



DOTT. GIOVANNI ANTONELLI

COLESTERINEMIA E RESISTENZA GLOBULARE

negli stati anemici

Estratto dal POLICLINICO, Volume XXI-M., 1914

mil.

B

b4

31



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

1914

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. GUIDO BACCHELLI



Colesterinemia e resistenza globulare negli stati anemici

per il dott. GIOVANNI ANTONELLI, aiuto
libero docente in Patologia speciale medica nella R. Università.

Il significato biologico della colesterina, come afferma il Grigaut, che allo studio di tale sostanza ha dedicato gran parte della sua attività scientifica, va acquistando sempre maggior rilievo, in quanto si riferisce alla sua azione antitossica ed antiemolitica. Lo stesso autore aggiunge che la colesterina, contribuendo in maniera preponderante alla costituzione del tessuto nervoso, probabilmente compie una funzione primordiale nella elaborazione dei fenomeni vitali. Non ammette che la genesi di questa sostanza sia esclusivamente o principalmente alimentare, ma che essa derivi, essendo dotata di così importanti proprietà biologiche, da alcuni organi che hanno la proprietà specifica di elaborarla. Insieme con lo Chauffard e con Guy Laroche egli ha atteso alla risoluzione di questo problema; i loro studi conducono a dimostrare che la principale sorgente della colesterina contenuta nel siero di sangue sia rappresentata dalle capsule surrenali, e per una parte non indifferente anche dal corpo luteo. L'importanza dell'alimentazione nella genesi della colesterina sarebbe soltanto accessoria.

Non intendo qui di discutere i differenti pareri sulla genesi, sullo stato chimico e sul destino biologico di questa sostanza, tanto più che le ricerche *in vitro* nonchè le osservazioni cliniche non mi sembrano sufficienti a dimostrare in modo assoluto l'importanza della colesterina, quale coefficiente bio-chimico essenziale nei fenomeni vitali, ma credo opportuno di soffermarmi un poco sulla pretesa funzione antiemolitica, che è stata oggetto di studio da parte di numerosi autori, ed il cui argomento ha maggiore attinenza con il contenuto delle mie ricerche personali.

Nel 1901 Ransom dimostrò che l'azione dissolvante della saponina sui corpuscoli rossi veniva impedita tanto dall'estratto etereo del siero di sangue quanto dalla colesterina emulsionata. Se a 20 cmc. di una soluzione di saponina al 0.1 % in soluzione fisiologica si aggiungeva 1 cmc. di soluzione eterea di colesterina e si lasciava la miscela per alcune ore a 36°, la saponina, dopo evaporazione dell'etere, si dimostrava affatto innocua sui corpuscoli rossi del cane. Questa azione neutralizzante della colesterina non era però costante nè di egual grado per tutte le specie di sangue; infatti i corpuscoli rossi di cavia, che sono più sensibili all'azione emolizzante della saponina, richiedevano una quantità più forte di colesterina, perchè l'emolisi fosse impedita. Se la miscela era fatta con quantità volumetricamente uguali di saponina e colesterina (s'intende, nelle diluizioni sopra accennate), dopo filtrata, poteva iniettarsi in una cavia senza provocare sintomi morbosi, anche quando la saponina vi era contenuta in quantità superiore alla dose mortale. Già prima di Ransom, il Phisalix aveva attribuito alla colesterina una influenza immunizzante contro il veleno di serpenti.

Il Ransom dimostrò anche, in base alle sue osservazioni, che la colesterina è di grande importanza nella struttura dei globuli rossi, tanto che la sottrazione di essa portava come conseguenza la fuoriuscita dell'emoglobina. Secondo questo autore la saponina sarebbe tossica per corpuscoli rossi, inquantochè aggredirebbe un costituente essenziale nella loro struttura, cioè la colesterina.

I rapporti fra la colesterina ed il veleno di cobra, la tossina tetanica, la saponina e la solanina furono oggetto di studio anche da parte di Abderhalden e Le Count (1906), i quali constatarono i più svariati gradi di emolisi, secondo le dosi dei singoli veleni e la quantità dei preparati di colesterina. L'azione protettiva che questa sostanza spiega sui processi emolitici *in vitro*, ispirò ad alcuni autori l'idea di somministrarla nella cura degli stati anemici. Fra questi autori va ricordato il Reicher (1908), il quale trovò in alcuni casi di anemia perniciosa trattati con soluzioni di colesterina, un aumento di tale sostanza nel siero di sangue ed una manifesta azione protettiva contro l'emolisi da saponina. Anche il Klemperer (1908) volle studiare la influenza terapeutica della colesterina sull'anemia perniciosa; egli asserì che non è necessario ammettere un legame specifico fra colesterina e veleno emolizzante, ma si può pensare che essa agisca quale sostanza anticatalitica.

Un notevole contributo a tale importante questione fu portato dagli studi di Iscovesco (1908), il quale dimostrò con numerose esperienze che la colesterina protegge i globuli rossi umani contro i sieri ed altri agenti emolitici. Inoltre questo autore studiò l'azione terapeutica della colesterina in svariate affezioni morbose, fra cui la porpora reumatica e la clorosi, ed in tutti i casi ottenne per lo meno miglioramenti notevoli.

Quanto agli itteri, egli affermò che la colesterina nell'ittero da ritenzione si accumula nel siero di sangue, ed a ciò probabilmente è dovuto

l'aumento della resistenza globulare che si osserva in tali casi, contrariamente a ciò che si verifica negli itteri di origine epatica, dove non c'è accumulo di colesterina e la resistenza globulare appare ora normale ora diminuita.

La cura delle anemie gravi con preparati di colesterina fu anche tentata da Simon (1909): di 6 casi così curati 5 morirono durante la cura, uno migliorò notevolmente, anche con la scomparsa degli eritroblasti nel reperto ematologico.

Il Fronty (1909), studiando la questione che concerne la proprietà antiemolitica della colesterina, si domandò se non esistessero rapporti fra la resistenza globulare ed il tasso della colesterinemia; del rimanente, tale quesito era già stato implicitamente formulato dall'Iscovesco. A questo proposito sono degne d'interesse alcune ricerche sperimentali compiute da Lortat-Jacob e Vitry (1909), i quali vollero ricercare l'influenza esercitata sulla resistenza globulare dalla colesterina, iniettata in soluzione oleosa sotto la cute del coniglio. Nella dose di 1-2 ctf. l'azione fu presso che nulla; infatti l'emolisi iniziale si ebbe nella soluzione cloruro-sodica al 0.50 % tanto prima quanto dopo l'iniezione di colesterina. Un lieve aumento temporaneo della resistenza globulare, per la durata di 6 ore, fu constatato in seguito alla iniezione di 2 cmc. della soluzione colesterinica; dopo questo breve periodo di tempo o con dosi minori non si constatò alcun effetto.

La proprietà antiemolitica della colesterina fu anche diligentemente studiata dal Meyerstein (1910), il quale confermò che l'emolisi da saponina viene in certo grado inibita, quando si aggiunge colesterina e la miscela viene riscaldata. Egli supponeva che non si trattasse di una combinazione chimica inattiva, ma che la colesterina deviasse la saponina dalla sua azione emolitica.

Il Novoa (1910) somministrò la colesterina in emulsione acquosa, in pillole ed in soluzione oleosa, e da ultimo anche per via sottocutanea, in 20 casi fra cui 6 di anemici, con buoni risultati.

Boidin e Flandin (1911) studiarono il potere antiemolitico dei sieri rispetto alla saponina nei suoi rapporti con il tasso della colesterinemia; essi constatarono che i sieri di sangue, normali quanto al loro contenuto in colesterina, esercitano già una influenza sospensiva sull'emolisi da saponina; tale inibizione è più forte nei sieri contenenti maggior quantità di colesterina. Le difficoltà tecniche nella ricerca consistono, secondo gli autori, nelle variazioni di resistenza delle differenti emazie.

Chauffard, Guy Laroche e Grigaut (1911), in base alle determinazioni della colesterina nel siero di sangue, dosata nell'estratto etero di Soxhlet, constatarono che in 2 casi di ittero congenito ed in un altro di ittero emolitico acquisito le cifre del contenuto del siero in colesterina si discostavano poco dalla norma; dunque l'ipercolesterinemia, che secondo le loro ricerche si verifica negli itteri di altra origine, è abituale nei colemici itterici non litiasici, e presso che costante e molto pronunciata nei litiasici, fa difetto negli itteri emolitici.

Il Pribram (1912) afferma che frequentemente nell'ittero, e costantemente nell'atrofia giallo-acuta del fegato, è aumentato il numero degli eritrociti; secondo questo autore, l'aumento della colesterina protegge i corpuscoli rossi più vecchi dalla distruzione; però la colesterina non avrebbe nessuna efficacia sull'anemia perniciosa, di cui non è mai possibile la guarigione con tale cura.

È opportuno ricordare qui un'interessante osservazione clinica di Pringsheim, il quale sottopose alla cura di colesterina un paziente affetto da emoglobinuria parossistica, i cui accessi sopravvenivano tutte le volte che il paziente si esponeva al freddo. Dopo la 5ª iniezione di 0.50 gr. di colesterina, nel corso di 11 giorni, i gravi accessi scomparvero.

Thomas e Lebert constatarono che se in un animale si iniettavano per via ipodermica o intravenosa sangue ovvero eritrociti lavati, i corpuscoli rossi dell'animale aumentavano di numero; lo stesso fatto si verificava, se si iniettava un lipide derivante dagli eritrociti, cioè l'oleato di colesterina od i suoi prodotti di ossidazione.

Boidin e Flandin si valsero della proprietà che possiede la colesterina d'impedire l'emolisi prodotta da varie sostanze e specialmente dalla saponina, per istituire un rapido metodo clinico per la valutazione approssimativa del tasso di colesterinemia, che consiste nel determinare il grado di inibizione che il siero di sangue esercita sull'emolisi da saponina. Tale procedimento è approssimativo, ma per la sua semplicità, secondo gli autori, può ben servire in clinica, per rendersi conto se un siero è o non è nettamente ipercolesterinemico.

Degna di speciale menzione è l'osservazione clinica di Oulmont e Boidin (1912), che si riferisce ad un caso di ittero emolitico acquisito associato con ipocolesterinemia, più volte constatata. Gli autori hanno potuto opporre la fragilità globulare associata all'ipocolesterinemia osservata in alcuni casi, all'aumento della resistenza globulare associata all'ipercolesterinemia, come si verifica in altri casi. Da ciò sono stati indotti a considerare i rapporti che possono esistere fra il tasso della colesterinemia e la resistenza globulare. Nel loro caso d'ittero emolitico essi somministrarono 1-2 gr. *pro die* di colesterina (*in toto* 30 gr.). Durante la cura si verificò un aumento della resistenza globulare e del tasso di colesterinemia. Nello stesso anno il Parisot ha riferito, anche a nome di Heully, un caso di ittero congenito cronico, in cui esistevano una notevole fragilità globulare ed un'anemia di media intensità, nonchè la presenza di un'emolisina nel siero di sangue. La cura ferruginosa non diede alcun vantaggio; allora il malato fu sottoposto ad un regime ricco di colesterina, ingerendo 30 gr. di tale sostanza nello spazio di 3 settimane. Due mesi dopo l'inizio di questa cura l'ittero era diminuito, l'anemia un po' meno pronunciata, la resistenza globulare accresciuta, e malgrado molteplici prove, non fu possibile svelare la presenza di emolisine nel siero di sangue.

Nel decorso anno Riesenfeld e Lummerzheim hanno studiato il com-

portamento dell'emolisi determinata da miscele di ciclamina e colesterina; se tali sostanze si mescolano in proporzioni uguali, l'azione emolitica aumenta parzialmente; se si aggiungono ulteriori quantità di colesterina, si verifica una diminuzione dell'emolisi.

Finalmente ricordo l'osservazione clinica del Cantieri, il quale ha reso noto il caso di un bambino di 11 mesi, affetto da una forma di anemia splenica, guarito in seguito alle iniezioni di una soluzione oleosa di colesterina al 5 %; il miglioramento era già notevole dopo la 10^a iniezione di 5 egr. di colesterina.

*
* *

Dai pochi cenni bibliografici sopra riferiti emergono due serie di fatti: gli uni, di ordine sperimentale, dimostrano che la colesterina è dotata di proprietà antiemolitiche *in vitro* rispetto a svariate sostanze emolitiche, fra cui primeggia la saponina; gli altri, di ordine clinico, farebbero riguardare la colesterina quale una sostanza capace di spiegare un'azione favorevole in tutti quei processi morbosi, nei quali esiste un grado maggiore o minore di anemia, di probabile origine emolitica. Però bisogna convenire che, mentre la prima serie di fatti ha un valore indiscutibile in quanto scaturisce dalla diretta osservazione di fenomeni *in vitro*, la seconda conduce a concludere sul valore biologico della colesterina soltanto attraverso argomentazioni indirette, e principalmente per la constatazione di miglioramenti conseguiti alla somministrazione di colesterina nel decorso di alcuni stati anemici o di qualche malattia in cui dominano i processi emolitici (emoglobinuria parossistica, itteri emolitici, ecc.). Le argomentazioni non sono assolutamente valide in quanto che si fondano soprattutto sul *post hoc ergo propter hoc*, che spiega gran parte dei facili entusiasmi circa l'importanza terapeutica attribuita a molte sostanze. Noi non possiamo escludere che i miglioramenti e le guarigioni constatate possano essere state l'effetto di fattori molteplici, come il regime di vita, la dieta, le condizioni igieniche, le spontanee remissioni della malattia, ecc., ed in tal caso l'importanza terapeutica della colesterina scemerebbe, o tutto al più tale sostanza si potrebbe considerare come un ausilio terapeutico di valore più o meno accessorio.

Ammissa la proprietà antiemolitica della colesterina, era facile domandarsi se non esistesse un rapporto diretto fra contenuto di colesterina nel sangue e resistenza globulare, in quanto quest'ultima costituisce un elemento di fondamentale importanza nei processi emolitici, come la scuola francese, capitanata dallo Chauffard, ha avuto il merito di mettere in evidenza. Negli stati morbosi contrassegnati dalla fragilità globulare esiste veramente un certo grado di ipocolesterinemia? Viceversa, è aumentata la resistenza globulare nei casi ove il tasso di colesterinemia è abnormemente elevato? La ipercolesterinemia, artificialmente provocata, induce un sen-

sibile aumento della resistenza globulare? Il rapporto fra colesterinemia e resistenza globulare fu già intravisto dall'Iscovesco e successivamente da Fronty, nonchè da Jacob e Vitry, che, come abbiamo sopra accennato, ne fecero oggetto di ricerca sperimentale, dimostrando che le iniezioni di colesterina non danno aumento della resistenza globulare; però, secondo me, tali ricerche non sono nè sistematiche, nè sufficienti a risolvere la questione, in quanto che gli autori hanno ricercato la resistenza globulare prima e dopo ciascuna iniezione. Noi sappiamo quanto complessa ed a quanti fattori è subordinata la proprietà dei corpuscoli rossi di resistere ai vari agenti fisici e chimici capaci di dar luogo al fenomeno emolitico; la resistenza globulare deve essere considerata come la più importante proprietà vitale del globulo, che è strettamente connessa con la sua struttura, con le condizioni fisico-chimiche della sua compagine protoplasmatica, del suo involuero e del plasma in cui circola e vive. Dunque non si può negare assolutamente un rapporto fra colesterinemia e resistenza globulare, solo perchè alla singola iniezione di colesterina non segue prontamente un'evidente modificazione della resistenza globulare; è più facile che questa si modifichi, quando le cause capaci di alterarla agiscano ripetutamente e per un certo periodo di tempo.

Da questo punto di vista sono più conclusive le esperienze praticate dal dott. S. Visco, il quale ha sistematicamente studiato il contenuto in colesterina e la resistenza globulare nel sangue dei cani, prima e dopo periodi variabili di tempo, durante i quali praticava regolarmente le iniezioni di colesterina.

L'osservazione clinica più suggestiva è quella sopra ricordata di Oulmont e Boidin, che pare in certo modo dimostrare uno stretto rapporto fra la ipercolesterinemia e l'aumento della resistenza globulare, ma essa non ha valore assoluto. In ogni modo Chauffard e la sua scuola insistono su tale concetto, e ciò mi ha indotto ad istituire una serie di ricerche, atte a lumeggiare la questione.

Ho determinato esattamente il contenuto di colesterina nel siero di sangue, ovvero nel siero e nei corpuscoli rossi, per lo più in forme di anemie gravi, e nello stesso tempo ho, caso per caso, stabilito il grado della resistenza globulare, secondo il metodo di Viola. Contemporaneamente ho praticato anche l'esame morfologico del sangue e stabilito la formula leucocitaria, nonchè il numero dei globuli rossi, bianchi ed il tasso emoglobinico, per individualizzare nettamente il tipo e valutare il grado dell'anemia. Per la ricerca ed il dosaggio della colesterina, sottraevo quantità piuttosto rilevanti di sangue dalle vene della piega del gomito, da un minimo di 20 fino ad un massimo di 50 cmc., affine di ottenere quantità di siero e di corpuscoli piuttosto forti, e determinare con maggiore esattezza il tasso di colesterinemia. Il sangue veniva defibrinato meccanicamente in palloncini contenenti palline di vetro, ed il siero separato successivamente mediante centrifugazione. Per la ricerca della resistenza globulare, facevo cadere in

ciascuna delle provette contenenti la soluzione cloruro-sodica in concentrazione regolarmente decrescente, una goccia di emazie, per alcune osservazioni, deplasmizzate e lavate, per altre, semplicemente deplasmizzate. Le quantità forti di sangue di cui era necessario disporre per tali ricerche non mi hanno naturalmente consentito di fare osservazioni molto numerose, anche perchè le forme cliniche di anemia grave non sono occorse con molta frequenza. I casi da me studiati si riferiscono in parte a pazienti ricoverati nella nostra Clinica, in parte ad infermi degenti nell'8° e 9° padiglione del Policlinico rispettivamente diretti dai proff. A. Carducci e G. Bastianelli, ai quali rendo sentiti ringraziamenti, per il materiale clinico cortesemente fornitomi.

* * *

Non è qui il luogo di fare la storia dei vari metodi di estrazione della colesterina, adottati dai numerosi autori che si sono occupati di quest'argomento, fino dal 1833 (Bondel). Il Grigaut, nella sua recente monografia sul « Cielo della colesterinemia », passa in rassegna i differenti metodi, per ordine cronologico, vagliandoli uno per uno con vero spirito critico e con la sua nota competenza in questo interessante capitolo di chimica biologica. Accenno soltanto ai punti più salienti nella storia dei metodi da lui ricordati. Zulkowski descrisse un suo apparecchio, che fu in seguito modificato da Soxhlet; però questo metodo di estrazione è stato a giusta ragione criticato da numerosi autori, fra i quali il Grigaut stesso, che ha constatato come l'estrazione secondo il procedimento di Soxhlet non sia completa e si abbiano con esso cifre di dosaggio più o meno inferiori alle vere. Liebermann e Szekeley furono i primi a proporre il metodo della saponificazione diretta dei tessuti; un metodo simile è stato poi adottato da Kumagawa e Suto. Grimbart, Laudat e Weil praticano il dosaggio alla digitonina sul residuo ottenuto dall'alcool a caldo e ripreso con etere anidro. Grigaut ha constatato che il siero di sangue agitato direttamente con etere, non cede che piccole quantità di colesterina, anche quando l'agitazione è prolungata e l'estrazione ripetuta a più riprese. Secondo quest'autore la colesterina esiste nel siero di sangue in maggior parte combinata con le albumine: a tali combinazioni egli dà il nome di « proteocolesteridi ». Essendo tali combinazioni insolubili nell'etere, occorre assicurarne completamente la decomposizione, prima di procedere alla estrazione eterica. Ciò egli ottiene o con la saponificazione intensa praticata sul siero (metodo ponderale), che assicura l'idrolisi delle combinazioni proteocolesteridi, o con l'aggiunta di forti dosi di alcool, che aggiunte al siero in proporzioni convenienti, assicurano la scissione completa di tali combinazioni e permettono che la totalità della colesterina del siero passi nell'etere (metodo colorimetrico). Il Grigaut respinge l'obiezione mossa dall'Iscovesco, che cioè la saponificazione faccia sì che una certa quantità di colesterina, restando combinata ai saponi sotto forma di complesso indecomponibile, non passi

successivamente nell'etere; egli ha constatato con prove ripetute che tale obbiezione non ha fondamento, in quanto che è possibile con il suo sistema estrarre nel modo più completo la colesterina. Inoltre la bontà del suo metodo è stata validamente confermata da una Commissione composta da Pouchet, Marcel Labbé, Legendre, Grimbert e Meillière, che ne hanno presentato una relazione alla Società medica degli ospedali di Parigi.

Nel metodo ponderale il Grigaut ottiene la completa saponificazione aggiungendo, se si tratta di siero, 20 cmc. di liscivia di soda a 36° Baumé a 20 cmc. di siero di sangue, lasciando il tutto all'autoclave a 110° per la durata di un'ora; se si tratta di tessuti, egli mescola 5 o 10 gr. di tessuto fresco con 40 cmc. della liscivia di soda, diluita al mezzo. Faccio a meno di descrivere la tecnica minuta e le operazioni necessarie alla estrazione della colesterina, riportate in dettaglio nella monografia originale. L'autore assicura che con tale metodo la purezza del residuo finale è controllata dal fatto ch'esso presenta le costanti fisiche della colesterina, fra cui il punto di fusione a 145°-148°. La cifra della colesterina totale è espressa in colesterina libera, indipendentemente dal fatto che essa esista allo stato libero o di combinazione iniziale nel siero o nei tessuti.

Nel metodo colorimetrico egli aggiunge al siero od ai tessuti quantità forti e proporzionate di alcool a 60° contenente sodio; la quantità di alcool è notevolmente maggiore per i tessuti. Dopo che sono state compiute tutte le operazioni necessarie alla completa estrazione della colesterina, si pratica la nota reazione di Liebermann, aggiungendo a 5 cmc. di soluzione cloroformica, in cui è disciolto il residuo colesterinico, 2 cmc. di anidride acetica pura e 3 gocce normali di acido solforico, lasciando la miscela in riposo per mezz'ora. La stessa reazione si pratica contemporaneamente in una determinata soluzione cloroformica di colesterina. In capo a mezz'ora la colorazione verde della reazione di Liebermann è completa nei due tubi, l'uno contenente la soluzione di colesterina di cui si vuole fare il dosaggio, l'altro contenente la soluzione campione. Dalla quantità di reattivo che è necessario aggiungere all'uno od all'altro tubo per portare le miscele allo stesso grado di colorazione, mediante due semplici formule si può valutare il contenuto in colesterina nel siero o nei tessuti. Anche questo metodo, di cui non descrivo i particolari per brevità, dà, come quello ponderale, la cifra della colesterina totale espressa in colesterina libera, sia essa allo stato libero ovvero di combinazione iniziale. Secondo l'autore, nell'uomo sano, in condizioni normali di alimentazione, il tasso della colesterina è generalmente compreso fra gr. 1.40 e 1.90 per litro, e si può considerare gr. 1.60 come cifra media normale della colesterinemia.

* * *

Il metodo da noi adottato, gentilmente consigliatoci dal prof. C. Serono, riunisce in sé i principi di entrambi i metodi del Grigaut, cioè quello per il quale l'alcool è capace di assicurare la completa estrazione della coleste-

rina, scindendola dalle sue combinazioni con le sostanze proteiche, e quello della saponificazione, ottenuta con l'aggiunta di alcool contenente sodio metallico all'1%. La tecnica da noi seguita è stata la seguente:

Per il siero di sangue: si versano in un matraccio 10 cme. di siero, indi vi si aggiungono lentamente ed agitando sempre 100 cme. di una miscela a parti uguali di alcool ed etere perfettamente anidri. Si lascia la miscela in riposo per 24 ore, dopo le quali si filtra in un palloncino a collo lungo. Il contenuto sul filtro si lava con altri 100 cme. di miscela alcool-etere. Si lascia svaporare a bagno-maria l'etere e l'alcool del pallone; al residuo si aggiungono 100 cc. di alcool assoluto ed un grammo di sodio metallico. Si lascia a bagno-maria per 3 ore, con refrigerante a ricadere, dopo di che si fa svaporare l'alcool. I saponi così residuati vengono tenuti alla stufa a 100° per 24 ore, dopo le quali si estrae da essi la colesterina con etere perfettamente anidro, ripetendo tale operazione per varie volte; si fa svaporare lentamente l'etere a bagno-maria, e la colesterina precipita sotto forma di aghi setacei caratteristici. Se il precipitato si ridiscioglie in alcool assoluto a caldo e si lascia svaporare, la colesterina cristallizza in tavole rombiche.

Per i corpuscoli rossi: si usa lo stesso procedimento, salvo che le quantità di alcool e di etere debbono essere in proporzioni più forti.

*
* *

Eccomi ora ad esporre brevemente i risultati delle mie ricerche, che sono state compiute contemporaneamente per ogni singolo caso, affine di stabilire se esistesse o no un rapporto fra il tasso della colesterinemia e la resistenza globulare, in forme di anemie ben individualizzate dal punto di vista ematologico. Ho avuto cura di fare le prese di sangue costantemente nelle ore del mattino, prima del pasto principale, per evitare l'influenza che l'alimentazione avrebbe potuto eventualmente portare sul grado di colesterinemia.

OSSERVAZIONE 1ª. — M... D..., di anni 16, affetto da splenomegalia primitiva con lieve anemia emoglobinica.

Esame del sangue:

Gl. r. 5,270,000; Hb 80; V. glob. 0.75; Gl. b. 2.200.

Formola leucocitaria: linfociti 6%; mononucleati 8%; forme di passaggio 11%; polinucleati neutrofili 62%; polinucleati eosinofili 13%.

Esame morfologico: modica anisocitosi.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate e lavate in soluz. fisiologica: R³ 42; R² 36; R¹ 26.

Da gr. 8.90 di siero si estraggono gr. 0.0108 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.21 %.

OSSERVAZIONE 2ª. — D... B... Cl... di anni 16, affetta da anemia a tipo leggermente clorotico.

Esame del sangue:

Gl. r. 3,070,000; Hb 55; V. glob. 0.88; Gl. b. 7200.

Formola leucocitaria: linfociti 11%; mononucleati 11,5%; forme di passaggio 2,5%; polinucleati neutrofili 69,5%; polinucleati eosinofili 5%; mastzellen 0,5%.

Esame morfologico: anisocitosi notevole; rari policromatofili e poichilociti; numerose forme microcitiche.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate e lavate: R^3 46; R^2 30; R^1 20.

Da gr. 6 di siero di sangue si estraggono gr. 0.0094 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.56 ‰.

OSSERVAZIONE 3ª. — D... A... R..., di anni 52, affetta da anemia perniciosa.

Esame del sangue:

Gl. r. 840,000; Hb. 18; V. glob. 1.07.

Notevole leucopenia, con la seguente formula: linfociti 13.5 %; mononucleati 5 %; forme di passaggio 2.5 %; polinucleati neutrofili 77.5 %; polinucleati basofili 0.5 %; mielociti neutrofili 1 %.

Esame morfologico: anisocitosi spiccatissima con parecchie forme megalocitiche ed abbondantissimi microciti. Rare emazie a granulazioni basofile, più numerose quelle a protoplasma policromatofilo. Notevole poichilocitosi. Qualche emazia nucleata con protoplasma policromatofilo.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate e lavate: R^3 42; R^2 34; R^1 22.

Da gr. 23.20 di siero di sangue si estraggono gr. 0.005 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 0.21 ‰.

OSSERVAZIONE 4ª. — O... Z..., di anni 58, affetto da anemia a tipo clorotico.

Esame del sangue:

Gl. r. 3,185,000; Hb 25; V. glob. 0.39; Gl. b. 8200.

Formula leucocitaria: linfociti 15.5 %; mononucleati 13 %; forme di passaggio 5.5 %; polinucleati neutrofili 62 %; polinucleati eosinofili 4 %.

Esame morfologico: spiccata anisocitosi con abbondanti microciti e schistociti; notevole poichilocitosi. Emazie in massima parte ipocromiche, specialmente nella zona centrale. Rari policromatofili; rarissimi eritroblasti.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate e lavate: R^3 42; R^2 26; R^1 16.

Da gr. 8.70 di siero di sangue si estraggono gr. 0.0097 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.11 ‰.

OSSERVAZIONE 5ª. — P... M..., di anni 24, affetta da anemia perniciosa.

Esame del sangue:

Gl. r. 1,812,000; Hb 42; V. glob. 1.15; Gl. b. 2800.

Formula leucocitaria: linfociti (per la maggior parte piccoli) 39.5 %; mononucleati 8 %; polinucleati neutrofili 49.5 %; polinucleati eosinofili 3 %.

Esame morfologico: Anisocitosi e poichilocitosi spiccate; presenza di abbondanti megalociti, microciti e schistociti; discreta quantità di policromatofili. Rare emazie nucleate, con qualche megaloblasta. In alcune emazie si vedono frammenti di nucleo o corpuscoli di Jolly.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate e lavate: R^3 46; R^2 38; R^1 30.

Da gr. 7.50 di siero di sangue si estraggono gr. 0.0055 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 0.73 ‰.

OSSERVAZIONE 6ª. — G... A..., di anni 20, affetto da ittero emolitico acquisito.

Gli esami di sangue dimostrano lieve leucocitosi, con aumento della percentuale dei polinucleati, diminuzione più o meno notevole dei globuli

rossi, con valore globulare oscillante intorno all'unità, anisocitosi, policromatofilia, scarsi eritroblasti, abbondanza di emazie a sostanza granulo-filamentosa (fino al 20-25% nei preparati al Cesaris-Demel). La resistenza globulare è più o meno fortemente diminuita.

Esame del sangue (14 marzo 1914):

Gl. r. 4,000,000; Hb 80; V. glob. 1; Gl. b. 6800.

Formola leucocitaria: linfociti 6%; mononucleati 5.5%; forme di passaggio 3%; polinucleati neutrofili 84%; polinucleati eosinofili 1.5%.

Esame morfologico: anisocitosi notevole con numerosi microciti, assenza di veri megalociti. Abbondanti policromatofili.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate: R^3 60; R^2 42; R^1 32.

Da gr. 9.36 di siero di sangue si estraggono gr. 0.011 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.17‰.

Da gr. 4.28 di corpuscoli rossi si estraggono gr. 0.0074 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.72‰.

OSSERVAZIONE 7ª — A... A..., di anni 62, affetta da anemia perniziosa aplastica.

Esame del sangue:

Gl. r. 1,200,000; Hb 29; V. glob. 1.20; Gl. b. 7300.

Formola leucocitaria: linfociti 36%; mononucleati 11.5%; polinucleati neutrofili 51%; polinucleati eosinofili 1%; mielociti neutrofili 0.5%.

Esame morfologico: anisocitosi intensa con abbondanti megalociti e frequenti schistociti; notevole poichilocitosi. Assenza di eritroblasti.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate: R^3 44; R^2 36; R^1 26.

Da gr. 39 di siero di sangue si estraggono gr. 0.0516 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.32‰.

Da gr. 8.85 di corpuscoli rossi si estraggono gr. 0.0065 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 0.73‰.

OSSERVAZIONE 8ª — G... S..., di anni 62, affetto da anemia perniziosa.

Esame del sangue:

Gl. r. 1,260,000; Hb 27; V. glob. 1.07; Gl. b. 4800.

Formola leucocitaria: linfociti 5%; mononucleati 17%; polinucleati neutrofili 77%; mielociti neutrofili 1%.

Esame morfologico: spiccata anisocitosi, meno intensa poichilocitosi; le forme microcitiche sono più abbondanti delle megalocitiche; presenza di numerosi schistociti. Rarissime emazie nucleate, fra cui qualche megaloblasta.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate: R^3 44; R^2 36; R^1 20.

Da gr. 14.75 di siero di sangue si estraggono gr. 0.0142 di colesterina, la quale corrisponde alla proporzione di 0.96‰.

Da gr. 3.08 di corpuscoli rossi si estraggono gr. 0.0018 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 0.58‰.

OSSERVAZIONE 9ª — F... I..., di anni 23, affetta da anemia splenica.

Esame del sangue: Gl. r. 3,130,000, Hb 68; V. glob. 1.08; Gl. b. 3800.

Formola leucocitaria: linfociti 23.5%; mononucleati 12% forme di passaggio 2%; polinucleati neutrofili 58.5%; polinucleati eosinofili 4%.

Esame morfologico: lieve anisocitosi senza altre particolarità degne di nota.

Emazie a sostanza granulo-filamentosa (Cesaris-Demel) 2.5%.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate: R^3 38; R^2 30; R^1 22.

Da gr. 16 di siero di sangue si estraggono gr. 0.0172 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.07 ‰.

Da gr. 9.53 di corpuscoli rossi si estraggono gr. 0.0114 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 1.19 ‰.

OSSERVAZIONE 10^a — V... A..., di anni 47, affetto da anemia perniciosa in fase di miglioramento.

Esame del sangue:

Gl. r. 2,357,500; Hb 48; V. glob. 1.01; Gl. b. 1800.

Formula leucocitaria: linfociti 39.5 %; mononucleati 14 %; forme di passaggio 2 %; polinucleati neutrofili 39 %; polinucleati eosinofili 5 %; mielociti neutrofili 0.5 %.

Esame morfologico: spiccate poichilocitosi ed anisocitosi con abbondanti megalociti, microciti e schistociti; discreta policromatofilia; presenza di eritroblasti, fra cui dei megaloblasti a protoplasma policromatofilo; si vedono anche nuclei di globuli rossi in divisione.

Resistenza globulare nelle emazie deplasmizzate: R³ 44; R² 36; R¹ 24.

Da gr. 15 di siero di sangue si estraggono gr. 0.0077 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 0.51 ‰.

Da gr. 10 di corpuscoli rossi si estraggono gr. 0.0045 di colesterina, che corrisponde alla proporzione di 0.45 ‰.

* * *

Credo ora opportuno riassumere in una tabella i dati delle singole osservazioni, relativi al grado di anemia, alla resistenza globulare ed al tasso di colesterinemia, trascurando tutti gli altri risultati dell'esame ematologico, che non mi sembrano interessanti rispetto allo scopo del nostro studio, che consiste specialmente nel mettere in evidenza se esistano rapporti fra resistenza globulare e contenuto in colesterina del siero di sangue o dei corpuscoli rossi, in casi di anemie più o meno gravi.

Tabella riassuntiva.

Casi clinici	Corpuscoli rossi	Emoglobina	Valore globulare	Resistenza globulare			Tasso di colesterina nel siero di sangue	Tasso di colesterina nei corpuscoli rossi
				R ³	R ²	R ¹		
1. Splenomegalia primitiva con lieve anemia emoglobinica .	5,270,000	80	0.75	42	36	26	1.21 ‰	Nei primi 5 casi abbiamo praticato l'estrazione della colesterina soltanto dal siero.
2. Anemia a tipo lievemente clorotico	3,070,000	55	0.88	46	30	20	1.56 ‰	
3. Anemia perniciosa	840,000	18	1.07	42	34	22	0.21 ‰	
4. Anemia a tipo clorotico . .	3,185,000	25	0.39	42	26	16	1.11 ‰	
5. Anemia perniciosa	1,812,000	42	1.15	46	38	30	0.73 ‰	
6. Ittero emolitico acquisito .	4,000,000	80	1.—	60	42	32	1.17 ‰	1.72 ‰
7. Anemia perniciosa aplastica	1,200,000	20	1.20	44	36	26	1.32 ‰	0.73 ‰
8. Anemia perniciosa	1,260,000	27	1.07	44	36	20	0.96 ‰	0.58 ‰
9. Anemia splenica	3,130,000	68	1.08	38	30	22	1.07 ‰	1.19 ‰
10. Anemia perniciosa	2,357,000	48	1.01	44	36	24	0.51 ‰	0.45 ‰

Se si mette in confronto il grado di anemia con il tasso della colesterinemia, giudicando dalle cifre relative al caso 3°, si può pensare che il grado di anemia sia tanto più forte quanto minore è il contenuto in colesterina del siero di sangue; infatti in questo caso si ha la minima cifra tanto dei corpuscoli rossi quanto della colesterina nel siero, per rispetto alle altre osservazioni. Però tale rapporto viene a mancare, se si confrontano i dati, che si riferiscono alle osservazioni 7^a e 1^a. In quella si tratta di un caso di anemia perniciosa con una cifra di globuli rossi notevolmente bassa, in cui il tasso di colesterina nel siero supera alquanto quello del caso 1°, dove si è rilevata la massima cifra dei corpuscoli rossi. Alla stessa conclusione negativa si giunge, se si confrontano i dati relativi alle osservazioni 1^a e 2^a. Similmente non appare nessun rapporto fra il grado di anemia ed il contenuto in colesterina dei corpuscoli rossi, come risulta dal confronto fra le osservazioni 7^a e 10^a. Si esclude anche un rapporto fra il valore globulare ed il tasso di colesterina nel siero (confronta le osservazioni 4^a e 5^a, ovvero 6^a e 10^a, 3^a e 4^a, ecc.), nonchè fra il valore globulare ed il tasso colesterinico dei corpuscoli rossi, come si rileva dal confronto fra le osservazioni 6^a e 8^a, 6^a e 10^a.

Passando ora a studiare il rapporto fra il grado della colesterinemia e quello dello resistenza globulare, rileviamo anche qui una certa indipendenza fra i due dati, tanto se si considera la resistenza globulare in blocco, quanto se si pongono in confronto le cifre delle singole resistenze, massima, media, minima.

Cominciamo dalla resistenza massima (R^1), cioè quella che si riferisce secondo il concetto del Viola, alle emazie relativamente giovani. Ebbene, nelle osservazioni 2^a ed 8^a, dove la R^1 è 20, il grado di colesterinemia nel siero è espresso da cifre notevolmente differenti.

Confrontando fra di loro le osservazioni 4^a e 6^a, si nota che mentre nella prima si ha il massimo grado della R^1 , per rispetto alle altre osservazioni, il contenuto in colesterina del siero è lievemente inferiore a quello dell'osservazione 6^a, dove si è constatato il minimo valore della R^1 . Lo stesso contrasto si rileva, quando si confrontino le osservazioni 6^a ed 8^a, 8^a e 9^a, ecc., per quanto riguarda il rapporto fra la resistenza massima ed il contenuto in colesterina dei globuli rossi.

Mettendo in confronto le cifre della resistenza media (R^2) con quelle della colesterina nel siero, mentre fra di esse appare un certo rapporto proporzionale, se si confrontano fra di loro le osservazioni 2^a e 6^a, 4^a e 5^a, il rapporto diviene inverso, se si confrontano le osservazioni 6^a e 3^a, 2^a e 4^a. Senza dilungarmi troppo, aggiungo che non si rileva alcun rapporto fra la R^2 ed il tasso colesterinico dei globuli rossi, nonchè fra la resistenza globulare minima (R^3) ed il tasso di colesterina tanto nel siero quanto nei globuli. Il lieve aumento della resistenza globulare che il lavaggio delle emazie in soluzione fisiologica ha potuto portare nelle prime cinque osservazioni, non costituisce tale una differenza da spiegare i notevoli contrasti che abbiamo sopra rilevati, e che d'altronde possono rilevarsi, anche



paragonando fra di loro i dati, distintamente per il primo e per il secondo gruppo dei casi.

Dovendo esaminare la questione se esista un rapporto fra resistenza globulare e colesterinemia, ho creduto opportuno, in metà delle osservazioni, di non determinare soltanto il tasso di colesterina nel siero, ma anche nei corpuscoli rossi. Questa duplicità di dosaggio è stata trascurata da parecchi ricercatori, che hanno studiato l'argomento della colesterinemia. Stando ai miei risultati, non avrebbe valore quanto riferisce il Grigaut, che cioè in condizioni patologiche il tasso della colesterina nelle emazie varia poco, e resta presso che indipendente dalle variazioni profonde, che sopravvengono nel tasso del siero. Nei vari casi da me osservati ho notato che notevoli variazioni può subire anche il tasso di colesterina nei globuli. Se è vero quanto affermano la maggior parte degli autori, che cioè la colesterina protegge il globulo rosso in guisa da renderlo più resistente agli agenti emolitici, specialmente in esso va fatto il dosaggio della colesterina, dati gli stretti rapporti fra la resistenza globulare e la struttura bio-chimica di detti elementi. Ora, dunque, i dati da me rilevati tendono a dimostrare la inesistenza di un qualsiasi rapporto fra la resistenza globulare ed il tasso di colesterina, tanto nel siero, quanto nei globuli rossi. In tale senso è specialmente dimostrativa la 6ª osservazione, che si riferisce ad un caso tipico di ittero emolitico, nel quale abbiamo constatato il più elevato tasso di colesterina nei globuli, ed il minimo grado di resistenza globulare, rispetto a tutte le altre osservazioni. Questo caso dimostra che negli itteri emolitici possono riscontrarsi quantità di colesterina notevolmente più forti che in altre forme di emopatie. All'incontro, nell'anemia perniosa molto spesso si rilevano contemporaneamente una resistenza globulare più alta che in condizioni normali ed un grado più o meno notevole di ipocolesterinemia. La obbiezione che si può muovere contro le mie affermazioni è che non sia prudente concludere, soltanto paragonando fra di loro i dati che si riferiscono a differenti casi e tipi morbosi. Non nego che la condizione ideale di ricerca sia quella di mettere in rilievo eventuali modificazioni tanto della resistenza globulare, quanto del tasso colesterinico nel decorso della singola forma morbosa e nel singolo caso. A ciò si è opposta la difficoltà di sottoporre gli stessi infermi a ripetute prese di sangue che, per il metodo da noi adoperato, dovevano essere piuttosto abbondanti; inoltre non è indifferente il tempo che occorre per ogni singola ricerca e dosaggio, specialmente se fatti con la dovuta precisione. Intendo soltanto affermare che il dato biologico della resistenza globulare è in certo modo indipendente dal tasso della colesterinemia, o per lo meno non è con esso strettamente connesso.

D'altra parte il dott. S. Visco, nei cani sottoposti a ripetute serie di iniezioni di colesterina, ha constatato che le oscillazioni del tasso colesterinico nel siero e nei globuli rossi non corrispondono, anzi spesso sono in contrasto con quelle della resistenza globulare.

Ma il fatto che non esista uno stretto rapporto fra resistenza globulare e colesterinemia non esclude l'eventuale importanza biologica della colesterina, la quale potrebbe spiegare indirettamente, per un meccanismo a noi ignoto, un'influenza favorevole sui processi anemici, e migliorare la costituzione del sangue. Per quanto riguarda in genere l'argomento della colesterinemia, credo che la scuola francese abbia alquanto esagerato tanto nelle premesse, quanto nelle conclusioni di ordine dottrinale. In ogni modo io dò alle mie osservazioni soltanto il valore di dati di fatto, ed astraggo affatto dalla pretesa di dimostrare in modo assoluto la inesistenza di un qualsiasi legame fra colesterinemia e resistenza globulare.

Conclusioni.

Le mie ricerche personali mi conducono a concludere, non però in modo categorico ed assoluto, così:

nelle emopatie non esiste rapporto fra il grado di anemia ed il tasso di colesterina tanto nel siero di sangue, quanto nei corpuscoli rossi;

non vi è rapporto fra la resistenza globulare (massima, media e minima) ed il tasso di colesterina tanto nel siero, quanto nei corpuscoli rossi;

il tasso della colesterina può subire notevoli variazioni non soltanto nel siero, ma anche nei corpuscoli rossi.

Roma, giugno 1914.

BIBLIOGRAFIA.

- ABDERHALDEN und LE COUNT. *Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lecithin und Kobragift, Tetanus-toxin, Saponin und Solanin*. Ztschr. f. exp. Pathol. und Therap., Bd. II, H. 2, 199.
- AMBARD. *Le rôle des lipoides dans les phénomènes de l'hémolyse*. Sem. méd., 1908, n. 30.
- BOIDIN et FLANDIN. *Pouvoir antihémolytique des sérums vis-à-vis de la saponine dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie*. Soc. de Biologie, nov. 1911, p. 932.
- ID. *Procédé rapide de diagnostic de l'hypercholestérinémie à l'aide de la saponine*. Soc. de Biol., janvier 1913; rif. in Presse Méd., 1912, p. 31.
- CANTIERI. *Cholesterinbehandlung eines Falles von Anaemia splenica des Kindesalters*. Wien. klin. Woch., n. 48, 1913.
- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. *Cholestérinémie et son taux chez les hépatiques*. Soc. de Biol., janvier 1911; rif. in Sem. Méd., 1911, p. 35.
- FLURY. *Chemisches und Pharmakologisches über Cholesterin*. Deut. med. Woch., 1912, p. 247.
- FRONTY. *La cholestérine et son rôle antihémolytique*. Thèse, Paris, 1909.
- GRIGAUT et HULLIER. *Taux comparé de la cholestérine des hématies et du serum dans le sang normal et pathologique*. Soc. de Biol., juillet 1912; rif. in Sem. Méd., 1912, p. 371.
- GRIGAUT. *Le cycle de la cholestérinémie*. Thèse, Paris, 1913.

- ISCOVESCO. *Les lipoides du sang: la cholestérine, son emploi thérapeutique*. Soc. de Biol., mars 1908; rif. in *Presse Méd.*, 1908, p. 427, 529.
- ID. *Importance des lipoides au point de vue médical. La cholestérine. Les anémies toxiques, vénimeuses et pernicieuses*. *Presse Méd.*, 1908, p. 553.
- ID. *Extraction totale de la cholestérine du sérum sanguin*. *Presse Méd.*, 1912, p. 157.
- JAHNSON-BLOHM. *Einfluss von Cholesterin auf die Hämolyse*. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. 85, H. 1 e 2; rif. in *Berl. klin. Woch.*, 1913, p. 1531.
- KLEMPERER. *Zur Behandlung der perniziösen Anämie*. *Berl. klin. Woch.*, 1908, n. 52; rif. in *Folia haematologica*, 1910, p. 263.
- LEMOINE et GÉRARD. *Sur le dosage exact de la cholestérine dans le sérum*. *Presse Méd.*, 1912, p. 156.
- LORTAT-JACOB et VITRY. *Action de la cholestérine sur la resistance globulaire*. *Assoc. française pour l'avanc. des sciences; Congrès de Lille*, 1909; rif. in *Folia haematologica*, 1910, p. 257.
- MEYERSTEIN. *Ueber den Einfluss des Cholestearins auf die Seifenhämolyse*. *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.*, Bd. 60, H. 1-6; rif. in *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 91.
- ID. *Ueber Seifenhämolyse innerhalb der Blutbahn und ihre Verhütung im Organismus*. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd. 105, p. 69, 1912.
- NOVA. *Ueber die therapeutische Anwendung des Cholesterins*. *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 1030.
- OULMONT et BODIN. *Ictère hémolytique acquis avec hypocholestérinémie*. *Presse Méd.*, 1912, p. 525.
- PARISOT. *Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie; effet du traitement par la cholestérine*. *Sem. Méd.*, 1912, p. 574.
- PRIEBRAM. *Bedeutung des Cholestearins für die innere Medizin*. *Deut. mediz. Woch.*, 1912, p. 1264.
- PRINGSHEIM. *Beeinflussung des hämoglobinurischen Anfalles durch Cholesterin*. *Münch. med. Woch.*, 1912, n. 32.
- RANSOM. *Saponin und sein Gegengift*. *Deut. med. Woch.*, 1901, n. 13, p. 194.
- REICHER. *Ätiologie und therapeutische Versuche bei perniziöser Anämie*. *Berl. klin. Woch.*, 1908, n. 40-41.
- RIESENFELD et HUMMERZHEIM. *Die hämolytische Wirkung von Cyclamin-Cholesterinmischungen*. *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, Bd. 87, H. 4, p. 270; rif. in *Berl. klin. Woch.*, 1913, p. 1911.
- SIMON. *Cholesterinbehandlung der Anämie*. *Journal of Amer. med. Assoc.*, n. 25; rif. in *Deut. med. Woch.*, 1909, p. 122.
- THOMAS und LEBERT. *Vermehrung der Zahl der Erythrocyten im Blute unter der Wirkung gewisser Cholesterinderivate*. *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*, 1912, n. 2; rif. in *Berl. klin. Woch.*, 1912, p. 1626.



IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI | FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

si pubblica in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO
Chirurgia e dell'Igiene.

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicché i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della

LA SEZIONE PRATICA

che per se stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, speciali corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi possibili e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica . . .	17	25
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica . . .	17	25
3. Alle tre sezioni insieme	22	32
4. Alla sola sezione pratica (settimanale) . . .	12	17

Un num. separato della sezione medica o chirurgica Lire l'UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 60.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi, con copertina di 16 pagine.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 36 e di 40 pagine con copertina di 20-28 pagine.



Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.