirera, Pende, Palumbo, Reale, Sapegno, Sagone, Sasso, Scalingi, Splendore, Tandoia, Vitiello.

redatto da

A. Ferrata e U. Masucci

Gli autori riceveranno cinquanta estratti gratuiti, per un numero maggiore di copie pagheranno le sole spese.

*Inviare manoscritti, libri per recensioni, giornali di cambio ecc. alla Redazione,
Piazza Trinità Maggiore 13, Napoli.*

Abbonamento annuo **L. 10** per il Regno. Estero **L. 17**

Un numero separato **L. 1.**

Inviare cartolina-vaglia alla Ditta NICOLA JOVENE e c.

NAPOLI — *Piazza Trinità Maggiore, 13* — NAPOLI