

M. B. 1942

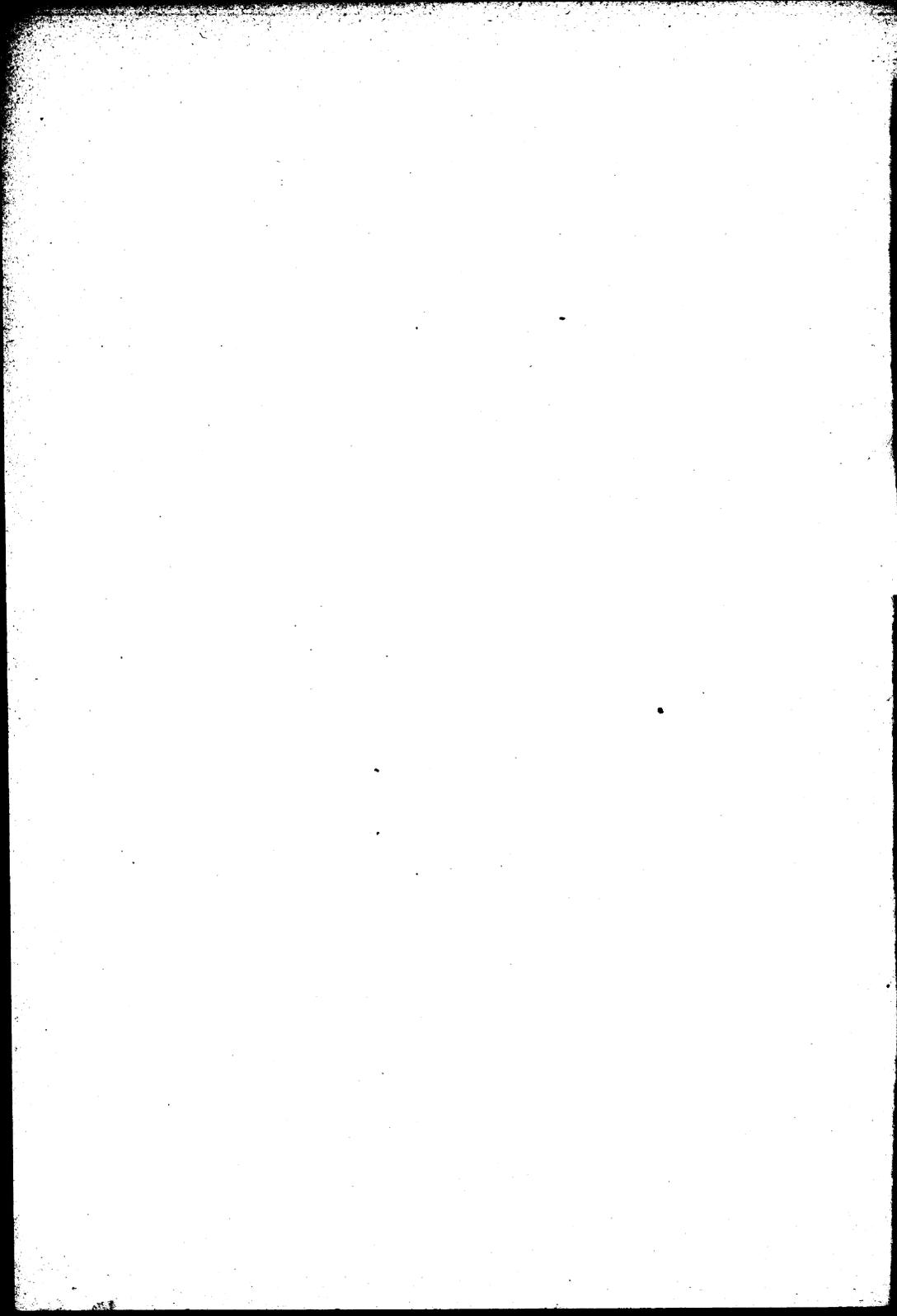
Dott. GABRIELE MONASTERIO
Dott. GOFFREDO SCOTTI

**IL RICAMBIO DELL'EMOGLOBINA
IN CONDIZIONI NORMALI.**

Estratto dall'ARCHIVIO
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO
Anno X - Fasc. I



DITTA TIPOGRAFIA CUGGANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1942-XX



IL RICAMBIO DELL'EMOGLOBINA IN CONDIZIONI NORMALI

DOTT. GABRIELE MONASTERIO
AIUTO E DOCENTE

DOTT. GOFFREDO SCOTTI
ASSISTENTE

SOMMARIO:

- I. - *Il ricambio dell'emoglobina.*
- II. - *Criteri di giudizio sul ricambio dell'emoglobina.*
 - 1) La dotazione emoglobinica dell'organismo e criteri di giudizio sull'entità dell'emoglobinopoesi.
 - 2) I prodotti del catabolismo dell'emoglobina. Significato della bilina e dei pigmenti ematici ed urinari.
 - 3) Rapporti quantitativi fra emoglobina catabolizzata e bilina escretata. Sulla possibilità di stabilire un bilancio emoglobinico.
 - 4) Indici di valutazione del ricambio emoglobinico.
- III. - *Parte sperimentale.*
 - 1) Protocolli sperimentali.
 - 2) Considerazioni.
 - 3) Conclusioni.

I. — IL RICAMBIO DELL'EMOGLOBINA.

Compiuto il suo ciclo vitale, la cui durata non è precisabile, l'eritrocita viene attaccato dai fermenti digestivi delle cellule reticolo-istiocitarie deputate all'emocateresi: l'emoglobina, che ne è il costituente più importante, viene scissa in globina e protoemina; l'anello tetrapirrolico di questa viene privato del ferro e rotto in corrispondenza del gruppo metinico α con formazione di due gruppi idrossilici e riduzione del gruppo metinico α a gruppo metilenico; si genera così un nuovo pigmento, la *bilirubina*, che, attraverso l'alveo sanguigno, raggiunge le cellule parenchimali del fegato. Ivi la bilirubina subisce delle modificazioni chimiche ancora misteriose, che ne modificano anche la reattività al diazo-reattivo: mentre la bilirubina proveniente dalle stazioni reticolo-istiocitarie eritrolitiche non è capace di reagire direttamente al diazo-reattivo, onde ha avuto il nome di

bilirubina indiretta, la bilirubina elaborata dalla cellula epatica parenchimale reagisce direttamente al diazo-reattivo, donde in nome di *bilirubina diretta*.

Dalla cellula epatica parenchimale la bilirubina viene secreta con la bile, di cui è il pigmento fondamentale e, raggiunto l'intestino, è attaccata dalla flora microbica ivi presente, i cui fermenti le fanno subire un processo di riduzione: assume dapprima quattro atomi di H, trasformandosi in *mesobilirubina*, e poi altri quattro atomi di H, trasformandosi in *mesobilirubinogeno*, o *urobilinogeno*; questo, anche spontaneamente, in presenza dell'ossigeno atmosferico, perde due atomi di H, trasformandosi in *urobilina IX a*.

Ma nelle feci è presente in massima parte dello *stercobilinogeno* che, al pari dell'urobilinogeno, si trasforma spontaneamente all'aria nella rispettiva bilina: la *stercobilina*; questa differisce dall'urobilina IX a per la presenza nella sua molecola di quattro atomi in più di H e dall'urobilinogeno per la presenza di due atomi in più di H (H. FISCHER e HALBACH). La stercobilina non può quindi originarsi dall'ossidazione dell'urobilinogeno (HALBACH).

Nelle feci sono dunque presenti due diversi bilinogeni e due diverse biline, che possono essere differenziati non solo mediante l'analisi strutturale, ma anche mediante reazioni di colorazione: reazione del biureto di H. FISCHER e reaz. del cloruro ferrico di HOESCH, che ossida l'urobilinogeno e l'urobilina IX a a mesobivioletta violetta, mentre forma con lo stercobilinogeno e con la stercobilina un sale doppio e stabile, senza mutamento di colore. La stercobilina, inoltre, a differenza dell'urobilina, è otticamente attiva (levogira).

Dato che lo stercobilinogeno e la sua bilina sono il pigmento fondamentale delle feci, è chiaro che il processo più importante di riduzione della bilirubina nell'intestino non è quello descritto sopra, bensì un altro che porta allo stercobilinogeno, attraverso tappe ancora sconosciute.

Non è infatti verosimile che l'urobilinogeno si generi nell'intestino e lo stercobilinogeno nelle stazioni reticolo-istiocitarie eritrolitiche, come ammette HALBACH, perchè in tal caso lo stercobilinogeno sarebbe il pigmento fondamentale della bile (dove è presente, invece, in quantità molto esigue) e la sua eliminazione attraverso i reni non sarebbe limitata alle tracce fisiologiche, ma raggiungerebbe valori molto più alti.

Dalla riduzione della bilirubina si generano dunque nell'intestino due diversi bilinogeni e rispettivamente due diverse biline; ma poichè queste sembrano avere lo stesso significato e vengono dosate insieme mediante una reazione di colorazione comune ad esse (reaz. con la dimetila-

minoparabenzaldeide), è opportuno continuare a parlare di bilinogeno e di bilina.

Il bilinogeno e la bilina vengono eliminati in massima parte con le feci. Come abbiamo ricordato, il pigmento fondamentale di queste è lo stercobilinogeno, che di regola prevale più o meno fortemente sulla rispettiva bilina. Da ricerche di HEILMEYER sui rapporti fra bilinogeno e bilina presenti nelle feci fresche di individui sani, risulta infatti che mentre talora le quantità dei due pigmenti sono pressochè uguali, più spesso la bilina manca del tutto o si trova in quantità piccolissime ed è presente il solo bilinogeno.

Una certa quota di bilinogeno e di bilina viene riassorbita dalla mucosa intestinale e, attraverso il circolo portale, giunge al fegato, che in massima parte la elimina nuovamente con la bile, dopo averla forse in parte rielaborata a bilirubina. Solo tracce di tali pigmenti sfuggono alla barriera epatica, passando nel grande circolo e giungendo così al rene, che le elimina con le urine. La capacità del fegato sano a trattenere queste sostanze è infatti così cospicua, che dopo somministrazione endovenosa di 50 mgr. di stercobilina, ne vengono eliminati solo 2-5 mgr. con le urine, sotto forma di stercobilinogeno; più della metà viene trattenuta dall'organismo (non compare nelle feci).

Sembra dunque che i tessuti, soprattutto quello epatico, siano capaci di elaborare i bilinogeni e le biline, trasformandoli in sostanze diverse, che in parte vengono eliminate con le urine e con la bile (ad es. l'uroeritrina, l'urocromo B, la bilirubina, ecc.) e in parte vengono probabilmente utilizzate dall'organismo per la emoglobinopoesi.

È doveroso ricordare a questo punto che i primi contributi fondamentali allo studio del ricambio emoglobinico sono stati portati in Italia per opera di RIVA e di ZOJA; il che purtroppo è sovente ignorato dai ricercatori stranieri.

Fin dal 1888 RIVA e ZOJA hanno dimostrato che il bilinogeno urinario e quello fecale sono identici e fin dal 1890 RIVA e ZOJA, indipendentemente da FR. MÜLLER, hanno dimostrato che il bilinogeno si genera nell'intestino dalla bilirubina, per opera della flora microbica intestinale. Nel 1897 ZOJA fra i primi ha richiamato l'attenzione sul grande interesse diagnostico dello studio del ricambio emoglobinico in varie condizioni morbose e specialmente nelle sindromi emolitiche. A RIVA ed a ZOJA si deve inoltre l'elaborazione di uno dei primi metodi per il dosaggio fluorometrico della bilina fecale, che sebbene sia stato ormai superato, ha reso possibile in Italia le prime indagini sul ricambio dell'emoglobina.

Si debbono infine a GREPPI alcuni fra i più seri ed importanti contributi sul ricambio emoglobinico in condizioni normali e patologiche, la diffusione nel nostro paese del metodo di TERWEN, e l'impulso a tali ricerche.

II. — CRITERI DI GIUDIZIO SUL RICAMBIO DELL'EMOGLOBINA.

I due termini estremi del ricambio emoglobinico sono dunque rappresentati da una parte dall'emoglobina (Hb.) delle emasie che giungono continuamente al termine del loro ciclo vitale, la quale viene catabolizzata nelle stazioni reticolo-istiocitarie emocateretiche; dall'altra dal principale catabolita dell'Hb., la bilina (comprendendo sotto tale nome lo stercobilinogeno, l'urobilinogeno IX α e le rispettive biline), che viene eliminata con le feci e con le urine.

Lo studio del ricambio emoglobinico si fonda dunque essenzialmente sulla conoscenza della dotazione emoglobinica dell'organismo e su quella dell'escrezione bilinica.

1) La dotazione emoglobinica dell'organismo e criteri di giudizio sull'entità dell'emoglobinopoesi.

L'Hb. dell'organismo, racchiusa nelle emasie, si trova principalmente nell'alveo circolatorio come *Hb. circolante*, ma anche negli organi emopoietici e nei depositi di sangue.

Negli organi emopoietici l'Hb. è contenuta nei globuli rossi giovani, che verosimilmente vengono immessi tutti in circolo prima di completare la maturazione; ma tale quota è esigua e, secondo HEILMEYER, può essere trascurata.

Un'importanza maggiore ha l'*Hb. dei depositi* di sangue, data l'entità di questi. Ma alla determinazione dell'Hb. dei depositi, come a quella dei tessuti emopoietici, si oppone la mancanza di una metodologia adatta. Peraltro l'errore che può derivare dall'omissione di queste due quote è molto modesto perchè anche quest'ultima rappresenta solo una piccola parte dell'Hb. dell'organismo; bisogna considerare inoltre che il sangue di deposito non è escluso dalla circolazione e non può essere quindi distinto nettamente dal sangue circolante; infatti, agli errori del ricambio emoglobinico del sangue circolante prende parte nella stessa misura anche il sangue di deposito.

Considerando la sola Hb. circolante, possediamo dunque un elemento di giudizio sufficiente sulla dotazione emoglobinica dell'organismo.

Per determinare la quantità di Hb. circolante bisogna conoscere il contenuto emoglobinico ed il volume del sangue. La conoscenza della sola emoglobinemia non è sufficiente perchè il volume del sangue può modificarsi notevolmente in condizioni morbose, onde non è possibile calcolarlo dal peso corporeo, ma è necessario determinarlo.

Per spiegare tale asserzione HEILMEYER dà il seguente esempio: in un caso di anemia il valore emometrico dell'Hb. è di 20 e in un caso di policitemia è di 130; in base a questo reperto, si potrebbe concludere che nel caso di policitemia è presente una quantità 6 volte e $\frac{1}{2}$ maggiore di Hb.; misurando invece l'Hb. circolante (mediante cioè la determinazione contemporanea del volume di sangue), troviamo che nel caso di anemia sono presenti gr. 100 di Hb. ed in quello di policitemia gr. 3000; la differenza non è dunque di 1:6 $\frac{1}{2}$, bensì di 1:30!

D'altra parte, GREPPI ha da molti anni rilevato che il calcolo del volume del sangue dal peso corporeo è solo un criterio generico di orientamento, che può indurre in errore in rapporto alla massa dell'adipe negli individui obesi, negli stati di pletora plasmatica, ecc.

L'emoglobinemia deve essere dosata con un metodo che fornisca i valori dell'Hb. in grammi % con la massima esattezza e non con gli emometri, che anche se esattamente tarati, consentono solo una misurazione grossolana del pigmento sanguigno.

Il volume del sangue può essere determinato con metodi gasometrici e con metodi colorimetrici. I primi si basano sul potere che hanno alcuni gas, specialmente l'ossido di carbonio, fatti inalare in una certa misura dall'individuo in esame, a legarsi all'Hb. e consentono quindi la determinazione diretta dell'Hb. circolante; i secondi, invece, permettono la determinazione del volume plasmatico in base alla concentrazione raggiunta nel plasma da una certa quantità di un colore colloidale, come il rosso Congo o il blu Trypan, iniettata endovena.

Ma il metodo al CO, oltre ad essere applicabile difficilmente ad ammalati gravi, non è esente da errori, mentre i metodi colorimetrici, più semplici e in apparenza più grossolani, hanno subito in questi ultimi anni tali perfezionamenti, che i risultati che si ottengono con essi possono considerarsi come sufficientemente precisi.

D'altra parte, va rilevato che i valori forniti dal metodo al CO sono eccessivamente bassi; SEYDERHELM e LAMPE in larghe ed accurate ricerche su individui sani, col metodo al CO hanno trovato 30 cc. di eritrociti, pari

Su questi principi si basa il metodo colorimetrico di TERWEN, col quale LICHTENSTEIN e TERWEN hanno trovato in 15 persone sane una eliminazione media di 135 mgr. di bilina nelle 24 ore (con oscillazioni tra mgr. 50 e 193). Gli autori consigliano peraltro come normale una escrezione bilinica di mgr. 150 al giorno, mentre GREPPI, in base ai risultati delle ricerche sue e di altri studiosi, considera come normale una escrezione bilinica fecale di 120 mgr. nelle 24 ore con oscillazioni fra 90 e 150 mgr.

Il metodo di TERWEN è stato perfezionato più tardi da HEILMEYER e KREBS, mediante l'uso del fotometro di Pulfrich; le difficoltà della colorimetria con una soluzione di confronto non perfettamente uguale sono state in tal modo superate dagli autori, che hanno tarato il fotometro mediante dell'urobilina cristallizzata pura fornita loro da H. FISCHER.

Il metodo di HEILMEYER e KREBS, come risulta anche dalla larga esperienza che ne abbiamo fatta noi, è il migliore di cui oggi disponiamo: è di facile uso e fornisce risultati precisi.

Con tale metodo HEILMEYER e OETZEL hanno trovato in 14 individui sani (13 uomini e una donna) un valore medio di mgr. 150 di bilina escreta nelle 24 ore con le feci e con le urine, con oscillazioni per la bilina fecale fra mgr. 70 e mgr. 253 (valore medio mgr. 148), e per la bilina urinaria fra mgr. 0,9 e mgr. 3,7 nelle 24 ore (valore medio mgr. 1,72). Gli AA. tedeschi considerano pertanto come normale una escrezione bilinica quotidiana di 150 mgr.

HEILMEYER e collab. consigliano di dosare non soltanto la bilina fecale, ma anche quella urinaria, perchè se quest'ultima in condizioni normali è molto esigua e nelle sindromi emolitiche, per quanto aumentata, rappresenta di solito una quota piccolissima della escrezione bilinica totale, può raggiungere in alcune condizioni morbose valori molto alti rispetto alla bilina fecale e tali da influire fortemente sul ricambio dell'Hb.: in qualche caso osservato dall'A. la bilina era presente nelle urine nelle stesse proporzioni che nelle feci; negli stati di insufficienza epatica la bilina riassorbita dall'intestino viene trattenuta in scarsa misura dal fegato, onde passa in quantità cospicue nelle urine; anche nella stipsi si ha aumento della bilinuria per un maggiore assorbimento della bilina dall'intestino, sebbene il fegato funzioni normalmente.

Mancano — per quanto noi sappiamo — i valori bilinici normali della donna, essendo state condotte le ricerche quasi esclusivamente sull'uomo; ignoriamo inoltre se i valori bilinici varino con l'età dalla giovinezza alla senilità.

È ben noto, invece, che l'escrezione bilinica è variabilissima da un giorno all'altro, in rapporto sia con la concentrazione della bilina negli escreti, che con la quantità di questi. Perciò le ricerche debbono essere condotte per un periodo sufficientemente lungo: di 5-8 giorni, secondo HEILMEYER e collab., e solo i valori medi, detratti dall'intero periodo di osservazione, hanno significato. I valori quotidiani, considerati singolarmente, o le medie ricavate da osservazioni troppo brevi (di 2-3 giorni) sono in effetti privi di significato.

Nella stipsi diminuisce il contenuto in bilina delle feci in misura notevolmente maggiore di quanto possa essere dovuto all'aumentato assorbimento della sostanza ed alla sua successiva eliminazione con le urine (BELONOGOWA, HEILMEYER, ecc.). Sembra accertato che una parte della bilina venga distrutta nell'intestino (SCHRIYVER) ed HEILMEYER raccomanda pertanto di curare la regolarità dell'alvo nel corso delle ricerche, allo scopo anche di ottenere valori paragonabili fra loro.

L'escrezione bilinica, indagata in periodi diversi nello stesso individuo, può presentare oscillazioni cospicue, come risulta dalla seguente osservazione di HEILMEYER e OETZEL sopra un individuo sano di 27 anni, alto cm. 169 e del peso di Kg. 69:

	Hb. gr. %	VOLUME SANGUE cc.	Hb. CIRCOL. gr.	BILINA FECALIC MEDIA mgr.	BILINA URIN. MEDIA mgr.
1-7 agosto 1930	15,5	6,0	930	110	1,05
3-10 marzo 1931	17,3	6,0	1038	120	2,07
1-7 aprile »	17,5	6,8	1190	209	3,65
9-17 » »	16,0	6,5	1040	120	1,28
19-26 » »	17,0	6,5	1105	205	2,42

Gli AA. si domandano se tali differenze siano dovute ad oscillazioni fisiologiche del ricambio emoglobinico, o a modificazioni dell'assorbimento intestinale o della distruzione della bilina nell'intestino, ovvero a difficoltà della metodologia. Se ne deve peraltro dedurre che piccole differenze nei risultati delle ricerche sul ricambio emoglobinico, che siano comprese nelle oscillazioni normali di questo, non possono essere attribuite ad una determinata condizione sperimentale, almeno che non si ripetano costantemente su un numero sufficiente di osservazioni.

Per quanto riguarda l'influenza esercitata dalla dieta sulla escrezione bilinica, secondo MORAWITZ e KÜHL e MORAWITZ e SINGER, un vitto prevalentemente carneo ed in genere abbondante provoca un aumento della

bilina fecale. In ricerche successive, condotte con una tecnica più razionale, anche HEILMEYER e OETZEL hanno potuto osservare un aumento della escrezione bilinica in individui tenuti per un certo tempo (1-2 settimane) a dieta prevalentemente carnea; aumentano anche la bilirubinemia ed i pigmenti urinari, compresa la bilina urinaria; l'aumento della bilirubinemia è dovuto alla stipsi che si stabilisce nella dieta prevalentemente carnea e non ad un disturbo funzionale del fegato.

Queste modificazioni del ricambio rivelano, secondo HEILMEYER e collab., un aumento dell'emolisi, dato che è esaltata parallelamente la emoglobinoepsi. Anche SINGER attribuisce l'influenza esercitata dalla somministrazione di carne, e specialmente di fegato, sulla escrezione bilinica alla stimolazione del sistema eritrolitico operata da tali cibi (specialmente dal fegato).

La dieta lattea e quella glicidica non hanno rivelato alcuna influenza sul ricambio emoglobinico nelle ricerche di HEILMEYER e collab.

Secondo FISCHER e HALBACH, invece, il contenuto in bilina delle feci sarebbe indipendente dalla dieta carnea; tali autori hanno potuto inoltre stabilire con sicurezza che dai muscoli e dal sangue alimentari non può derivare bilina.

Sulla escrezione bilinica eserciterebbe una netta influenza anche l'attività muscolare: in seguito a lavoro intenso, si esalterebbe infatti il ricambio dell'Hb.

Altri prodotti del catabolismo dell'Hb. dimostrabili nel sangue e nelle urine sono: nel sangue la bilirubina ed il Pentdyopent di BINGOLD, che, secondo H. Fischer, è un diossipirrometano, e nelle urine, oltre alla bilina, l'uroeritrina e l'urocromo B; il Pentdyopent compare nelle urine solo in condizioni patologiche.

Secondo HEILMEYER e collab., si può considerare oramai come dimostrato che già in condizioni normali il contenuto in bilirubina del siero di sangue è in stretto rapporto con l'entità del catabolismo emoglobinico. In effetti, la bilirubinemia è regolata da una parte dal ritmo dell'emolisi, dall'altra dalla capacità della cellula epatica a captare dal sangue il pigmento per secernerlo con la bile; la bilirubinemia può infatti aumentare o in seguito ad una intensificazione del catabolismo emoglobinico, o in seguito ad un disturbo funzionale della cellula epatica.

Questi fattori esercitano la medesima influenza sul colore del siero, misurato fotometricamente da HEILMEYER col simbolo $\epsilon\alpha$; il colore del siero aumenta infatti sia nelle sindromi emolitiche che negli stati di insufficienza epatica, parallelamente con la bilirubinemia, sì che alcuni AA. (BRAHME e LILLIESTERNA) vorrebbero addirittura sostituire al dosaggio

della bilirubinemia quello del colore del siero; il che peraltro è assurdo, essendo ben noto che il colore del siero è dovuto non solo alla bilirubina, ma a numerose altre sostanze.

Anche il colore delle urine ($\epsilon \alpha$) sarebbe in stretto rapporto coll'entità del ricambio emoglobinico. Infatti, il colore è conferito alle urine, oltre che dall'urocromo A, dalla bilina, dall'uroeritrina e dall'urocromo B, cioè dai tre pigmenti urinari di genesi emoglobinica che sono precipitabili con solfato di ammonio. Queste tre sostanze, e di conseguenza il colore delle urine, aumentano nelle sindromi emolitiche e diminuiscono nelle anemie anemolitiche e dopo salasso, sino a quando non venga ripristinato il tasso normale dell'Hb. (HEILMEYER e OTTO).

3) *Rapporti quantitativi fra emoglobina catabolizzata e bilina escreta.*
Sulla possibilità di stabilire un bilancio emoglobinico.

I rapporti ponderali fra l'emoglobina ed i vari prodotti del suo catabolismo risultano dai rispettivi pesi molecolari.

Da gr. 25 di Hb. si liberano, in seguito a idrolisi, gr. 1 di *protossiemina* (o ematina); i pesi molecolari in questa e dei più importanti prodotti del catabolismo dell'Hb. sono pressochè uguali e così da un grammo di protossiemina derivano teoricamente gr. 0,996 di *bilirubina* e da questa gr. 1,013 di *bilinogeno*. A 120-150 mgr. di bilina corrispondono dunque gr. 3-3,75 di Hb., che sarebbe la quantità di questa sostanza catabolizzata nelle 24 ore, se la bilina fosse il solo catabolita dell'Hb. e se essa comparisse tutta negli escreti, come accade dell'urea nel ricambio intermedio delle proteine esogene.

La stessa considerazione va fatta per i dati desunti dalle ricerche su portatori di fistola biliare, come quelle di EPPINGER, su tre individui con fistola biliare completa: costoro eliminavano nelle 24 ore una quantità di bilirubina pari a 5-7 mgr. per Kg. di peso ed a mgr. 400 per un individuo di 70 Kg.; poichè a 400 mgr. di bilirubina corrispondono gr. 10 di Hb., se ne dovrebbe dedurre che vengono catabolizzati gr. 10 di Hb. nelle 24 ore. Ma per queste ricerche va anche osservato che la perdita prolungata di bile nuoce all'organismo ed esercita una chiara influenza sulla crisi ematica; per le esperienze di EPPINGER va inoltre ricordato che il metodo da lui impiegato per il dosaggio della bilirubina nella bile non poteva fornire valori attendibili (HEILMEYER).

Poichè ignoriamo quanta Hb. venga effettivamente catabolizzata nelle 24 ore, ci è ignoto altresì se la bilina escreta nello stesso periodo di tempo

corrisponda ponderalmente all'Hb. distrutta. La soluzione di tale problema doveva pertanto essere tentata per altre vie.

Per primi BRUGSCH e KAWASHIMA hanno pensato di iniettare dell'emina a cani con fistola biliare e di determinare la quantità di bilirubina escreta con la bile; essi hanno potuto così dimostrare che la bilirubina aumenta notevolmente dopo iniezione di emina, ma non hanno potuto stabilire dei rapporti quantitativi sicuri fra emina iniettata e bilirubina escreta.

Uguali risultati hanno avuto WHIPPLE e HOOPER dopo iniezione di Hb. a cani con fistola biliare.

Invece, KÜHL, in ricerche condotte sotto la guida di MORAWITZ, ha creduto di aver dimostrato che in condizioni di equilibrio ematico l'Hb. del sangue laccato, iniettata ai cani, viene da questi eliminata quantitativamente sotto forma di bilina; ma l'autore ha dosato la bilina con un metodo fluorometrico e pertanto i risultati da lui conseguiti non si possono considerare come attendibili.

Dalle ricerche di JAKOBS e SCHEFFER sulla quantità di Hb. catabolizzata da un policitemico, in seguito a trattamento con fenilidrazina, e sulla quantità di bilina escreta nello stesso periodo, risulta che solo un terzo dell'Hb. distrutta compare nelle feci sotto forma di bilina; il bilinogeno proveniente dal catabolismo degli altri due terzi dell'Hb. sarebbe andato soggetto — secondo gli AA. — ad « ulteriore trasformazione chimica nell'intestino o a riassorbimento nell'organismo ».

Un'esperienza molto interessante ha potuto fare GREPPI in un caso di anemia emolitica grave, dopo trasfusione di sangue: dallo studio accurato del ricambio emoglobinico, condotto dall'A., è risultato che dell'Hb. iniettata solo il 32 % è stato eliminato sotto forma di bilina, analogamente a quanto hanno osservato JAKOBS e SCHEFFER nel caso di policitemia.

HEILMEYER, dopo iniezione di sangue laccato (corrispondente a mgr. 470 di emina) a un individuo affetto da anemia secondaria, avrebbe ritrovato nelle feci e nelle urine l'intera bilina ad essa corrispondente, mentre in un caso di policitemia (tipo Vaquez-Osler) da lui trattato con fenilidrazina, dei gr. 1440 di Hb. catabolizzati dal paziente in seguito a tale trattamento, ne ha ritrovati solo gr. 871 sotto forma di bilina; gli altri gr. 569 (cioè il 39 % dell'Hb. distrutta) sono sfuggiti al bilancio.

Reperti molto simili a questi hanno avuto K. SINGER nei cani (in seguito a trattamento con pironina), BROWN, MC. MASTER e ROUS nei cani operati di fistola biliare e molti altri studiosi.

È oramai sicuramente stabilito, in base anche ai risultati delle ricerche più recenti, praticate con metodi più precisi e sicuri, che non è possibile ottenere un bilancio in pari del ricambio emoglobinico perchè nella maggior parte dei casi da 1/3 a oltre la metà dell'Hb. catabolizzata sfugge alla nostra analisi, non comparando sotto forma di bilina; le differenze fra i risultati delle osservazioni riferite sopra sono forse in parte dovute alla metodologia usata, ma in parte anche alla diversa capacità dei pazienti ad utilizzare i prodotti del catabolismo dell'Hb.

Ignoriamo peraltro se anche in condizioni normali, quando il ritmo dell'emolisi non viene influenzato in alcun modo, i rapporti fra Hb. catabolizzata e bilina escreti siano gli stessi che sono stati osservati in condizioni abnormi.

Essendo verosimile che i prodotti del catabolismo dell'Hb. vengano riutilizzati in parte dall'organismo per la emoglobinopoesi, come accade appunto del ferro, è probabile che l'utilizzazione di tali sostanze possa essere maggiore in condizioni normali.

Passando ora ad analizzare le fasi del catabolismo emoglobinico per cercare di stabilire là dove il bilancio diventa deficitario, vediamo innanzi tutto se l'Hb. scissa viene trasformata quantitativamente in bilirubina, che è il primo derivato a noi noto della idrolisi dell'emina.

Dalle ricerche citate di BRUGSCH e KAWASHIMA e di WHIPPLE e HOOPER e da quelle di altri studiosi, risulta chiaramente che una parte più o meno grande dell'Hb. catabolizzata non compare nella bile sotto forma di bilirubina, sebbene le ricerche su soggetti con fistola biliare siano criticabili a causa delle alterazioni generali e della crasi sanguigna indotte dalla perdita non compensata della bile.

È probabile peraltro che già la bilirubina venga in parte riutilizzata dall'organismo. La sua « *tesaurizzazione* » da parte del fegato, invocata da SINGER per spiegare, almeno in parte, i *deficit* che si osservano nello studio del bilancio emoglobinico, non ha importanza, perchè non può stabilirsi in condizioni normali un vero e proprio accumulo di bilirubina nel fegato, venendo il pigmento eliminato continuamente con la bile. D'altra parte, il ricambio emoglobinico viene studiato durante periodi più o meno lunghi di tempo, sì che l'influenza di un accumulo eventuale di pigmento nel fegato è evitato con sicurezza, come rileva anche HEILMEYER.

E passiamo ora alle modificazioni cui va incontro nell'intestino la bilirubina. È certo che questa viene trasformata in stercobilinogeno, in urobilinogeno e nelle rispettive biline, in quel complesso, cioè, cui diamo il nome di bilina. Ma la bilirubina è trasformata tutta in bilina, o viene

in parte riassorbita come tale nelle prime porzioni del tenue, come ammettono BRUGSCH, RETZLAW, ecc.?

A questa domanda non possiamo rispondere con certezza. Sembra invece che si possa escludere la trasformazione della bilirubina in porfirina, sia in base a considerazioni di ordine teorico (nella bilirubina l'anello tetrapirrolico del nucleo porfinico è rotto), che dai risultati concordi delle ricerche fin qui condotte sulla genesi delle porfirine intestinali, le quali dimostrano che tali sostanze non hanno alcun rapporto col ricambio dell'Hb.

Una parte più o meno cospicua della bilina è sicuramente riassorbita dall'intestino, come è dimostrato dalla presenza di bilina nelle urine e dal suo aumento notevole fino a valori alti nella stipsi, ma specialmente nella insufficienza epatica: mentre in condizioni normali la bilina urinaria rappresenta — secondo HEILMEYER — circa il 0,5-1 % della bilina fecale, nella stipsi può aumentare fortemente (BELONOGOWA, HEILMEYER, ecc.) e nell'insufficienza epatica può rappresentare anche il 50 % della bilina fecale (HEILMEYER).

È certo, dunque, che una parte della bilina (probabilmente modesta, se l'alvo è regolare) viene riassorbita in condizioni normali, per essere trattenuta dal fegato, che la elimina nuovamente con la bile (circolo entero-epatico) e forse in parte la rielabora. Tale quota peraltro dovrebbe ricomparire in gran parte nelle feci e nelle urine e non dovrebbe quindi incidere in misura notevole sul *deficit* del bilancio emoglobinico.

Ma una parte della bilina, di cui ignoriamo l'entità, molto verosimilmente variabile, viene distrutta nel crasso per opera della flora microbica ivi esistente. La dimostrazione sperimentale ne è stata data da SCHRIYVER, mentre dalle ricerche di BELOGOWA, di SINGER, ecc. risulta che nella stipsi diminuisce la bilina fecale e che tale diminuzione è dovuta solo in parte al suo maggiore assorbimento (come risulta dai valori della bilina urinaria).

Altri prodotti del ricambio emoglobinico, come l'uroeritrina, l'urocromo B ed il Pentdyopent, sono presenti in quantità così esigue, da non poter incidere sul bilancio dell'Hb.

In conclusione, dalle esperienze di emolisi provocata e dalle varie ricerche che abbiamo riferite succintamente, risulta che una parte dei prodotti del catabolismo della Hb. sfugge alle nostre indagini, sia nella fase iniziale che in quelle successive, o perchè essi sono riutilizzati dall'organismo, o perchè sono trasformati in sostanze ancora ignote, o perchè vengono distrutti in seguito a ulteriori processi fermentativi.

Finora abbiamo considerato la bilina soltanto come catabolita dell'Hb.; ma teoricamente essa potrebbe derivare anche da altre sostanze a nucleo eminico, come la mioglobina, i citocromi di Keilin ed il I fermento respiratorio di Warburg, le perossidasi e le catalasi.

Secondo WHIPPLE e collab., poi, la bilirubina potrebbe originarsi da un ipotetico complesso colorato derivante dagli alimenti e da vari cataboliti cellulari; tale complesso colorato starebbe al centro di tutto il ricambio dei pigmenti ed avrebbe rapporti non solo con l'Hb. e con la bilirubina, ma direttamente anche con la bilina e con l'urocromo. Inoltre la bilina urinaria proverrebbe non solo dall'intestino (in seguito a riassorbimento della bilina fecale), ma anche dalla riduzione extra-intestinale della bilirubina ed in condizioni particolari dal complesso colorato, da cui si originerebbe anche l'urocromo.

Ma la teoria di WHIPPLE e collab., che in gran parte si basa sulla influenza esercitata da alcune diete sull'eliminazione della bilirubina in cani forniti di fistola biliare, è stata dimostrata infondata dalle ricerche di altri studiosi. Fra questi, ROUS, BROWN e MC. MASTER, a differenza di WHIPPLE e collab., che raccoglievano la bile di 6 ore, hanno potuto raccogliere la bile delle 24 ore, grazie ad un particolare procedimento che non esercitava una influenza nociva sulla salute dei cani, ed hanno potuto constatare che non vi è alcun rapporto fra eliminazione di pigmenti biliari e dieta, sia che gli animali vengano nutriti con glucidi o con carne.

Non si può invece escludere che la bilirubina e la bilina possano derivare anche da altre sostanze a nucleo eminico; ma, a parte la mioglobina, si tratta di sostanze di natura enzimatica presenti nell'organismo in quantità così esigue che i prodotti del loro catabolismo non possono influire sensibilmente sul bilancio dell'Hb.

Secondo le ricerche di MELDOLESI e SIEDEL, dal catabolismo della mioglobina si originano sostanze diverse dalla bilirubina, dalla sterco- e dalla uro-bilina IX α e precisamente un pigmento giallo-bruno (presente nel sangue nelle miopatie primitive), che non reagisce al diazo-reattivo ed è identificabile forse con la *bilifuscina*, nonchè una nuova bilina, che gli AA. hanno denominato *miobilina*; questa, a differenza della sterco- e della uro-bilina, contiene due soli nuclei pirrolici, non dà fluorescenza se trattata con sali di zinco e non reagisce con la dimetilaminoparabenzaldeide.

Le comuni biline escrete con le feci e con le urine non possono dunque derivare dalla mioglobina, il cui ricambio sembra essere pertanto affatto indipendente da quello dell'Hb., dando origine a cataboliti diversi e caratteristici.

4) *Indici di valutazione del ricambio emoglobinico.*

Se è vero che non è possibile stabilire un bilancio emoglobinico, dato che i prodotti del catabolismo dell'Hb. sfuggono alle nostre analisi in una misura che non si può precisare, tuttavia una lunga esperienza clinica ha dimostrato l'utilità di alcuni rapporti fra la dotazione emoglobinica individuale e la quantità di bilina escreta nelle 24 ore per la valutazione del ricambio emoglobinico.

Abbiamo infatti già rilevato come la conoscenza dei soli valori bilinici abbia scarso interesse e possa anche indurre in errore nella valutazione dell'entità del catabolismo emoglobinico, quando non vengano riferiti alla dotazione individuale in Hb.

Solo tali rapporti, da cui si ricavano alcuni indici, possono farci valutare con una certa approssimazione, peraltro sufficiente nella clinica, l'entità dell'emolisi.

Un rapporto che ha trovato la più larga applicazione nella pratica ematologica, soprattutto in Italia, per merito di GREPPI, è quello proposto da LICHTENSTEIN e TERWEN fra peso del soggetto in esame (P), valore emometrico dell'emoglobina (Hb.) e quantità di bilina (B.) delle 24 ore in mgr. da una parte, e peso (70 Kg.), percentuale di Hb. (100 gradi emometrici) e quantità di bilina delle 24 ore (150 mgr.) di un individuo normale dall'altra. Da questo rapporto risulta una cifra, denominata dagli AA. « *Indice emolitico* » (I.E.), che pure essendo una misura convenzionale, rivela con sufficiente esattezza l'entità dell'emolisi.

Ma mentre LICHTENSTEIN e TERWEN calcolavano pari a 3500 cc. il volume del sangue di un individuo del peso di 70 Kg. (uguale cioè al 5 % del peso corporeo) ed a gr. 14 % la sua emoglobinemia, GREPPI, in base ai risultati delle sue ricerche, ha stabilito valori più elevati e in effetti più vicini al vero: 4900 cc. di sangue (pari al 7 % del peso corporeo) ed un tasso emoglobinico di gr. 15,5 % (determinato gasometricamente col metodo di v. SLYKE). GREPPI inoltre ha trovato nei suoi controlli sull'individuo sano una escrezione bilinica più modesta ed ha considerato come normale un valore medio di mgr. 120 nelle 24 ore; ha perciò elaborato la formula di LICHTENSTEIN-TERWEN per la determinazione dell'I.E. nella formula seguente:

$$I.E. = \frac{70}{P} \times \frac{100}{Hb.} \times \frac{B}{120}$$

considerando uguale al 7 % del peso corporeo il volume del sangue, a gr. 15,5 % di Hb. i 100 gradi emometrici ed a mgr. 120 l'escrezione bili-

nica delle 24 ore. D'altra parte, dalle stesse ricerche di LICHTENSTEIN-TERWEN risulta che l'escrezione bilinica delle 24 ore ha un valore medio più basso: mgr. 135.

In condizioni normali l'I.E. è uguale o vicino a 1. Quando il catabolismo emoglobinico è esaltato, l'I.E. aumenta sino a raggiungere valori di 5-10 ed oltre, mentre nella condizione opposta esso scende sotto l'unità, fino a valori molto bassi.

Rileva peraltro GREPPI che il valore ideale di I dell'I.E. può subire già in condizioni normali notevoli oscillazioni, mentre il calcolo del peso corporeo può indurre in errore in rapporto alla massa dell'adipe negli obesi ed il valore emoglobinico può subire variazioni apparenti negli stati di pletora plasmatica; l'escrezione bilinica, infine, già in condizioni normali, può essere diversa in rapporto all'età dei pazienti, all'attività muscolare, ecc. Ed HEILMEYER già da tempo ha richiamato l'attenzione degli studiosi sugli errori cospicui cui si può andare incontro nel calcolo dell'I.E. quando il volume del sangue venga desunto dal peso corporeo dei pazienti.

In effetti, con i progressi metodologici conseguiti in questi ultimi 15 anni, dopo gli studi menzionati di LICHTENSTEIN-TERWEN e di GREPPI, la formula proposta dagli AA. deve essere perfezionata, in maniera da evitare alcune delle cause di errore giustamente rilevate dallo stesso GREPPI e da fornire un I.E. più preciso.

Nella parte sperimentale del presente lavoro noi abbiamo modificato la formula di LICHTENSTEIN-TERWEN-GREPPI, in base anche ai risultati delle nostre ricerche.

HEILMEYER ha proposto un altro indice, il cosiddetto « *Urobilin-Mauserung-Index* » (U.M.I.), o « Indice urobilinic di logorio », che noi abbiamo semplificato nella traduzione in italiano in « *Indice di logorio* » (I.L.), in base al rapporto fra la quantità di bilina eliminata nelle 24 ore (espressa in mgr.) e la Hb. circolante; in questo rapporto l'A. calcola la bilina corrispondente a 100 gr. di Hb. circolante.

Se, per esempio, un determinato individuo ha gr. 666 di Hb. circ. ed elimina mgr. 92 di bilina nelle 24 ore, il suo I.E. sarà:

$$92 : 666 = X : 100$$

$$X = \frac{9200}{666} = 13,8$$

In condizioni normali l'I.L. oscilla, secondo HEILMEYER, fra 10 e 20.

L'I.L., al pari dell'I.E., subisce, secondo HEILMEYER e OETZEL, un chiaro aumento nella dieta carnea.

Per quanto riguarda il cosiddetto « *Urobilinquotient* » (U.Q.), o « *Quoziente urobilinico* », proposto da LICHTENSTEIN, che esprime il rapporto $\frac{\text{bilina urinaria}}{\text{bilina fecale}}$, il suo significato di indice di valutazione della funzione

epatica, ammesso dall'A., non è fedele. Occorre infatti che sia calcolato in base ai valori medi ottenuti da un periodo di osservazione abbastanza lungo e che durante tale periodo l'alvo sia regolare; HEILMEYER ha visto infatti aumentare fortemente tale quoziente in individui sani in conseguenza della stipsi.

BOCCHUZZI e GIACCHERO hanno trovato che esiste un rapporto costante fra metabolismo basale e ricambio emoglobinico, sia in condizioni normali che patologiche, ad eccezione naturalmente di quei casi in cui un agente patogeno agisce direttamente sulla crasi sanguigna. Individui sani, anche se di età, peso ed altezza diversi, tenuti a dieta mista normale, eliminano tra 6 e 7 mgr. di bilinogeno per ogni 100 calorie basali.

Gli AA. hanno stabilito così il seguente rapporto, che hanno denominato « *Indice di emolisi assoluta* » (I.E.A.):

$$\frac{1700}{\text{M. B.}} = \frac{\text{B}}{110}$$

in cui 1700 rappresenta il M.B. Standard di un individuo normale del peso di 70 Kg., 110 i mgr. di bilina eliminata nelle 24 ore, M.B. e B. rispettivamente il metabolismo basale e la bilina fecale degli individui in esame.

L'I.E.A. è stato così denominato dagli AA. perchè non tiene conto della provvista emoglobinica individuale. Ma data l'importanza di questa, gli AA. hanno proposto un secondo indice: « *Indice di Emolisi Relativa* » (I.E.R.), che risulta dal seguente rapporto:

$$\text{I.E.A.} \times \frac{100}{\text{Hb.}}$$

in cui I.E.A. e Hb. rappresentano rispettivamente l'indice di emolisi assoluta e l'emometria del soggetto in esame e 100 l'emometria dell'individuo normale. Questo indice ha il vantaggio, secondo gli AA., di tener conto oltre che del peso, anche dell'altezza, dell'età e del sesso. Sia l'I.E.A. che l'I.E.R. oscillano in condizioni normali intorno ad unità.

III. — PARTE SPERIMENTALE.

Le presenti ricerche sono state condotte sopra 16 soldati, offertisi volontariamente, convalescenti da ferite lievi e qualcuno da congelamento di 1° grado poco esteso, ricoverati nella R. Clinica medica di Pisa.

Quando hanno avuto inizio le esperienze, i soggetti erano tutti completamente guariti della affezione morbosa per la quale erano stati ricoverati.

Erano tutti individui giovani, di età compresa fra 21 e 35 anni, in massima parte tra 21 e 30 anni, in buone condizioni di nutrizione ed esenti da malattie recenti o in atto, oltre quelle menzionate, capaci di influire sulla crasi sanguigna.

Dato che il ricambio emoglobinico non può essere studiato che su individui spedalizzati, non abbiamo potuto disporre di donne sane ed abbiamo dovuto perciò limitare le ricerche a individui di sesso maschile.

I pazienti sono stati tenuti nel corso delle ricerche ad una dieta mista normale, piuttosto uniforme, con un contenuto in proteine carnee di circa 200 gr. al giorno. Data l'importanza che ha la regolarità dell'alvo per la buona riuscita di queste esperienze, a qualche individuo abbiamo dovuto somministrare a sera un lassativo (comprese di cascara sagrada).

Il periodo di osservazione si è esteso in ogni caso da un minimo di 4 giorni (in due individui) ad un massimo di 15 giorni (in due individui), senza interruzioni, ad eccezione di quelle imposte dalla irregolarità delle funzioni alvine, che peraltro nella massima parte degli individui erano regolari, o sono state regolarizzate, come abbiamo già detto, mediante la somministrazione di un lassativo. Trattandosi, tuttavia, di ricerche estendenti per un periodo più o meno lungo di tempo e per le quali hanno importanza soltanto i valori medi della bilina eliminata, qualche rara interruzione non può incidere sensibilmente sui risultati.

Prima di iniziare la raccolta delle feci e delle urine delle 24 ore, abbiamo pesato i singoli individui nudi e ne abbiamo misurato l'altezza per il calcolo del metabolismo basale ideale (valore Benedict); abbiamo inoltre determinato il numero dei globuli rossi per mmc. di sangue e la quantità di emoglobina, essendo i pazienti digiuni da 10-12 ore, per stabilire se i soggetti fossero o non adatti per le ricerche cui dovevano essere sottoposti.

La conta dei globuli rossi è stata eseguita due volte su dieci quadrati, mediante la camera aperta di Thoma, e se i risultati dei due conteggi non

concordavano, è stata ripetuta una terza volta. L'emoglobina è stata determinata in ogni caso con 3 diversi metodi: col metodo colorimetrico di BÜRKER, con quello fotometrico di HEILMEYER e v. MUTIUS e con l'emometro di SAHLI (costruito da HELLIGE); per quest'ultimo, la durata di reazione del sangue con la soluzione di HCl è stata esattamente di 1'; dal controllo eseguito precedentemente su tale emometro era risultato che a 100 gradi emometrici Sahli corrispondevano gr. 17,3 % di Hb.

Per determinare l'*indice di colore*, ci siamo serviti dei valori emometrici Sahli calcolati in base alla media dei valori ponderali dell'Hb. da noi stabilita in precedenti ricerche, e non dei valori emometrici trovati.

Se i risultati di tali esami erano soddisfacenti, il giorno successivo veniva praticata ai pazienti la determinazione della massa di sangue ed in qualche caso anche della bilirubinemia, essendo essi digiuni e senza bere da 10-12 ore.

Il *volume del sangue* è stato determinato col metodo di HEILMEYER, dosando fotometricamente il colore presente nel siero di sangue dopo 3' e dopo 6' dall'iniezione endovenosa di 10 cc. di una soluzione 1 % di rosso congo.

La massa di sangue è stata calcolata anche in base al rapporto da noi confermato di cc. 8 di sangue per 100 gr. di peso corporeo. L'*Hb. circolante* è stata calcolata moltiplicando i valori medi dell'Hb. in grammi % per i cc. di sangue trovato e dividendo il prodotto per 100.

Per il dosaggio della *bilirubinemia*, che in qualche caso è stato eseguito quotidianamente, abbiamo usato il metodo fotometrico di JENDRASIK, CLEGHORN e GRÖF.

Sono state raccolte separatamente le feci e le urine delle 24 ore (dalle 8 del mattino alle 8 del mattino successivo), che sono state elaborate immediatamente per il dosaggio della bilina col metodo fotometrico di HEILMEYER e KREBS.

Le feci sono state pesate, mescolate accuratamente, ne è stata prelevata la quantità necessaria (5 gr.) per il dosaggio della bilina, che è stata fatta reagire col sale di Mohr per 12-24 ore. Essendoci accorti che una sola estrazione del prodotto di condensazione colorato della bilina con la dimetilaminoparabenzaldeide spesso non è sufficiente, abbiamo ripetuto due o più volte l'estrazione, prima con acqua e poi aggiungendo ancora all'estratto etereo una piccola quantità di aldeide, 3-4 gocce di HCl, una piccola quantità di acqua e 3 cc. della soluzione di acetato di sodio.

Anche la bilina urinaria è stata trattata col metodo e con gli accorgimenti tecnici indicati.

Riteniamo utile riportare per esteso i protocolli delle nostre esperienze, nei quali useremo le seguenti abbreviazioni:

M.B. (metabolismo basale); *G.r.* (globuli rossi); *Hb.* (emoglobina); *B.* (Bürker); *H.* (Heilmeyer); *V.g.* (valore globulare); *V.S.* (volume sangue); *V.S.c.* (volume sangue calcolato); *Hb. circ.* (emoglobina circolante); *I.E.* (indice emolitico); *I.E.c.* (indice emolitico calcolato); *I.L.* (indice di logorio); *I.E.A.* (indice di emolisi assoluta); *I.E.R.* (indice di emolisi relativa); *Bilina f.* (bilina fecale), *u.* (urinaria), *t.* (totale).

Dato che si tratta di individui sani, riportiamo, come abbiamo già detto, il solo *M.B. Benedict*.

Otteniamo il *Sahli calcolato* (Sahli c.) moltiplicando la media dei valori ponderali % dell'*Hb.* per 5,78.

Otteniamo l'*indice emolitico calcolato* (*I.E.c.*) sostituendo al volume di sangue trovato (*V.S.*) quello calcolato (*V.S.c.*), in base all'8 % del peso corporeo dell'individuo in esame.

L'*indice emolitico* (*I.E.*), che riporteremo per primo, è invece ottenuto usando nel computo che riferiremo in seguito i valori del volume di sangue effettivamente trovati col metodo di HEILMEYER e KREBS.

1) Protocolli sperimentali.

OSSERVAZIONE I. — *C. Antonio*, di anni 32, peso kg. 68,5, altezza cm. 176; *M. B. (Benedict)* 1672

G. r. 4.700.000; *Hb. gr. %* 16,20 (*B.*) e *gr. %* 16,25 (*H.*), in media *gr. %* 16,22; *Hb. Sahli* 93 e *Sahli c.* 93,75; *V. g.* 0,99; *V. S. cc.* 5731; *V. s. c. cc.* 5480; *Hb. circ. gr.* 929.

Primo giorno: feci gr. 285; urine cc. 1150.

Bilina f. mgr.	38,10 %	e mgr.	108,60	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,142 »	»	1,63	»

Bilina totale 110,23

Bilirubinemia mgr. 0,298 %.

Secondo giorno: feci gr. 290; urine cc. 950.

Bilina f. mgr.	28,96 %	e mgr.	84,00	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,148 »	»	1,41	»

Bilina totale 85,41

Bilirubinemia mgr. 0,359 %.

Terzo giorno: feci gr. 355; urine cc. 980.

Bilina f. mgr.	30,44 %	e mgr.	108,07	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,10 »	»	1,00	»

Bilina totale 109,07

Bilirubinemia mgr. 0,319 %.

Quarto giorno: feci gr. 305; urine cc. 1340.

Bilina f. mgr.	27,152 %	e mgr.	82,81	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,122 »	»	1,64	»

Bilina totale 84,45

Bilirubinemia mgr. 0,329 %.

Quinto giorno: feci gr. 390; urine cc. 1050.

Bilina f. mgr.	35,89 %	e mgr.	140,00	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,173 »	»	1,82	»

Bilina totale 141,82

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	523,48	mgr.	104,60
Bilina u. »	5,68	»	1,42
Bilina t. »	529,16	»	106,02

I. E. = 0,68; I. E. c. = 0,70; I. L. = 11,4
I. E. A. = 0,81; I. E. R. = 0,78.

OSSERVAZIONE II. — *E. Edmondo*, di anni 30, peso kg. 51,500, altezza cm. 163;
M. B. (Benedict) 1388.

G. r. 4.540.000; Hb. gr. % 14,43 (B.) e gr. % 14,50 (H.), in media gr. % 14,46; Hb. Sahli 86 e Sahli c. 83,57; V. g. 0,92; V. S. cc. 4607; V. S. c. cc. 4120; Hb. circ. gr. 666.

Primo giorno: feci gr. 270; urina cc. 1050.

Bilina f. mgr.	40,10 %	e mgr.	108,29	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,093 »	»	0,98	»

Bilina totale 109,27

Bilirubinemia mgr. 0,516 %.

Secondo giorno: feci gr. 170; urine cc. 950

Bilina f. mgr. 43,26 % e mgr. 73,56 nelle 24 ore
 Bilina u. » 0,095 » » 0,91 »

Bilina totale 74,47

Bilirubinemia mgr. 0,491 %.

Terzo giorno: feci gr. 230; urine cc. 900.

Bilina f. mgr. 33,15 % e mgr. 76,24 nelle 24 ore
 Bilina u. » 0,072 » » 0,65 »

Bilina totale 76,89

Bilirubinemia mgr. 0,48 %.

Quarto giorno: feci gr. 165; urine cc. 950.

Bilina f. mgr. 64,98 % e mgr. 107,22 nelle 24 ore
 Bilina u. » 0,113 » » 1,08 »

Bilina totale 108,30

Bilirubinemia mgr. 0,92 %.

Bilina eliminata in 4 giorni *Valori medi giorno.*

Bilina f. mgr. 365,31	mgr. 91,32
Bilina u. » 3,62	» 0,90
Bilina t. » 368,93	» 92,12

I. E. = 0,76; I. E. c. = 0,91; I. L. = 13,8.

I. E. A. = 0,85; I. E. R. = 0,91.

OSSERVAZIONE III. — S. Salvatore, di anni 27, peso kg. 52, altezza cm. 162; M. B. (Benedict) 1410.

G. r. 4.550.000; Hb. gr. % 15,48 (B.) e gr. % 15,40 (H.), in media gr. % 15,44; Hb Sahli 91 e Sahli c. 89,24; V. g. 0,98. V. S. cc. 4070; V. S. c. cc. 4160; Hb. circ. gr. 628.

Primo giorno: feci gr. 189; urine cc. 1170.

Bilina f. mgr. 61,2 % e mgr. 115,66 nelle 24 ore
 Bilina u. » 0,116 » » 1,35 »

Bilina totale 117,01 »

Secondo giorno: il paziente non ha defecato.

Terzo giorno: feci gr. 285; urine cc. 1370.

Bilina f. mgr.	74,86 %	e mgr.	213,35	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,122 »	»	1,67	»
			215,02	»
Bilina totale				215,02 »

Quarto giorno: feci gr. 265; urine cc. 1020.

Bilina f. mgr.	37,12 %	e mgr.	98,31	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,176 »	»	1,79	»
			100,10	»
Bilina totale				100,10 »

<i>Bilina eliminata in 4 giorni</i>	<i>Valori medi giorno.</i>
Bilina f. mgr. 427,32	mgr. 106,83
Bilina u. » 6,41	» 1,60
Bilina t. » 433,73	» 108,43

Alla bilina urinaria di 3 giorni è stata aggiunta quella calcolata in base alla media di 3 giorni.

I. E. = 1,22; I. E. c. = 1,00; I. L. = 17,1.

I. E. A. = 0,99; I. E. R. = 1,00.

OSSERVAZIONE IV. — *I. Attilio*, di anni 26, da Milano, peso kg. 86,5, altezza cm. 173; M. B. (Benedict) 1808; G. r. 4.430.000; Hb. gr. % 14,86 (B.) e gr. % 14,75 (H.), in media gr. % 14,80; Hb. Sahli 99 e Sahli c. 85,54; V. g. 0,96 V. S. cc. 6527; V. S. c. cc. 6120; Hb. circ. gr. 966.

Primo giorno: feci gr. 434; urine cc. 1100.

Bilina f. mgr.	31,81 %	e mgr.	138,06	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,13 »	»	1,43	»
			139,49	»
Bilina totale				139,49 »

Secondo giorno: feci gr. 225; urine cc. 810.

Bilina f. mgr.	55,11 %	e mgr.	124,00	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0440 »	»	0,359	»
			124,359	»
Bilina totale				124,359 »

Terzo giorno: feci gr. 235; urine cc. 1350.

Bilina f. mgr.	42,36 %	e mgr.	98,54	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0778	»	1,05	»
			<hr/>	
Bilina totale			99,59	»

Quarto giorno: feci gr. 222; urine cc. 2380.

Bilina f. mgr.	47,18 %	e mgr.	104,75	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0248	»	0,59	»
			<hr/>	
Bilina totale			105,34	»

Quinto giorno: feci gr. 300; urine cc. 1880.

Bilina f. mgr.	32,09 %	e mgr.	96,28	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0693	»	1,302	»
			<hr/>	
Bilina totale			97,582	»

Sesto giorno: feci gr. 360; urine cc. 1930.

Bilina f. mgr.	30,77 %	e mgr.	110,78	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,1693	»	3,207	»
			<hr/>	
Bilina totale			114,047	»

Settimo giorno: feci gr. 225; urine cc. 2270.

Bilina f. mgr.	39,37 %	e mgr.	88,58	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0294	»	0,667	»
			<hr/>	
Bilina totale			89,247	»

Bilina eliminata in 7 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	760,99	mgr.	108,71
Bilina u. »	8,66	»	1,23
		<hr/>	<hr/>
Bilina t. »	769,65	»	109,94

I. E. = 0,67; I. E. c. = 0,72; I. L. = 11,3.

I. E. A. = 0,80; I. E. R. = 0,84.

OSSERVAZIONE V. — *Q. Marino*, di anni 28, da Verona, peso kg. 73, altezza cm. 177; M. B. (Benedict) 1766.

G. r. 4.290.000; Hb. gr. % 15,82 (B.) e gr. % 15,90 (H.), in media gr. %

15,86; Hb. Sahli 91 e Sahli c. 91,67; V. g. 1,06; V. S. cc. 5257; V. S. c. cc. 5840; Hb. circ. gr. 833.

Primo giorno: feci gr. 255; urine cc. 1310.

Bilina f. mgr.	49,75 %	e mgr.	126,86	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,110	»	1,44	»
			<hr/>	
Bilina totale	128,30			»

Secondo giorno: il paziente non ha defecato.

Terzo giorno: feci gr. 715; urine cc. 1320.

Bilina f. mgr.	49,06 %	e mgr.	350,77	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,1049	»	1,384	»
			<hr/>	
Bilina totale	352,154			»

Quarto giorno: feci gr. 285; urine cc. 2190.

Bilina f. mgr.	44,67 %	e mgr.	127,30	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,0752	»	1,646	»
			<hr/>	
Bilina totale	128,946			»

Quinto giorno: il paziente non ha defecato.

Sesto giorno: feci gr. 258; urine cc. 1700.

Bilina f. mgr.	74,66 %	e mgr.	192,62	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,0706	»	1,20	»
			<hr/>	
Bilina totale	193,82			»

Settimo giorno: feci gr. 245; urine cc. 1880.

Bilina f. mgr.	57,42 %	e mgr.	140,67	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,0856	»	1,609	»
			<hr/>	
Bilina totale	142,279			»

Ottavo giorno: feci gr. 425; urine cc. 1090.

Bilina f. mgr.	45,79 %	e mgr.	194,60	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,1814	»	1,977	»
			<hr/>	
Bilina totale	196,577			»

Nono giorno: feci gr. 445; urine cc. 2730.

Bilina f. mgr.	34,68 %	e mgr.	154,32	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0998	»	2,702	»
			157,022	»
Bilina totale 157,022 »				

<i>Bilina eliminata in 9 giorni</i>	<i>Valori medi giorn.</i>	
Bilina f. mgr.	1287,14	mgr. 143,00
Bilina u. »	15,33	» 1,70
		1302,47
Bilina t. »	1302,47	» 144,70

Alla bilina urinaria di 7 giorni è stata aggiunta quella calcolata in base alla media di 7 giorni.

I. E. = 1,03; I. E. c. = 0,94; I. L. = 17,4.
 I. E. A. = 1,06; I. E. R. = 1,04.

OSSERVAZIONE VI — S. *Leonardo*, di anni 22, da Canosa, peso kg. 65,5, altezza cm. 165; M. B. (Benedict) 1644.

G. r. 5.100,000; Hb. gr. % 15,88 (B.); Hb. Sahli 101 e Sahli c. 91,78;
 V. g. 0,89; V. S. cc. 5804; V. S. c. cc. 5240; Hb. circ. gr. 921.

Primo giorno: feci gr 204; urine cc. 700.

Bilina f. mgr.	61,40 %	e mgr.	125,26	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,243	»	1,70	»
			126,96	»
Bilina totale 126,96 »				

Secondo giorno: feci gr. 211; urine cc. 1300.

Bilina f. mgr.	92,11 %	e mgr.	194,35	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,176	»	2,29	»
			196,64	»
Bilina totale 196,64 »				

Terzo giorno: feci gr. 235; urine cc. 1180.

Bilina f. mgr.	92,11 %	e mgr.	216,46	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,208	»	2,45	»
			218,91	»
Bilina totale 218,91 »				

Quarto giorno: feci gr 125; urine cc. 810.

Bilina f. mgr.	95,78 %	e mgr.	119,72	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,270 »	»	2,19	»

Bilina totale 121,91 »

Quinto giorno: feci gr. 336; urine cc. 870.

Bilina f. mgr.	61,40 %	e mgr.	206,30	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,135 »	»	1,17	»

Bilina totale 207,24 »

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorni.*

Bilina f. mgr.	862,09	mgr.	172,42
Bilina u. »	9,80	»	1,96
Bilina t. »	871,89	»	174,38

I. E. = 1,13; I. E. c. = 1,24; I. L. = 18,8.

I. E. A. = 1,36; I. E. R. = 1,34.

OSSERVAZIONE VII. — S. Gaetano, di anni 25, da Ragusa, peso kg. 53,4, altezza cm. 165, M. B. (Benedict) 1458.

G. r. 5.010.000; Hb. gr. % 16,83 (B.) e gr. % 16,79 (H.), in media gr. % 16,81; Hb. Sahli 96 e Sahli c. 97,16; V. g. 0,95 V. S. δ . 4636; V. S. c. cc. 4272; Hb. circ. gr. 780.

Primo giorno: feci gr. 135; urine cc. 1320.

Bilina f. mgr.	69,56 %	e mgr.	93,90	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,119 »	»	1,57	»

Bilina totale 95,47 »

Secondo giorno: feci gr. 176; urine cc. 900.

Bilina f. mgr.	46,41 %	e mgr.	81,68	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,158 »	»	1,42	»

Bilina totale 83,10 »

Terzo giorno: feci gr. 155; urine cc. 800.

Bilina f. mgr.	17,85 %	e mgr.	27,67	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,123 »	»	0,98	»

Bilina totale 27,65 »

Quarto giorno: feci gr. 290; urine cc. 1170.

Bilina f. mgr.	64,46 %	e mgr.	187,93	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,103	»	1,20	»
			189,13	»
Bilina totale				189,13

Quinto giorno: feci gr. 150; urine cc. 1040.

Bilina f. mgr.	71,30 %	e mgr.	106,95	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,147	»	1,54	»
			108,49	»
Bilina totale				108,49

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	498,13	mgr.	99,62
Bilina u. »	6,71	»	1,34
	504,84	»	100,96

I. E. = 0,91; I. E. c. = 0,82; I. L. = 12,9.

I. É. A. = 0,89; I. E. R. = 0,84.

OSSERVAZIONE VIII — *T. Mario*, di anni 27, da Treviglio, peso kg. 65,3, altezza cm. 165; M. B. (Benedict) 1637.

G. r. 4.040.000; Hb. gr. % 15,10 (B.) e gr. % 15,47 (H.), in media gr. % 15,28; Hb. Sahli 99 e Sahli c. 88,31; V. g. 1,09; V. S. cc. 5559; V. S. c. cc. 5224; Hb. circ. gr. 860.

Primo giorno: feci gr. 218; urine cc. 1860.

Bilina f. mgr.	53,35 %	e mgr.	116,30	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0768	»	1,43	»
			117,73	»
Bilina totale				117,73

Secondo giorno: feci gr. 258; urine cc. 1320.

Bilina f. mgr.	40,80 %	e mgr.	105,26	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0964	»	1,27	»
			106,53	»
Bilina totale				106,53

Terzo giorno: feci gr. 238; urine cc. 1100.

Bilina f. mgr.	69,05 %	e mgr.	164,33	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,102	»	1,18	»
			165,51	»
Bilina totale				165,51

Quarto giorno: feci gr. 403; urine cc. 1200.

Bilina f. mgr.	44,67 %	e mgr.	180,00	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,110 »	»	1,32	»
			<hr/>	
Bilina totale			181,32	»

Quinto giorno: feci gr. 243; urine cc. 1000.

Bilina f. mgr.	50,29 %	e mgr.	122,10	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,098 »	»	0,98	»
			<hr/>	
Bilina totale			123,08	»

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	687,99	mgr.	137,59
Bilina u. »	6,08	»	1,21
		<hr/>	
Bilina t. »	694,07	»	138,80

I. E. = 0,98; I. E. c. = 1,02; I. L. = 16,1.

I. E. A. = 1,09; I. E. R. = 1,12.

Per stabilire se il ricambio emoglobinico si mantenesse costante, abbiamo ripetuto le esperienze nello stesso individuo dopo 37 giorni dalla fine di quelle riferite ora.

Peso kg. 65,8; Hb. gr. % 15,97 (B.); Hb. Sahli 94 e Sahli c. 92,29; Hb. circ. gr. 887.

Primo giorno: feci gr. 171; urine cc. 870.

Bilina f. mgr.	61,91 %	e mgr.	105,87	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,187 »	»	1,63	»
			<hr/>	
Bilina totale			107,50	»

Secondo giorno: feci gr. 189; urine cc. 840.

Bilina f. mgr.	93,94 %	e mgr.	177,55	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,175 »	»	1,47	»
			<hr/>	
Bilina totale			179,02	»

Terzo giorno: feci gr. 350; urine cc. 1000.

Bilina f. mgr.	84,66 %	e mgr.	296,31	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,094 »	»	0,94	»
			<hr/>	
Bilina totale			297,25	»

Quarto giorno: feci gr. 255; urine cc. 1100.

Bilina f. mgr.	53,96 %	e mgr.	137,60	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,110	»	1,21	»

Bilina totale 138,81 »

Quinto giorno: feci gr. 120; urine cc. 900.

Bilina f. mgr.	90,37 %	e mgr.	108,44	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,113	»	1,02	»

Bilina totale 109,46 »

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	825,77	mgr.	165,15
Bilina u. »	6,27	»	1,25

Bilina t. »	832,04	»	166,40
-------------	--------	---	--------

I. E. = 1,12; I. E. c. = 1,17; I. L. = 18,73.

OSSERVAZIONE IX. —*P. Marsilio*, di anni 29, da Viterbo, peso kg. 56,7, altezza cm. 168; M. B. (Benedict) 1491.

G. r. 5,028.000; Hb. gr. % 16,26 (B.) e gr. % 16,33 (H.), in media gr. % 16,29; Hb. Sahli 94 e Sahli c. 94,56; V. g. 0,94; V. S. cc. 5977; V. S. c. cc. 4536; Hb. circ. gr. 973.

Primo giorno: feci gr. 400; urine cc. 1390.

Bilina f. mgr.	49,164 %	e mgr.	196,64	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,138	»	1,91	»

Bilina totale 198,55 »

Secondo giorno: feci gr. 265; urine cc. 1360.

Bilina f. mgr.	53,55 %	e mgr.	141,90	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,0997	»	1,35	»

Bilina totale 143,25 »

Terzo giorno: feci gr. 320; urine cc. 900.

Bilina f. mgr.	56,18 %	e mgr.	179,78	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,107	»	0,96	»

Bilina totale 180,74 »

Quarto giorno: feci gr. 235; urine cc. 800.

Bilina f. mgr.	29,07 %	e mgr.	68,31	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,141	»	» 1,13	»
			<u>1,94</u>	
Bilina totale				69,44 »

Quinto giorno: feci gr. 190; urine cc. 1200.

Bilina f. mgr.	39,47 %	e mgr.	74,99	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,162	»	» 1,94	»
			<u>1,94</u>	
Bilina totale				76,93 »

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorno.*

Bilina f. mgr.	671,62		mgr.	134,32
Bilina u.	» 7,29		»	1,45
				<u>1,45</u>
Bilina t.	» 678,91		»	135,77

I. E. = 0,82; I. E. c. = 1,04; I. L. = 13,9.

I. E. A. = 1,18; I. E. R. = 1,13.

OSSERVAZIONE X. — S. *Ernesto*, di anni 35, da Milano, peso kg. 61,2, altezza cm. 165; M. B. (Benedict) 1497.

G. r. 4.440.000; Hb. gr. % 16,74 (B.) e gr. % 16,60 (H.), in media gr. % 16,67; Hb. Sahli 90 e Sahli c. 96,34; V. g. 1,08 V. S. cc. 5352; V. S. c. cc. 4896; Hb. circ. gr. 892.

Primo giorno: feci gr. 343; urine cc. 1070.

Bilina f. mgr.	71,30 %	e mgr.	244,56	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,157	»	» 1,68	»
			<u>1,68</u>	
Bilina totale				246,24 »

Secondo giorno: feci gr. 203; urine cc. 1110.

Bilina f. mgr.	86,90 %	e mgr.	176,40	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,117	»	» 1,29	»
			<u>1,29</u>	
Bilina totale				177,69 »

Terzo giorno: feci gr. 338; urine cc. 780.

Bilina f. mgr.	72,62 %	e mgr.	172,83	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,142	»	» 1,11	»
			<u>1,11</u>	
Bilina totale				173,94 »

Quarto giorno: feci gr. 152; urine cc. 1000.

Bilina f. mgr.	83,44 %	e mgr.	126,83	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,123	»	1,23	»
			—————	
Bilina totale	128,06			»

Quinto giorno: feci gr. 185; urine cc. 700.

Bilina f. mgr.	78,54 %	e mgr.	145,30	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,214	»	1,50	»
			—————	
Bilina totale	146,80			»

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	865,92	mgr.	173,18
Bilina u. »	6,81	»	1,36
			—————
Bilina t. »	872,73	»	174,54

I E. = 1,15; I. E. c. = 1,26; I. L. = 19,5.

I. E. A. = 1,50; I. E. R. = 1,41.

OSSERVAZIONE XI — *A. Luigi*, di anni 31, da Pavia, peso kg. 73.5, altezza cm. 172; M. B. (Benedict) 1728.

G. r. 4.120.000; Hb. gr. % 14,32 (B.) e gr. % 14,50 (H.), in media gr. % 14,41; Hb. Sahli 86 e Sahli c. 83,28; V. g. 1,01; V. S. cc. 4944; V. S. c. cc. 5880; Hb. circ. gr. 712.

Primo giorno: feci gr. 445; urine cc. 1100.

Bilina f. mgr.	59,97 %	e mgr.	266,86	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,108	»	1,19	»
			—————	
Bilina totale	268,05			»

Secondo giorno: feci gr. 276; urine cc. 1140.

Bilina f. mgr.	107,80 %	e mgr.	297,52	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,082	»	0,94	»
			—————	
Bilina totale	298,46			»

Terzo giorno: feci gr. 330; urine cc. 1120.

Bilina f. mgr.	44,68 %	e mgr.	147,44	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,107	»	1,20	»
			—————	
Bilina totale	148,64			»

Quarto giorno: feci gr. 372; urine cc. 1200.

Bilina f. mgr.	47,33 %	e mgr.	176,07	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,113 »	»	1,36	»
			177,43	»
Bilina totale 177,43 »				

Quinto giorno: feci gr. 36; urine cc. 1050.

Bilina f. mgr.	80,40 %	e mgr.	28,97	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,186 »	»	1,95	»
			30,92	»
Bilina totale 30,92 »				

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	916,86	mgr.	183,37
Bilina u. »	6,64	»	1,32
		923,50	184,69
Bilina t. »	923,50	»	184,69

I. E. = 1,56; I. E. c. = 1,29; I. L. = 25,9.

I. E. A. = 1,39; I. E. R. = 1,51.

OSSERVAZIONE XII. — *B. Lelio*, di anni 21, da Derna, peso kg. 67,7, altezza cm. 181, M. B. (Benedict) 1761.

G. r. 4.220.000; Hb. gr. % 14,38 (B.) e gr. % 14,28 (H.), in media gr. % 14,33; Hb. Sahli 88 e Sahli c. 82,82; V. g. 0,98; V. S. cc. 5384; V. S. c. cc. 5416; Hb. circ. gr. 771.

Primo giorno: feci gr. 470; urine cc. 900.

Bilina f. mgr.	6,94 %	e mgr.	32,62	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,258 »	»	2,32	»
			34,94	»
Bilina totale 34,94 »				

Secondo giorno: feci gr. 241; urine cc. 800.

Bilina f. mgr.	21,22 %	e mgr.	51,14	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,180 »	»	1,44	»
			52,58	»
Bilina totale 52,58 »				

Terzo giorno: feci gr. 253; urine cc. 1010.

Bilina f. mgr.	35,50 %	e mgr.	89,81	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,176 »	»	1,78	»
			91,59	»
Bilina totale 91,59 »				

Quarto giorno: feci gr. 163; urine cc. 1200.

Bilina f. mgr.	47,84 %	e mgr.	78,00	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,115	»	1,38	»
			79,38	»
Bilina totale 79,38 »				

Quinto giorno: feci gr. 335; urine cc. 560.

Bilina f. mgr.	40,60 %	e mgr.	136,01	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,20	»	1,12	»
			137,13	»
Bilina totale 137,13 »				

Bilina eliminata in 5 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	387,58	mgr.	77,51
Bilina u. »	8,04	»	1,60
		395,62	79,11
Bilina t. »	395,62	»	79,11

I. E. = 0,60; I. E. c. = 0,60; I. L. = 10,2.

I. E. A. = 0,57; I. E. R. = 0,62.

OSSERVAZIONE XIII — *M. Francesco*, di anni 21, da Torino, peso kg. 64,6, altezza cm. 166; M. B. (Benedict) 1644.

G. r. 4.160.000; Hb. gr. % 14,92 (B.) e gr. % 15,08 (H.), in media gr. % 15,00; Hb. Sahli 93 e Sahli c. 86,70; V. g. 1,04; V. S. cc. 4467; V. S. c. cc. 5168; Hb. circ. gr. 670.

Primo giorno: feci gr. 150; urine cc. 800.

Bilina f. mgr.	53,45 %	e mgr.	80,17	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,161	»	1,29	»
			81,46	»
Bilina totale 81,46 »				

Secondo giorno: feci gr. 200; urine cc. 360.

Bilina f. mgr.	63,34 %	e mgr.	126,68	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,124	»	0,45	»
			127,13	»
Bilina totale 127,13 »				

Terzo giorno: feci gr. 105; urine cc. 670.

Bilina f. mgr.	97,82 %	e mgr.	102,71	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,120	»	0,80	»
			103,51	»
Bilina totale 103,51 »				

Quarto giorno: feci gr. 149; urine cc. 800.

Bilina f. mgr.	90,37 %	e mgr.	134,65	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,126	»	1,00	»
			<hr/>	
Bilina totale	135,65	»		

Quinto giorno: feci gr. 261; urine cc. 600.

Bilina f. mgr.	48,35 %	e mgr.	126,19	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,899	»	5,39	»
			<hr/>	
Bilina totale	131,58	»		

Sesto giorno: feci gr. 203; urine cc. 680.

Bilina f. mgr.	78,95 %	e mgr.	160,27	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,108	»	0,73	»
			<hr/>	
Bilina totale	161,00	»		

Settimo giorno: feci gr. 220; urine cc. 551.

Bilina f. mgr.	49,37 %	e mgr.	109,10	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,127	»	0,70	»
			<hr/>	
Bilina totale	109,80	»		

Bilina eliminata in 7 giorni *Valori medi giorni.*

Bilina f. mgr.	839,77	mgr.	119,96
Bilina u.	» 10,36	»	1,48
		<hr/>	
Bilina t. »	850,13	»	121,44

I. E. = 0,98; I. E. c. = 0,93; I. L. = 18.

I. E. A. = 0,95; I. E. R. = 0,99.

OSSERVAZIONE XIV — *A. Carlo*, di anni 30, da Milano, peso kg. 64,7, altezza cm. 179; M. B. (Benedict) 1649.

G. r. 4.870.000; Hb. gr. % 16,11 (B.) e gr. % 16,17 (H.) in media gr. % 16,14; Hb. Sahli 95 e Sahli c. 93,28; V. g. 0,95; V. S. cc. 5013; V. S. c. cc. 5176; Hb. circ. gr. 809.

Primo giorno: feci gr. 187; urine cc. 1170.

Bilina f. mgr.	108,73 %	e mgr.	203,32	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,162	»	1,90	»
			<hr/>	
Bilina totale	205,22	»		

Secondo giorno: feci gr. 125; urine cc. 1350.

Bilina f. mgr.	136 %	e mgr.	170,46	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,137	»	1,85	»
			<hr/>	
Bilina totale	172,31	»		

Terzo giorno: feci gr. 173; urine cc. 1300.

Bilina f. mgr.	131,78 %	e mgr.	227,98	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,152	»	1,98	»
			<hr/>	
Bilina totale	229,96	»		

Quarto giorno: feci gr. 159; urine cc. 1340.

Bilina f. mgr.	160,34 %	e mgr.	254,94	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,178	»	2,38	»
			<hr/>	
Bilina totale	257,32	»		

Quinto giorno: feci gr. 66; urine cc. 1070.

Bilina f. mgr.	106,69 %	e mgr.	70,42	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,176	»	1,88	»
			<hr/>	
Bilina totale	72,30	»		

Sesto giorno: feci gr. 125; urine cc. 1200.

Bilina f. mgr.	102,20 %	e mgr.	127,75	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,127	»	1,52	»
			<hr/>	
Bilina totale	129,27	»		

Settimo giorno: feci gr. 131; urine cc. 1380.

Bilina f. mgr.	154,22 %	e mgr.	192,02	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,231	»	3,32	»
			<hr/>	
Bilina totale	195,34	»		

Bilina eliminata in 7 giorni *Valori medi giorno.*

Bilina f. mgr.	1246,93	mgr.	178,00
Bilina u. »	14,83	»	2,11
	<hr/>		<hr/>
Bilina t. »	1261,76	»	180,11

I. E. = 1,32; I. E. c. = 1,28; I. L. = 22,2.

I. E. A. = 1,42; I. E. R. = 1,37.

OSSERVAZIONE XV. — C. Cesare, di anni 25, da Bologna, peso kg. 67,9, altezza cm. 171; M. B. (Benedict) 1687.

G. r. 4.940.000; Hb. gr. % 15,15 (B.) e gr. % 15,45 (H.), in media gr. % 15,30; Hb. Sahli 101 e Sahli c. 88,43; V. g. 0,90; V. S. cc. 4616; V. S. c. cc. 5432; Hb. circ. gr. 706.

Primo giorno: feci gr. 139; urine cc. 1080.

Bilina f. mgr.	91,09 %	e mgr.	126,62	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,20	»	2,16	»
			128,78	»
Bilina totale				128,78 »

Secondo giorno: feci gr. 114; urine cc. 1240.

Bilina f. mgr.	64,97 %	e mgr.	74,07	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,116	»	1,44	»
			75,51	»
Bilina totale				75,51 »

Terzo giorno: feci gr. 328; urine cc. 1200.

Bilina f. mgr.	66,30 %	e mgr.	217,46	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,104	»	1,25	»
			218,71	»
Bilina totale				218,71 »

Quarto giorno: feci gr. 182; urine cc. 1330.

Bilina f. mgr.	65,08 %	e mgr.	118,45	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,129	»	1,72	»
			120,17	»
Bilina totale				120,17 »

Quinto giorno: feci gr. 130; urine cc. 1260.

Bilina f. mgr.	81,19 %	e mgr.	105,55	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,097	»	1,22	»
			106,77	»
Bilina totale				106,77 »

Sesto giorno: feci gr. 214; urine cc. 1280.

Bilina f. mgr.	63,24 %	e mgr.	135,33	nelle 24 ore
Bilina u.	» 0,156	»	2,00	»
			137,33	»
Bilina totale				137,33 »

Settimo giorno: feci gr. 110; urine cc. 1020.

Bilina f. mgr.	79,76 %	e mgr.	87,74	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,104	»	1,06	»
				—————
Bilina totale				88,80 »

Ottavo giorno: feci gr. 224; urine cc. 1250.

Bilina f. mgr.	89,05 %	e mgr.	199,47	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,115	»	1,44	»
				—————
Bilina totale				200,91 »

Nono giorno: feci gr. 162; urine cc. 910

Bilina f. mgr.	79,25 %	e mgr.	128,38	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,167	»	1,52	»
				—————
Bilina totale				129,90 »

Decimo giorno: feci gr. 59; urine cc. 1200.

Bilina f. mgr.	108,22 %	e mgr.	63,85	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,149	»	1,79	»
				—————
Bilina totale				65,64 »

Undicesimo giorno: feci gr. 126; urine cc. 1170.

Bilina f. mgr.	93,94 %	e mgr.	118,36	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,163	»	1,91	»
				—————
Bilina totale				120,27 »

Dodicesimo giorno: feci gr. 239; urine cc. 550.

Bilina f. mgr.	81,80 %	e mgr.	195,50	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,137	»	0,75	»
				—————
Bilina totale				196,25 »

Tredicesimo giorno: il paziente non ha defecato.

Bilirubinemia mgr. 1,18 %.

Quattordicesimo giorno: feci gr. 172; urine cc. 1340.

Bilina f. mgr.	102,61 %	e mgr.	176,49	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,215	»	2,88	»
				—————
Bilina totale				179,37 »

Bilirubinemia mgr. 1,11 %.

Quindicesimo giorno: feci gr. 163; urine cc. 1140.

Bilina f. mgr. 90,58 % e mgr. 147,65 nelle 24 ore
Bilina u. » 0,097 » » 1,10 »

Bilina totale 148,75 »

Bilirubinemia mgr. 1,01 %.

Bilina eliminata in 15 giorni -Valori medi giorn.

Bilina f. mgr. 1894,93 mgr. 126,26

Bilina u. » 23,82 » 1,58

Bilina t. » 1918,75 » 127,84

Alla bilina urinaria di 14 giorni è stata aggiunta quella calcolata in base alla media di 14 giorni.

I. E. = 1,07; I. E. C. = 0,91; I. L. = 18,1.

I. E. A. = 0,98; I. E. R. = 0,99.

OSSERVAZIONE XVI — F. Antonio, di anni 28, da Vercelli, peso kg. 67,900, altezza cm. 167 M. B. (Benedict) 1646.

G. r. 5.020.000; Hb. gr. % 18,09 (B.) e gr. % 17,75 (H.), in media gr. % 17,92; Hb. Sahli 119 e Sahli c. 103; V. g. 1,03; V. S. cc. 5559; V. S. c. cc. 5432; Hb. circ. gr. 996.

Primo giorno: feci gr. 92; urine cc. 1310

Bilina f. mgr. 130,15 % e mgr. 120,00 nelle 24 ore

Bilina u. » 0,359 » » 4,70 »

Bilina totale 124,70 »

Secondo giorno: feci gr. 67; urine cc. 850.

Bilina f. mgr. 123,93 % e mgr. 83,03 nelle 24 ore

Bilina u. » 0,235 » » 2,00 »

Bilina totale 85,03 »

Terzo giorno: feci gr. 100; urine cc. 1370.

Bilina f. mgr. 109,96 % e mgr. 109,96 nelle 24 ore

Bilina u. » 0,203 » » 2,78 »

Bilina totale 112,74 »

Quarto giorno: feci gr. 100; urine cc. 1020.

Bilina f. mgr.	105,88 %	e mgr.	105,88	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,177	»	1,80	»
			<hr/>	
Bilina totale	107,68			»

Quinto giorno: feci gr. 199; urine cc. 1280.

Bilina f. mgr.	88,13 %	e mgr.	175,38	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,123	»	1,57	»
			<hr/>	
Bilina totale	176,95			»

Sesto giorno: feci gr. 21; urine cc. 1030.

Bilina f. mgr.	124,64 %	e mgr.	26,17	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,161	»	1,66	»
			<hr/>	
Bilina totale	27,83			»

Settimo giorno: feci gr. 217; urine cc. 1220.

Bilina f. mgr.	147,90 %	e mgr.	320,94	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,284	»	3,46	»
			<hr/>	
Bilina totale	324,40			»

Ottavo giorno: feci gr. 127; urine cc. 700.

Bilina f. mgr.	153,51 %	e mgr.	194,96	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,180	»	1,26	»
			<hr/>	
Bilina totale	196,22			»

Nono giorno: feci gr. 136; urine cc. 1150.

Bilina f. mgr.	93,84 %	e mgr.	127,62	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,161	»	1,85	»
			<hr/>	
Bilina totale	129,47			»

Bilirubinemia mgr. 1,02 %.

Decimo giorno: feci gr. 35; urine cc. 610.

Bilina f. mgr.	111,38 %	e mgr.	38,98	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,162	»	0,99	»
			<hr/>	
Bilina totale	39,97			»

Bilirubinemia mgr. 1,21 %.

Undicesimo giorno: feci gr. 110; urine cc. 750.

Bilina f. mgr.	97,82 %	e mgr.	107,60	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,124 »	»	0,93	»

Bilina totale 108,53 »

Bilirubinemia mgr. 1,15 %.

Dodicesimo giorno: feci gr. 134; urine cc. 1360.

Bilina f. mgr.	111,89 %	e mgr.	149,93	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,251 »	»	3,41	»

Bilina totale 153,34 »

Tredicesimo giorno: feci gr. 191; urine cc. 1030.

Bilina f. mgr.	109,24 %	e mgr.	208,65	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,120 »	»	1,24	»

Bilina totale 209,89 »

Quattordicesimo giorno: feci gr. 31; urine cc. 1120.

Bilina f. mgr.	101,58 %	e mgr.	31,49	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,124 »	»	1,39	»

Bilina totale 32,88 »

Quindicesimo giorno: feci gr. 137; urine cc. 1300.

Bilina f. mgr.	137,39 %	e mgr.	188,22	nelle 24 ore
Bilina u. »	0,189 »	»	2,46	»

Bilina totale 190,68 »

Bilirubinemia mgr. 0,98 %.

Bilina eliminata in 15 giorni *Valori medi giorn.*

Bilina f. mgr.	1988,81	mgr.	132,53
Bilina u. »	31,50	»	2,01
Bilina t. »	2020,31	»	134,54

I. E. = 0,81; I. E. c. = 0,90; I. L. = 13,5.

I. E. A. = 1,06; I. E. R. = 0,92.

I risultati delle presenti ricerche sono stati riportati nelle tabelle I e II.

TABELLA I.

Numero	Nome	Età anni	Peso kg.	Statura cm.	M. B. Be- medict	Emazie	Hb. media gr. %	Hb. Sahli calc.	Valore glo- bulare	I. E.	I. E. c.	I. L.	I. E. A.	I. E. R.	Mg. Bilina : 100 Calorie
1	C. Antonio	32	68,5	176	1672	4.700.000	16,22	93,75	0,99	0,68	0,70	11,4	0,81	0,78	6,3
2	E. Edmondo	30	51,5	163	1388	4.540.000	14,46	83,57	0,92	0,76	0,91	13,8	0,85	0,91	6,6
3	S. Salvatore	27	52	162	1410	4.550.000	15,44	89,24	0,98	1,22	1,00	17,1	0,99	1,00	7,6
4	I. Attilio	26	76,5	173	1808	4.430.000	14,80	85,54	0,96	0,67	0,72	11,3	0,80	0,84	6,0
5	Q. Marino	28	73	177	1766	4.290.000	15,86	91,67	1,06	1,03	0,94	17,4	1,06	1,04	8,2
6	S. Leonardo	22	65,5	165	1644	5.100.000	15,88	91,78	0,89	1,13	1,24	18,8	1,36	1,34	10,58
7	S. Gaetano	25	53,4	165	1458	5.010.000	16,81	97,16	0,95	0,91	0,82	12,9	0,89	0,84	6,9
8	T. Mario	27	65,3	165	1437	4.040.000	15,28	88,31	1,09	0,98	1,02	16,1	1,09	1,12	8,4
9	P. Marsilio	29	56,7	168	1491	5.028.000	16,29	94,56	0,94	0,82	1,04	13,9	1,18	1,13	9,1
10	S. Ernesto	35	61,2	165	1497	4.440.000	16,67	96,34	1,08	1,15	1,26	19,5	1,50	1,41	11,62
11	A. Luigi	31	73,5	172	1728	4.120.000	14,41	83,28	1,01	1,56	1,29	25,9	1,39	1,51	10,7
12	B. Lelio	21	67,7	181	1761	4.220.000	14,33	82,82	0,98	0,60	0,60	10,2	0,57	0,62	4,4
13	M. Francesco	21	64,6	166	1644	4.160.000	15,00	86,70	1,04	0,98	0,93	18,0	0,95	0,99	7,3
14	A. Carlo	30	64,7	179	1649	4.870.000	16,14	93,28	0,95	1,32	1,28	22,2	1,42	1,37	10,9
15	C. Cesare	25	67,9	171	1687	4.940.000	15,30	88,43	0,90	1,07	0,91	18,1	0,98	0,99	7,5
16	F. Antonio	28	67,9	167	1646	5.020.000	17,92	103,00	1,03	0,81	0,90	13,5	1,06	0,92	8,2
<i>Medie</i>															
			64,3			4.591.000	15,67	90,00	0,98	0,98	0,98	16,25	1,05	1,03	8,1

TABELLA II.

Osserv. Numero	Giorni di osserv.	Peso kg.	Hb. media gr. %	Volume sangue dosato cc.	Volume sangue calc. cc.	Volume sangue % corporeo	Hb. circ. gr.	Bilina fecale mgr.	Bilina urinaria mgr.	Bilina totale mgr.	I. E.	
1	5	68,5	16,22	5731	5480	8,3	929	104	1,42	106	0,68	
2	4	51,5	14,46	4607	4120	8,9	666	91	0,90	92	0,76	
3	4	52,0	15,44	4070	4160	7,8	628	107	1,60	108	1,22	
4	7	76,5	14,80	6527	6120	8,5	966	109	1,23	110	0,67	
5	9	73,0	15,86	5257	5840	7,2	833	143	1,70	145	1,03	
6	5	65,5	15,88	5804	5240	8,8	921	172	1,96	174	1,13	
7	5	53,4	16,81	4636	4272	8,6	780	100	1,34	101	0,91	
8	5	65,3	15,28	5559	5224	8,5	860	137	1,21	139	0,98	
8	5	—	15,97	—	—	—	—	165	1,25	166	1,12	
9	5	56,7	16,29	5977	4536	10,5	973	134	1,45	136	0,82	
10	5	61,2	16,67	5352	4896	8,7	892	173	1,36	174	1,15	
11	5	73,5	14,41	4944	5880	6,7	712	183	1,32	185	1,56	
12	5	67,7	14,33	5384	5416	7,9	771	77	1,60	79	0,60	
13	7	64,6	15,00	4467	5168	6,9	670	120	1,48	121	0,98	
14	7	64,7	16,14	5013	5176*	7,7	809	178	2,11	180	1,32	
15	15	67,9	15,30	4616	5432	6,8	706	126	1,58	128	1,07	
16	15	67,9	17,92	5559	5432	8,1	996	132	2,01	135	0,81	
				<i>Media</i>	5179	5146	8,1	819	132	1,50	134	0,98

Le medie sono state eseguite anche sulle cifre decimali, che nella tabella non sono state riportate.

2) *Considerazioni.*

I 16 individui su cui abbiamo studiato il ricambio dell'Hb. hanno presentato dunque una crasi ematica perfettamente normale, con 4.591.000 globuli rossi in media per mmc. di sangue (valore che concorda perfettamente con quello da noi trovato in 50 individui sani), gr. 15,69 % di Hb. e un indice di colore di 0,98.

Il *volume del sangue*, determinato fotometricamente, mediante iniezione di rosso Congo, ha presentato un valore medio di cc. 5179, con oscillazioni fra cc. 4070 e cc. 6527, che riferito al peso corporeo, ne rappresenta circa l'8 %; cifra questa oramai accettata dalla maggior parte degli studiosi.

Mentre in numerosi casi vi è una discreta concordanza fra il volume del sangue calcolato dal peso corporeo e quello determinato, in qualche osservazione, invece, la discordanza è notevole: ad esempio, nella osservazione 9, in cui il volume del sangue calcolato è di cc. 4536, mentre quello effettivamente trovato è di cc. 5977, con un errore del 31 %. Già in condizioni normali, dunque, si può andare incontro ad errori notevoli nel computo del volume del sangue in base al peso corporeo; errori che peraltro sono molto più frequenti e cospicui in condizioni patologiche.

L'*Hb. circolante* ha presentato un valore medio di gr. 819, con oscillazioni tra gr. 628 e gr. 996. Questo valore medio concorda con quello stabilito da lungo tempo da GREPPI (gr. 775), ma il suo rapporto col peso corporeo individuale è superiore, mentre è inferiore del 15 % a quello trovato da HEILMEYER e collab. (gr. 942).

Se calcolassimo nelle singole osservazioni l'Hb. circolante in base ai valori della massa di sangue, dedotti da quelli del peso corporeo, avremmo in qualche caso differenze notevoli rispetto alle cifre effettivamente trovate.

La *bilina urinaria* è stata in media di mgr. 1,50 nelle 24 ore, con oscillazioni tra mgr. 0,90 e mgr. 2,11 e la *bilina fecale* ha presentato un valore medio di mgr. 132 nelle 24 ore con oscillazioni tra mgr. 77 e mgr. 183. Si è avuto dunque in media una eliminazione complessiva di bilina di mgr. 134 nelle 24 ore con oscillazioni fra mgr. 79 e 185.

Sia per la bilina urinaria che per quella fecale, le nostre cifre sono inferiori di circa il 15 % a quelle trovate da HEILMEYER e collab. con lo stesso metodo da noi usato: mgr. 1,72 di bilina urinaria e mgr. 148 di bilina fecale (mgr. 150 di bilina totale). Ma la discordanza non è che apparente; se infatti consideriamo i valori bilinici in rapporto con quelli del-

l'Hb. circolante, vediamo che HEILMEYER e collab. hanno trovato in media mgr. 150 di bilina totale per gr. 942 di Hb. circ., e cioè mgr. 16 di bilina per 100 gr. di Hb. circ. (il cosiddetto « *indice di logorio* »), mentre noi abbiamo trovato in media mgr. 134 di bilina totale per gr. 819 di Hb. circ. e cioè mgr. 16 di bilina totale per 100 gr. di Hb. circ.

La concordanza non potrebbe essere dunque più perfetta ed il rapporto fra escrezione bilinica e dotazione emoglobinica individuale non potrebbe rivelarsi più stretto; tale rapporto è verosimilmente lineare, secondo HEILMEYER, che ne ha dato anche una rappresentazione grafica molto dimostrativa.

I valori bilinici trovati da GREPPI sono invece inferiori ai nostri; ma va rilevato che sono stati ottenuti con una metodologia diversa.

Dall'esame dei nostri protocolli sperimentali risulta chiaramente quali profonde differenze si possano avere da un giorno all'altro nei valori bilinici fecali, in rapporto non solo con la quantità delle feci, ma anche con la loro concentrazione in bilina, che può variare indipendentemente dal loro contenuto in acqua.

Noi non abbiamo potuto osservare una diminuzione dell'escrezione bilinica in seguito a stipsi, trovata da vari studiosi; infatti, nel giorno successivo, o al più nei due giorni successivi a quello in cui l'alvo era rimasto chiuso, i pazienti hanno di solito eliminato una quantità di bilina tale da compensare perfettamente alla mancata escrezione di un giorno. Vero è che nei casi in cui vi era tendenza alla stipsi abbiamo regolarizzato l'alvo mediante somministrazione di lassativi e non abbiamo perciò osservato periodi di stipsi superiori ad un giorno. È probabile peraltro che col prolungarsi di questa si abbia effettivamente una distruzione di bilina nell'intestino, per opera della flora microbica ivi esistente, come è ammesso da BELONOGOWA e da HEILMEYER e collab.

È opportuno quindi provvedere, quando occorra, alla regolarizzazione dell'alvo, ma soprattutto è necessario seguire l'escrezione bilinica per un tempo sufficientemente lungo. A questo proposito è bene stabilire quale sia il periodo minimo di osservazione necessario per ottenere dei valori medi attendibili.

HEILMEYER consiglia da 5 a 8 giorni; ma di solito egli ha studiato nei singoli casi il ricambio emoglobinico nel corso di una settimana. In effetti, la durata dell'osservazione varia in rapporto con la regolarità dell'alvo e con quella dei valori bilinici fecali; se l'alvo è regolare ed i valori bilinici sono abbastanza costanti, anche dopo pochi giorni si possono ottenere delle medie attendibili.

Dato che alcune nostre osservazioni si sono prolungate fino a 15 giorni, sarà interessante calcolare i valori medi dopo 1, 2, 3....., 15 giorni:

OSSERV. 15. — Valori medi in mgr. della bilina totale dopo:

giorni:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
129	102	141	135	130	131	125	123	124	118
11	12	14	15						
118	125	120	122						

OSSERV. 16. — Valori medi in mgr. della bilina totale dopo:

giorni:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
125	105	107	107	120	106	137	144	143	132
11	12	13	14	15					
130	132	138	130	134					

Da queste due osservazioni risulta dunque che i valori medi di una settimana sono pressochè uguali a quelli di 15 giorni di osservazione. Vediamo peraltro che già le medie di 5 giorni di osservazione sono vicine a quelle di periodi più lunghi. Ad esempio, nell'osserv. 16 il valore bilinico medio delle 24 ore ottenuto da 5 giorni di osservazione (mgr. 115) è molto vicino a quello ricavato da 7 giorni (mgr. 121); del pari nel caso n. 14 il valore bilinico delle 24 ore desunto da 5 giorni di osservazione (mgr. 189) è molto vicino a quello ottenuto da 7 giorni di osservazione (mgr. 180).

Riteniamo pertanto che 5 giorni siano il periodo minimo necessario per ottenere dei valori medi attendibili della escrezione bilinica delle 24 ore, sebbene in qualche caso, in cui l'alvo sia regolare ed i valori bilinici quotidiani discretamente costanti, si possano ottenere delle medie abbastanza sicure dopo un periodo di 4 giorni. Quando però ve ne sia la possibilità, è opportuno prolungare l'osservazione per 7 giorni.

Non vi è alcun dubbio che fra *intensità di colore* ($\epsilon \alpha$) *del siero* e *tasso bilirubinemico* i rapporti siano stretti, al pari che fra *intensità di colore* ($\epsilon \alpha$) *delle urine* ed il loro contenuto nei pigmenti che si originano dal catabolismo dell'Hb. (bilina, uroeritrina e urocromo B; frazione precipitabile con solfato di ammonio); ma è altrettanto vero che l' $\epsilon \alpha$ del siero e delle urine può aumentare per la presenza nel primo di sostanze diverse dalla bilirubina e nelle seconde di sostanze diverse dai pigmenti precipitabili con solfato di ammonio.

L' α del siero e delle urine deve essere quindi considerata come una misura empirica ed aspecifica ed, in base anche all'esperienza che ne abbiamo fatta noi, la sua utilità risulta molto problematica, dato che possiamo dosare direttamente nel sangue e nelle urine i cataboliti fondamentali dell'Hb.

Molto stretti sarebbero anche i rapporti fra *bilirubinemia* e ricambio emoglobinico, sebbene in condizioni normali i valori bilirubinemici sembrano essere — entro certi limiti almeno — indipendenti da quelli bilinici, per quanto risulta dai pochi dosaggi della bilirubinemia da noi eseguiti nel corso di queste ricerche: nella osserv. 16, per esempio, troviamo il 10° giorno una bilirubinemia di mgr. 1,21 % con una escrezione bilinica totale di mgr. 40 ed il 15° giorno una bilirubinemia di mgr. 0,98 con una escrezione bilinica di mgr. 190. Ma dato che in queste ricerche hanno importanza soltanto i valori medi desunti da un periodo più o meno lungo di osservazione, ricordiamo che nel caso 16 la bilirubinemia ha oscillato fra mgr. 0,98 e 1,21, mentre l'escrezione bilinica media era di mgr. 134, e nell'osservazione 1 la bilirubinemia ha oscillato fra mgr. 0,148 % e mgr. 0,329 %, mentre l'escrezione bilinica media era di mgr. 106. Anche dai valori medi risulta dunque che in condizioni normali non sono rilevabili stretti rapporti tra tasso bilirubinemico ed escrezione bilinica.

Per quanto riguarda gli *indici di valutazione del ricambio emoglobinico*, è chiaro che essi non possono prescindere da due dati fondamentali: da quello della *dotazione emoglobinica* dell'individuo in esame e da quello della sua *escrezione bilinica totale*. È chiaro altresì che i soli valori percentuali dell'Hb. sono del tutto insufficienti per la conoscenza della dotazione emoglobinica individuale; questa, infatti, non può essere stabilita se non si misura il volume del sangue.

La formula di LICHTENSTEIN-TERWEN-GREPPI, per il computo dell'*indice emolitico*, andava perciò aggiornata, sostituendo al peso corporeo il volume di sangue ed ai gradi emometrici i valori ponderali dell'Hb.

È quanto abbiamo fatto noi, stabilendo, in base anche ai risultati delle nostre ricerche, i seguenti *valori medi normali nell'uomo*: *volume di sangue cc. 5000, Hb. gr. 15,70 % e bilina totale mgr. 130*; in attesa che vengano eseguite ricerche sistematiche sul ricambio emoglobinico della *donna*, abbiamo calcolato per questa il 10 % circa in meno, essendo appunto nella donna del 10 % inferiori i globuli rossi per mmc di sangue ed i valori ponderali dell'Hb.: *volume di sangue cc. 4500, Hb. gr. 14,10 % e bilina totale mgr. 120*.

Le formule sono le seguenti per il calcolo dell'*indice emolitico* (I.E.):

$$\text{per l'uomo} \quad \frac{5000}{x \text{ V.S.}} \times \frac{15,70}{x \text{ Hb.}} \times \frac{B}{130} = \text{I. E.}$$

$$\text{per la donna} \quad \frac{4500}{x \text{ V.S.}} \times \frac{14,10}{x \text{ Hb.}} \times \frac{B}{120} = \text{I. E.}$$

Applicando la prima formula, nelle nostre 16 osservazioni abbiamo ottenuto un valore medio dell'I.E. di 0,98, cioè quasi uguale all'unità, con oscillazioni fra 0,60 e 1,56, ma compreso nella maggior parte dei casi fra 0,80 e 1,20.

Sostituendo al volume del sangue determinato direttamente quello calcolato in base all'8 % del peso corporeo, abbiamo trovato nei singoli casi, ad eccezione di qualcuno, una notevole concordanza dei valori. Abbiamo infatti già rilevato che in condizioni normali il calcolo del volume del sangue dall'8 % del peso corporeo può fornire risultati abbastanza esatti, mentre in condizioni patologiche si possono ottenere risultati molto lontani dal vero, come risulta anche da nostre osservazioni.

Date le oscillazioni fisiologiche dell'I.E., consideriamo come normali i valori compresi fra 0,50 e 1,60; solo quando l'I.E. scende al di sotto di 0,50 o supera 1,60, diciamo che è diminuito o aumentato rispetto alla norma.

In condizioni normali ed in molte condizioni morbose la *quota urinaria della bilina* non incide sensibilmente sui valori dell'I.E., nè su quelli dell'I.L., di cui ci occuperemo ora. Ma in condizioni particolari, specialmente negli stati di insufficienza epatica, i valori bilinici urinari possono essere così elevati, da influire fortemente sugli indici di valutazione del ricambio emoglobinico. Riteniamo perciò opportuno determinare in ogni caso anche la bilina urinaria.

L'*indice di logorio* (I.L.), l'« *Urobilin-Mauserung-Index* » di HEILMEYER, che rappresenta, come abbiamo già detto, la quantità di bilina in mgr. corrispondente a 100 gr. di Hb. circ., ha presentato un valore medio di 16, esattamente uguale a quello trovato da HEILMEYER e collab. nelle loro ricerche, confermando così la costanza dei rapporti — almeno in condizioni fisiologiche — fra dotazione emoglobinica individuale ed escrezione bilinica.

In condizioni normali dunque vengono eliminati in media 16 mgr. di bilina (con le feci e con le urine) per 100 gr. di Hb. circ., con oscillazioni fra mgr. 10,2 e mgr. 25,9, mentre HEILMEYER considera come nor-

male un I.L. compreso fra 10 e 20, sebbene nei 14 individui sani da lui studiati, abbia osservato due volte valori superiori a 20 (fino a 23).

In rapporto alle oscillazioni normali dell'I.E., che abbiamo considerato comprese tra 0,50 e 1,60, riteniamo che si debba ammettere una oscillazione fisiologica dell'I.L. fra 8 e 26, che è dunque molto più ampia di quella dell'I.E., essendo in effetti l'I.L. una misura molto più sensibile.

Noi abbiamo avuto occasione di calcolare in molte condizioni morbose l'I.L. e lo abbiamo trovato un indice di valutazione molto fine del ricambio emoglobinico, meritevole, per la sua grande utilità, di essere adottato più largamente in clinica accanto all'I.E.

Di grande interesse è la questione se il ritmo dell'emolisi sia costante nello stesso individuo, o subisca invece delle variazioni spontanee, ben inteso rimanendo invariate le condizioni sperimentali.

Come abbiamo già visto, secondo le osservazioni compiute da HEILMEYER e OETZEL 5 volte nel corso di 9 mesi sopra uno stesso individuo sano, il ricambio emoglobinico può subire variazioni cospicue, con oscillazioni dell'I.L. da 10,9 a 18,8. Anche in una nostra osservazione (n. 8), in cui il ricambio emoglobinico è stato studiato due volte a distanza di 37 giorni, abbiamo ottenuto valori diversi, ma con differenze molto modeste: da 16,1 a 18,73 per l'I.L.

Sembra dunque che già normalmente tale ricambio subisca delle oscillazioni spontanee in più o in meno, che secondo le ricerche citate potrebbero essere anche rilevanti, sebbene comprese entro i limiti fisiologici degli indici di valutazione. Per potere dunque affermare che una certa condizione sperimentale ha esercitato un'influenza sul ricambio emoglobinico, è necessario che le modificazioni di questo siano costanti, ben nette ed univoche.

Per quanto riguarda, infine, i nuovi indici di valutazione proposti da BOCCUZZI e GIACHERO, in seguito alle loro interessanti ricerche, vediamo che nelle nostre 16 osservazioni l'*escrezione bilinica riferita a 100 calorie basali* presenta un valore medio un po' più alto di quello trovato dagli AA.: 8,1, con oscillazioni più ampie: fra 4,4 e 11,62; il che non può sorprendere, dato che l'escrezione bilinica totale è già in condizioni fisiologiche molto variabile. Peraltro noi, a differenza degli AA., abbiamo calcolato il solo valore Benedict, senza determinare il M.B.; ma trattandosi di individui sani, riteniamo che il M.B. reale differisca da quello ideale in misura così modesta da non influire sensibilmente sul calcolo dell'*indice di emolisi assoluta (I.E.A.)*.

Nel calcolo dell'*indice di emolisi relativa (I.E.R.)* abbiamo sostituito ai valori emometrici quelli ponderali dell'Hb., secondo la seguente formula:

$$\text{I. E. A.} \times \frac{15,70}{\text{Hb.}}$$

in cui I.E.A. e Hb. rappresentano rispettivamente l'indice di emolisi assoluta ed il valore in grammi % dell'Hb. del soggetto in esame e 15,70 il valore in grammi % dell'Hb. dell'individuo normale.

Sia l'uno che l'altro indice hanno oscillato nelle nostre ricerche intorno all'unità: fra 0,57 e 1,50 (con una media di 1,05), l'I.E.A.; fra 0,62 e 1,51 (con una media di 1,03) l'I.E.R.

Questi indici servono a completare l'apprezzamento del ricambio emoglobinico, in rapporto al ricambio basale, ma non possono sostituire le misure fondamentali rappresentate dall'I.E. e dall'I.L. perchè non tengono conto di uno dei dati fondamentali del ricambio emoglobinico, e cioè della dotazione emoglobinica individuale; questa infatti può essere desunta solo dalla conoscenza del volume del sangue oltre che del valore ponderale dell'Hb.

3) Conclusioni.

Non è possibile stabilire un bilancio emoglobinico perchè riusciamo a dosare sotto forma di bilina solo una parte dei prodotti del catabolismo emoglobinico: la quota che sfugge al nostro esame sembra essere notevole, ma non è possibile precisarla quantitativamente.

In base alle nostre conoscenze attuali, si può affermare con una certa sicurezza che la bilina degli escreti, rappresentata in massima parte da stercobilinogeno e dalla rispettiva bilina ed in misura molto più modesta da urobilinogeno IX α e dalla rispettiva bilina, deriva tutta dall'Hb. catabolizzata, dato che la sua genesi dagli alimenti, anche se contenenti delle emine, può essere cramai esclusa; inoltre, dalle ricerche di MELDOLESI e SIEDEL risulterebbe che quel complesso cui diamo il nome di bilina non può derivare dalla *mioglobina*, il cui catabolita, la *miobilina*, non può essere in alcun modo confuso con la stercobilina e l'urobilina IX α ; dobbiamo considerare infine che se queste due biline si originassero anche dai fermenti respiratori dei tessuti a nucleo eminico, la loro quantità sarebbe così esigua da non incidere sensibilmente sui valori bilinici degli escreti.

Il *deficit bilinico* è dovuto verosimilmente a tre fattori: alla riutilizzazione da parte dei tessuti emopoietici dei prodotti del catabolismo dell'Hb. nelle fasi iniziali pre-epatica ed epatica; al riassorbimento intestinale della bilina e forse anche della bilirubina ed alla trasformazione di una parte di queste sostanze in prodotti diversi dalla bilina; infine, alla distruzione di una parte della bilina per opera della flora microbica del crasso.

Poichè il *deficit* fisiologico del bilancio emoglobinico sembra essere variabile, per quanto entro certi limiti, i vari calcoli che sono stati fatti per stabilire la quantità di Hb. che viene catabolizzata nelle 24 ore e la durata del ciclo vitale del globulo rosso hanno portato a risultati molto discordi e in ogni caso dubbi.

Per quanto riguarda poi il calcolo proposto da HEILMEYER e collab. per stabilire la quantità di Hb. che viene immessa ogni giorno in circolo, in base al numero dei reticolociti presenti nel sangue periferico, lo riteniamo molto ingegnoso, ma altrettanto infido.

Sebbene non si possa stabilire un bilancio emoglobinico, si può formulare tuttavia un giudizio sufficientemente esatto sull'entità del ricambio della Hb., quando si conoscano i valori della *Hb. circolante* e quelli dell'*escrezione bilinica* dell'individuo in esame; fra questi due valori esistono infatti rapporti abbastanza stretti, che sono utilizzabili come indici di valutazione di tale ricambio: l'*indice emolotico* (I.E.) e l'indice bilinico di logorio o, più semplicemente, *indice di logorio* (I.L.).

Nella formula di LICHTENSTEIN-TERWEN-GREPPI per il calcolo dell'I.E., il valore della Hb. circolante dovrebbe risultare dal rapporto fra peso corporeo ed emometria, ammettendo che il volume del sangue rappresenti il 7 % del peso corporeo (GREPPI e RATTI) e che l'emometro sia tarato in maniera che il valore 100 della scala corrisponda a gr. 15,5 % di Hb.

Ma a parte il fatto che il volume del sangue rappresenta nell'uomo l'8 % circa del peso corporeo, secondo i risultati delle ricerche più recenti, comprese le nostre, e che l'emoglobinemia è un po' più alta (gr. 15,75 % secondo le nostre ricerche), mentre la sua determinazione emometrica è troppo grossolana ed infida, è certo che in condizioni patologiche la massa di sangue può essere notevolmente diversa da quella teorica dell'8 %.

Nel calcolo dell'I.E. non si può dunque prescindere dai valori reali della Hb. circ., ottenuti mediante misurazione del volume del sangue e dell'Hb. (in gr. %) mediante un metodo sicuro.

Nella formula di LICHTENSTEIN-TERWEN-GREPPI abbiamo perciò dovuto sostituire al peso individuale il volume del sangue, calcolandolo nel-

l'uomo pari a 5000 cc., ed ai valori emometrici i gr. % di Hb., calcolando pari a gr. 15,70 % il valore emoglobinico normale dell'uomo. La escrezione bilinica normale è stata da noi valutata a mgr. 130 nelle 24 ore, in base ai risultati delle nostre indagini, che peraltro concordano perfettamente con quelle degli autori tedeschi, se riferiamo i valori bilinici a quelli dell'Hb. circ.

Per la donna, di cui ignoriamo i valori normali dell'escrezione bilinica, abbiamo calcolato cifre del 10 % inferiori a quelle dell'uomo, essendo la sua emoglobinemia del 10 % più bassa.

In base a questi criteri, abbiamo modificato così la formula di LICHTENSTEIN-TERWEN-GREPPI:

$$\text{per l'uomo} \quad \frac{5000}{x \text{ V.S.}} \times \frac{15,70}{x \text{ Hb.}} \times \frac{B}{130} = \text{I. E.}$$

$$\text{per la donna} \quad \frac{4500}{x \text{ V.S.}} \times \frac{14,10}{x \text{ Hb.}} \times \frac{B}{120} = \text{I. E.}$$

Dato che l'I.E. è soggetto ad oscillazioni notevoli già in condizioni fisiologiche, riteniamo che si debbano considerare come abnormi solo cifre inferiori a 0,50 o superiori a 1,60.

Anche per l'*indice di logorio*, che a nostro avviso, è la misura più sensibile del ricambio emoglobinico, bisogna considerare come normali oscillazioni un po' più ampie di quelle ammesse da HEILMEYER e cioè comprese fra mgr. 8 e mgr. 26 di bilina per 100 cc. di Hb. circ.

Mentre la conoscenza dei valori bilirubinemici è certamente un utile complemento degli indici di valutazione del ricambio emoglobinico, l' ϵ α del siero e delle urine ha scarso interesse, a causa della sua aspecificità.

Perchè lo studio del ricambio emoglobinico fornisca valori sicuri, che possano essere utilizzati in clinica, e sveli errori anche iniziali della emolisi, è necessario che sia condotto con la tecnica più scrupolosa: che siano usati cioè i metodi più precisi di esame (i metodi fluorometrici non sono utilizzabili!), che il periodo di osservazione abbia una durata sufficientemente lunga (almeno 5 giorni, preferibilmente una settimana), che si curi la regolarità dell'alvo e si eseguano i dosaggi bilinici su materiale fresco.

Anche in queste condizioni, è opportuno essere prudenti nelle conclusioni ed ammettere un errore del ricambio emoglobinico solo quando i suoi indici di valutazione siano aumentati o diminuiti nettamente rispetto ai limiti delle loro oscillazioni fisiologiche.

Bisogna guardarsi bene dal formulare giudizi in base a ricerche condotte per un tempo eccessivamente breve e con tecnica impropria, essendo facile incorrere in errori grossolani!

(Pervenuto in Redazione
il 1° dicembre 1941-XX)

RIASSUNTO. — Gli AA. hanno studiato il ricambio dell'emoglobina in 16 individui sani, stabilendo i seguenti valori medi normali nell'uomo: *volume di sangue* cc. 5.000, *Hb.* gr. 15,70 %, *bilina totale* mgr. 130, e calcolando i seguenti valori medi normali nella donna: *volume di sangue* cc. 4.500, *Hb.* gr. 14,10 % e *bilina totale* mgr. 120.

In base a questi valori, gli AA. hanno proposto le formule seguenti per il calcolo dell'indice emolitico:

$$\text{per l'uomo} \quad \frac{5.000}{x \text{ V.S.}} \times \frac{15,70}{x \text{ Hb.}} \times \frac{B}{130} = \text{I.E.}$$

$$\text{per la donna} \quad \frac{4.500}{x \text{ V.S.}} \times \frac{14,10}{x \text{ Hb.}} \times \frac{B}{120} = \text{I.E.}$$

Secondo gli AA., si possono considerare come normali valori dell'indice emolitico compresi fra 0,50 e 1,60 e valori dell'indice di logorio compresi fra 8 e 26.

Date le cospicue oscillazioni di questi indici in condizioni normali, per ammettere un errore del ricambio emoglobinico, occorre che essi siano aumentati o diminuiti nettamente rispetto ai limiti delle loro oscillazioni fisiologiche.

346221

BIBLIOGRAFIA

- ADLER e SACHS, *Ueber Urobilin*, « Z. f. die ges. exp. Mediz », 31, 1923.
- BELONOGOWA N. S., « D. Arch. Klin. Med. », 162, 297, 1928
- BINGOLD, « Klin. Woch. », 289, 1938.
- BOCCUZZI e GIACCHERO, « Haematologica », xx, fasc. VIII, 1939.
- BROWN, Mc. MASTER e ROUS, « J. of exp. Med. », 37, 733, 1923.
- BRUGSCH e KAWASHINA, « Z. exp. Path. u Therapie », 8, 645, 1911.
- EPPINGER, *Leberkrankheiten*, Ed. Springer, Berlino, 1938.
- SINGER K., « Z. exp. Med. », 71, 137, 1930; 73, 92, 1930.
- « Wien. Arch. inn. Med. », 20, 59, 1930.
- GREPPI E., *Il metodo del Terwen per la determinazione quantitativa della bilina*, « Folia clinica, chimica et microscopica », I, 2, 1926.
- *Valori normali del ricambio emoglobinico. L'indice emolitico*, « Archivio di patologia e clinica medica », 5, 459, 1926.

- HALBACH H., *Ueber Stercobilin u. Urobilin IX a.* « Erg. inn. Med. », 55, 1, 1938.
- HEILMEYER L., *Lehrb. d. patholog. Physiologie*, 2 aufl., 1937.
- *Erkennung u. Behandlung d. Anäm.en*, « Erg. inn. Med. », 55, 320, 1938.
- *Blutfarbstoffwechselstudien. I. - Probleme, Methoden u. Kritik d. Whippleschen Theorie*, « D. Arch. f. Klin. Med. », 171, 123, 1931; II. - (in collab. con OETZEL W.), *Ergebnisse bei Gesunden. Diätversuche. Der Blutfarbstoffwechsel im Hunger*, « D. Arch. f. Klin. Med. », 171, 365, 1931.
- HEILMEYER L. e KREBS W., « Bioch. Z. », 231, 393, 1931.
- HEILMEYER L. e OTTO, « Z. Exp. Med. », 1931.
- HEILMEYER L. e WESTHÄUSER, *Reifungsstudien an überlebenden Reticulocyten in vitro u. ihre Bedeutung f. die Schätzung d. Täglichen Hämoglobinproduktion in vivo*, « Z. Klin. Med. », 121, 361, 1932.
- JAKOBS e SCHEFFER, « Z. exp. Med. », 44, 1924.
- LICHTENSTEIN, « Münchn. Med. Woch. », 72, 1962, 1925.
- LICHTENSTEIN - TERWEN, *Ueber Blutmauserung u. Urobilinausscheidung*, « D. Arch. Klin. Med. », 149, 102, 1925.
- MELDOLESI G. e SIEDEL W., *Sulla miobilina, un nuovo pigmento biliare di derivazione dalla bilifuscina*. Comunicaz. al XLIV Congr. della Soc. Ital. di Med. Int., 1939.
- MONASTERIO G., *Disturbi del ricambio*. Dal « Trattato di Diagnostica funzionale » diretto da C. FRUGONI. Ed. Wassermann, Milano, 1941.
- MONASTERIO G. e SCOTTI G., « Minerva medica », xxxii, n. 17 e n. 34, 1941.
- MORAWITZ e KÜHL, « Klin. Woch. », 4, 7, 1925.
- RETZLAFF, « D. Med. Woch. », 711, 1922; 26, 1923.
- RIDDLE, « Arch. int. Med. », 46, 447, 1930.
- ROUS, BROWN e Mc. MASTER, « J. of. exp. Med. », 73, 421, 1923.
- SCHIODT, *Lebensdauer d. Erythrozyten*, « Acta Med. Scandin. », 95, 49, 1938.
- SCHULTEN H., *Lehrb. d. Klin. Hämatologie*. Ed. G. Thieme, Lipsia, 1939.
- SCHRIYVER, « Klin. Woch. », 8, 312, 1929.
- TERWEN A. J. L., « D. Arch. f. Klin. Med. », 149, 72, 1925.
- WHIPPLE G. H., « Arch. int. Med. », 29, 711, 1922.
- WHIPPLE G. H. e HOOPER, « Amer. J. Physiol. », 40, 349, 1916; 43, 258, 1917 e 45, 576, 1918.

