#### GIULIANO DALL'OLIO\* - ELENA DALL'OLIO\*

# 1879: l'influenza del fegato nella produzione dell'urea dimostrata dalla chimica patologica\*\*

#### 1879: urea liver synthesis demonstrated by pathological chemistry

**Summary** – In the second half of the 19th century, a new discipline called «Pathological Chemistry» or «Clinical Chemistry» arose as a result of the publication of «Animal Chemistry» (1842), a work by Justus Liebig on the application of chemistry to physiology and pathology. At that time Giorgio Roster, a physician-chemist working in the laboratory department of Firenze Hospital, examined the debated the problem of urea formation sites in the human body. Making clever use of many results of blood and urine analyses performed for diagnostic purposes in Firenze laboratory (Santa Maria Nuova) since 1867, Roster in 1879 published a work in order to confirm the urea liver synthesis theory observing its concentration decrease in urine and blood in patients with liver diseases. Very low urea concentration in urine, and its complete lack in blood observed in diseases where only the liver is fully ravaged, especially acute yellow atrophy and phosphorus poisoning, leads Roster to the certainty that urea is prevalently produced in the liver.

# La «Chimica Patologica»

Nei primi anni del XIX secolo, le indagini sui liquidi biologici come supporto diagnostico sono limitate ancora all'uroscopia, effettuata nell'ambulatorio del medico o al letto del malato, e alla semplice osservazione del comportamento del sangue estratto dall'organismo vivente (separazione in siero e «crassamento», formazione della «cotenna»).

Iniziano anche gli studi di «chimica animale»: sull'urina con la prima completa analisi chimica quantitativa (1809) ad opera di Jöns Jakob Berzelius (1779-

<sup>\*</sup> Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia. Ospedale «S. Bortolo». Vicenza.

<sup>\*\*</sup> Relazione presentata al X Convegno Nazionale di «Storia e Fondamenti della Chimica» (Pavia, 22-25 ottobre 2003).

1848), e sui calcoli con gli autorevoli lavori di Antoine Françoise Fourcroy (1755-1809), Nicolas Louis Vauquelin (1763-1829), William Hyde Wollaston (1766-1828), Alexander John Marcet (1770-1882) e Luigi Valentino Brugnatelli (1761-1818) («Litologia umana», 1819). Sono indagini rivolte a problematiche inerenti la fisiologia piuttosto che alla diagnostica clinica e sono condotte con i tradizionali metodi della chimica analitica allora in uso per l'analisi delle acque e dei minerali.<sup>1</sup>

Una più stretta interazione fra medicina e chimica, che è il naturale evolversi di una già consolidata collaborazione fra fisiologi, chimici e clinici e che apre la via alla medicina scientifica che subentra alla medicina speculativa del periodo romantico, inizia a Berlino negli anni 1837-1840. È proprio dalla fusione di varie discipline, e non dalla divisione o specializzazione di una «disciplina madre», che nasce questa scienza interdisciplinare, che avrà nomi diversi: «patologia clinica», «chimica medica», «chimica clinica», «chimica patologica».² Le prime applicazioni di analisi chimiche ai materiali biologici dell'uomo erano di fatto iniziate durante le disastrose epidemie di colera asiatico del 1830 a Mosca e del 1831 a Berlino dettate dalla impellente e disperata necessità di individuare la natura del terribile morbo e trovare un modo di arginare il suo dilagare in tutta l'Europa.³

Le indagini chimiche erano generalmente condotte da specialisti in chimica analitica che potevano essere medici che si dedicavano a questa disciplina o i già preparati farmacisti.

Johannes Müller (1801-1858), fondatore della scuola di fisiologia a Berlino, negli anni intorno al 1840 lavora con il chimico Eilhart Mitscherlich (1794-1863); il clinico Lucas Schönlein nel 1840 alla clinica universitaria Charité (Berlino) si avvale dell'opera del valente farmacista Johann Franz Simon (1807-1843) allievo di Heinrich Rose (1795-1864). Grazie a questi studiosi Berlino diviene la culla della «chimica clinica»: essi creano una «scuola» che incoraggia gli allievi ad un approccio quantitativo sistematico dei processi chimici che stanno alla base di problematiche di fisiologia e di patologia che proprio in quegli anni si stanno dibattendo.

Sarà nel 1841-42 quando Justus Liebig (1803-1873) «crea» la «chimica patologica» con la pubblicazione dell'opera *La chimica organica applicata alla fisiologia animale ed alla patologia* (1842) che la chimica trova «ufficialmente» impiego negli studi di fisiologia e di patologia e si apre un nuovo interessante campo di attività professionale per i chimici.<sup>4</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> GIULIANO DALL'OLIO, L'applicazione dei tradizionali metodi della chimica alle analisi chimico-cliniche: il cannello ferruminatorio, in ROMOLO M. DORIZZI, GIULIANO DALL'OLIO, Classici della Medicina di Laboratorio, Vol. 2, Torino, GET, 1999, pp. 93-97.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> JOHANNES BÜTTNER, Clinical Chemistry: A professional field for phisicians and natural scientists in Europe, «European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry», 29, 1991, pp. 3-12.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> CARL WITTSTOCK, Chemische Untersuchungen als Beiträge zur Physiologie der Cholera, «Annalen der Physik und Chemie», 100, 1832, pp. 509-5333.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> ERIKA HICHEL, The emergence of Clinical Chemistry in 19th century: presuppositions and consequences, «Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry», 20, 1982, pp. 521-530.

Sono proprio gli allievi di Liebig che fondano i primi «laboratori clinici» dove si eseguono analisi chimiche qualitative e quantitative di urine, sangue e altri materiali ad uso soprattutto della medicina pratica ma utili anche agli studi di fisiologia e patologia e dove si tengono corsi di chimica patologica per gli studenti di medicina. Solo alcuni esempi: il Laboratorio di chimica clinica dell'Università di Würzburg (1842) diretto dal medico chimico Johann Joseph Scherer (1814-1869), il Laboratorio di chimica patologica di Vienna (1844) fondato dal chimico Johann Florian Heller (1813-1871) all'Allgemeines Krankenhaus, ed ancora a Breslavia (1852), a Königsberg (1865), a Berlino, ad Heidelberg.

Successivamente a partire dalla metà del secolo la chimica patologica o chimica clinica trova la sua espressione in laboratori ospedalieri, laboratori di reparto, laboratori delle farmacie ospedaliere e settori di chimica degli istituti di patologia dove, oltre alle indagini di routine a scopo diagnostico, vengono sviluppati specifici metodi chimici per materiali biologici e avviate ricerche fisiopatologiche e cliniche. Un aspetto caratteristico di questi nuovi laboratori è l'uso di strumentazione analitica che permette misure quantitative che consentono una più netta differenziazione nella descrizione dei fenomeni rispetto ai precedenti metodi qualitativi. 6

In Italia il primo Laboratorio di chimica organica sorge nel 1840 all'Arcispedale di Santa Maria Nuova a Firenze, è diretto dal chimico Gioacchino Taddei (1792-1860) e si eseguono le «ricerche della Chimica che potevano maggiormente fermare l'attenzione del medico (...) in sussidio alla clinica medica». In seguito il laboratorio verrà aggregato alla cattedra di Chimica organica patologica che poi diverrà Chimica applicata alla Patologia e alla Fisiologia e sarà guidato dal 1851 da Serafino Capezzuoli (1813-1888) e dal 1878 da Giorgio Roster (1843-1927).<sup>7</sup>

### L'urea

L'urea venne identificata nell'urina dell'uomo nel 1773 da Hilaire Marin Rouelle (1718-1779) (extractum saponaceun urinae) dalla formazione di caratteristici cristalli per aggiunta di acido nitrico.

Il nome urea fu invece coniato dal medico-chimico Antoine Fourcroy e dal farmacista Nicolas Vauquelin che la isolarono nel 1799.

Nel 1817 l'esatta composizione chimica venne stabilita da William Prout (1785-1850) che la ritrovò anche nel sangue degli animali e dell'uomo.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> JOHANNES BÜTTNER, *The origin of clinical laboratories*, «European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry», 30, 1992, pp. 585-593.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> J. BÜTTNER, *Impacts of laboratory methodology on medical thinking in the 18th century*, «Clinical Chemistry and Laboratory Medicine», 38, 2000, pp. 57-63.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> G. Dall'Olio, Personaggi della Chimica clinica italiana dell'Ottocento, Genova, Medical Systems, 2000.

#### L'urea nella fisiologia umana

L'urea, «il materiale che caratterizza principalmente l'orina umana»,8 è uno dei composti animali più studiati fin dall'inizio dell'Ottocento. Il problema che si pongono i chimici ed i fisiologi riguarda le modalità e la sede di formazione dell'urea nell'organismo umano ed in tal senso sono rivolti molti studi dell'epoca. «Nessun altro principio costituente l'orina è stato, come l'urea, così fecondo di studi e ricerche. La sua origine, il suo luogo e modo di formazione, la sua eliminazione, la sua maniera di comportarsi nello stato fisiologico, furono altrettanti punti e quesiti posti innanzi, e in parte vittoriosamente risoluti».9

Le modalità di formazione dell'urea dividono gli studiosi. Due sono le teorie più accreditate nella seconda metà dell'Ottocento: Apollinaire Bouchardat (1809-1886) «più volte e valorosamente ha sostenuto che l'urea deve riguardarsi quale il prodotto di uno sdoppiamento dei principii immediati azotati». Prevost, Dumas, Gmelin, Müller, Bernard, Barresvill, considerano l'urea come il prodotto di ossidazione delle «materie albuminoidi» e Béchamp pubblica i risultati di esperimenti a conferma di tale teoria peraltro subito smentiti da altri. 10

«Si ammetta l'una o l'altra delle due teorie, qual è ora il posto dove ha luogo questa formazione?».<sup>11</sup>

Anche su questo argomento gli «addetti ai lavori» sono più che mai divisi.

Bernard, Barresvill, Meissner contrappongono validi argomenti a quanti vedono nei reni la formazione dell'urea, ma saranno Jean Louis Prévost (1790-1850) e Jean Baptiste Dumas (1800-1884) nel 1821 ad osservare che la rimozione dei reni negli animali superiori causa un aumento di urea nel sangue e quindi a chiarire inconfutabilmente la loro funzione di eliminazione e non di produzione dell'urea. Però, quando nel 1828 Friedric Wöhler (1800-1882) annuncia la sintesi dell'urea scrive a Berzelius: «posso produrre urea senza la necessità di un rene e neppure di un animale, sia uomo o cane». I sostenitori della teoria della formazione dell'urea per ossidazione delle materie albuminoidi indicano come luogo di questa reazione i capillari, altri asseriscono che essa deriva dalla scomposizione dei globuli rossi (Fuhrer, Ludwig, 1855), c'è chi con dati sperimentali alla mano garantisce che l'urea si forma nel sangue per scomposizione dell'acido urico (Neubauer),

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Giorgio Roster, Sulle analisi eseguite in quest'ultimo triennio nel laboratorio di chimica patologica nella scuola di Firenze, «Lo Sperimentale», 25, 1870, pp. 370-379, 447-463, 568-576; 26, 1870, pp. 263-273, 384-393; 27, 1871, pp. 161-175.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> G. Roster, L'influenza del fegato nella produzione dell'urea dimostrata dalla chimica patologica, «Lo Sperimentale», 44, 1879, pp. 153-164, 225-261.

<sup>10</sup> ROSTER, L'influenza del fegato cit.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Ibidem.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> JEAN L. PREVOST, JEAN B. DUMAS, Examen du sang et de son action dans le divers phènoménes de la vie, «Bibliothèque universelle, sciences et arts», 18, 1821, pp. 208-220.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> James R. Partington, A history of chemistry, vol. 4, London, MacMillan, 1964.

chi ne indica la sorgente «nell'intima trama dei tessuti», chi la mette in relazione con la «metamorfosi del tessuto muscolare», per altri ancora si produrrebbe nel fegato, nel pancreas, nel cervello.<sup>14</sup>

Solo nel 1882 Schroeder, con definitivi esperimenti sugli animali, identifica il fegato come produttore dell'urea, anche se la esclusività di quest'organo nella funzione ureo-formativa sarà oggetto di dibattito ancora per molti anni.

Un apporto interessante alla soluzione del problema del sito di formazione dell'urea nell'organismo umano viene, già nel 1870, da Giorgio Roster, all'epoca aiuto al laboratorio dell'ospedale di Santa Maria Nuova a Firenze.

### Giorgio Roster

Giorgio Roster (1843-1927) si laurea in medicina all'Università di Pisa nel 1864 e, come previsto dagli ordinamenti scolastici dell'epoca, conclude gli studi di Medicina e Chirurgia a Firenze nel 1866. Nello stesso anno, dopo qualche mese di frequenza alla clinica medica nell'Arcispedale di Santa Maria Nuova a Firenze, diviene aiuto alla cattedra e al Laboratorio di Chimica organico-patologica diretti dal Capezzuoli dove «con le naturali attitudini onde era fornito il Roster divenne ben presto un valentissimo cultore di questa speciale disciplina».<sup>15</sup>

Tra il 1870 e il 1872 su incarico del Ministero della Pubblica Istruzione visita le università ed i laboratori dell'Austria e della Germania per studiarne l'organizzazione ed i metodi di insegnamento della chimica e delle scienze sperimentali. Frequenta corsi di perfezionamento a Zurigo nel Laboratorio di Chimica organica di Johannes Wislicenus (1835-1902) ed a Strasburgo nel Laboratorio di Chimica fisiologica di Felix Hoppe-Seyler (1825-1895), fondatore del primo giornale di biochimica, Zeitschrift für physiologische Chemie (1877).

Nel 1878 sostituisce il Capezzuoli nell'insegnamento della Chimica organicopatologica e nella direzione del laboratorio di S. Maria Nuova e l'anno successivo è incaricato anche dell'insegnamento di Igiene.

Dal 1881 al 1890 è professore straordinario di Chimica fisiologica e patologica e quindi fino al 1895 detiene l'insegnamento di Chimica applicata alla fisiologia e alla patologia.

Dal 1894 al 1918 è ordinario di Igiene a Firenze.

Roster si occupa di clinica, di istologia, di chimica biologica «che coltivò per anni con larga messe di preziose e originali osservazioni» e di igiene, disciplina in cui utilizza le sue vaste cognizioni di chimica per lo studio del suolo, delle acque e dell'aria pubblicando lavori di grande valore.

«Roster fu un vero scienziato, appassionatamente entusiasta delle ricerche di

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Roster, L'influenza del fegato cit.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Francesco Leoncini, Rendiconti delle adunanze dell'accademia Medico-Fisica Fiorentina. Commemorazione dei soci defunti, «Lo Sperimentale», 81, 1927, pp. 242-246.

laboratorio, nelle quali riuscì valentissimo sia per l'acuto spirito di osservazione, sia per l'abilità tecnica, che lo portò ad escogitare non pochi metodi nuovi e nuovi strumenti, altri modificandone per renderli più perfetti». <sup>16</sup> Costruisce un nuovo tipo di microscopio, un apparecchio per riprodurre in disegni le immagini dei preparati e uno speciale obiettivo per microfotografia avendone intuito le utili applicazione nell'indagine scientifica. «Lo studio della Chimica applicata alla medicina aveva bisogno di un occhio più potente del nostro, che incominciasse a vedere là dove l'altro terminava. È forse dallo studio complesso e riunito dei caratteri chimico-microscopici della materia animale che la nostra scienza deve molto attendere per l'avvenire» (1870). <sup>17</sup> Nel 1892 dà alle stampe un manuale di «Fotomicrografia».

Nella sua lunga attività scientifica, alla quale può attendere fino alla morte all'età di 85 anni, pubblica più di 200 lavori, diviene socio di numerosissime società scientifiche e riceve ambite onorificenze fra le quali alcune a livello nazionale ed europeo per le sue innovazioni nel campo della microfotografia.

# L'impegno di Roster nella Chimica Patologica

Dell'opera di Roster, prima come aiuto e quindi come direttore del laboratorio di chimica applicata alla medicina dell'ospedale di S. Maria Nuova, sono indicativi due lavori pubblicati su «Lo Sperimentale», un giornale di «scienze mediche» assai noto in Italia ed anche in Europa nella seconda metà dell'Ottocento (Fig. 1).

Il primo del 1870, di quasi 100 pagine, riporta gli studi «*chimico-patologici*» compiuti dal 1867 al 1869 nel laboratorio di Firenze prevalentemente a scopo diagnostico. È un saggio interessante per capire il metodo di lavoro seguito nel laboratorio dell'ospedale di Firenze dove grande attenzione veniva posta alla fase analitica, ma anche alla pre-analitica con una attenta raccolta dei campioni biologici corredata il più possibile da notizie anamnestiche e sulle cure in corso, ed al momento post-analitico con referti che riportano il metodo chimico seguito, i risultati e le conclusioni. Il tutto è registrato anche in un libro conservato in laboratorio, utile materiale per seguire l'andamento della malattia e per studi statistici ed epidemiologici.<sup>18</sup>

L'importanza scientifica del lavoro è indiscutibile, ma il suo pregio sta nel modo assolutamente chiaro e moderno con cui Roster vede il ruolo della chimica in medicina. «Render noti i risultati di un numero ragguardevole di analisi chimiche eseguite su prodotti patologici, corredando le più importanti di illustrazioni e commenti in rapporto al caso clinico; accennare a qualche conclusione che dai fatti osservati si possa ragionevolmente dedurre; confermare col fatto il vantaggio capitale che la Medicina e la Clinica in specie può attingere da questo studio, sotto il triplice aspetto della diagnosi, della prognosi e della terapeutica (...) da ciò si

<sup>16</sup> Ibidem.

<sup>17</sup> ROSTER, Sulle analisi eseguite cit.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Dall'Olio, Personaggi della chimica cit.

Anno XXXIII.

Fascicolo 9º - Settembre

Tomo XLIV.

# LO SPERIMENTALE

# GIORNALE ITALIANO DI SCIENZE MEDICHE

GIORGIO PELLIZZARI - PIETRO BURRESI - GIUSEPPE CORRADI Prof. di Anatomia Patologica

Prof. di Clinica Medica

Prof. di Clinica Chirurgica

CONDIRETTORE PER VENEZIA

Dott. M. R. LEVI Medico primario e Docente nello Spedale Civile

#### SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. L'influenza del fegato nella produzione dell'urea, dimostrata dalla chimica patologica, (contin. e fine), Dott. Giorgio Roster, pag. 225. — Leucocitemia e linfoma maligno. Dottori V. Brigidi e A. Tafani, 261. — CASISTICA. Due esempi di lesione della sostanza corticale del cervello, Dottori Brigidi e Banti, 276. - Contributo alle amputazioni parziali del piede, Dott. Giuseppe Tenderini, 281. — Incontinenza di orina durante la notte al seguito di un restringimento uretrale da blenorragie ripetute, guarita colla dilatazione graduale dell'uretra, Dott. Stefano Bazzani, 285. — SEZ.º Iº. – ANATOMIA PATOLOGICA. RASSEGNA dell'uretra, Dott. Stefano Bazzani, 285. — Ser. § 18. — ANATOMIA PATOLOGICA. RASSEGNA DELLA STAMPA. Della nevrite parenchimatosa spontanea, generalizzata o parziale, 288. — Ricerche sopra i vasi linfatici dello strato sotto-sieroso dell'utero, 291. — Ricerche sperimentali sopra l'atrofia del testicolo consecutiva alle contusioni di quest'organo, 293. — Le alterazioni dei nervi del derma nell'eccema, 296. — Nota sopra l'anatomia patologica dell'acne, 296. — Ser. «II.» — MEDICINA. RASSEGNA DELLA STAMPA. Nota su di un caso d'eresipela dei bronchi e del polmone (Pneumonia eresipelatosa), 297. — Emianestesia isterica con contrattura e tremolio dell'arto inferiore, 300. — La cura della diarrea e della dissenteria nell'età infantile, 301. — Lateropulsione cull'are nella paralysis agitans. 303. — Emianestesia setturia e ara autro call'are della calemita. oculare nella paralysis agitans, 303. — Emiplegía saturnina e sua cura coll'uso della calamita, 304. — Cura dell'albuminuria coll'uso della fucsina, o cloridrato di rosanilina, 305. — Sopra una nuova base organica nel corpo animale, 305. — Morfologia del sangue nella siflide, 306. — Spermatorrea guarita colle correnti continue, 306. — Pilocarpina nella siflidie, 306. — SEZ. HII. — CHIRURGIA. RIVISTA SINTETICA. Del ginocchio valgo e particolarmente della cura chirurgica del medesimo, G. Ciuti, 307. — RASSEGNA DELLA STAMPA. Due cistotomie seguife dalla sutura della curacia. del medesimo, G. Ciuti, 307. — RASSEGNA DELLA STAMPA. Due cistotomie seguife dalla sutura della vescica, 320. — Cistotomia sopra-pubica con la medicatura antisettica, 320. — Sull'enterrorafia, 321. — Un caso di splenotomia, 321. — Terapeutica del piede torto, 322. — Suggerimento intorno al modo di condursi nei casi di placenta previa, 323. — Caso di rottura della vagina durante il parto, 323. — Di un nuovo uncino per aiutare le trazioni del forcipe, 324. — RIVISTA BIBLIOGRAFICA, 324. — VARIETÀ. Intorno al parassitismo dell'oidium lactis, ed ai mezzi per prevenirne e combatterne lo sviluppo, Dott. A. Chiamenti, 326. — CRONACA. Un altro resultato felice ottenuto per la respirazione artificiale eseguita secondo il metodo Pacini, 334. — Società Medico-Fisica Fiorentina: Adunanza pubblica del 14 settembre, 334. — NECROLOGIE, 335.

# FIRENZE-VENEZIA

FIRENZE, TIPOGRAFIA CENNINIANA, 1879.

Fig. 1. Frontespizio del fascicolo di settembre 1879 de «Lo Sperimentale».

scorge non essere questo un lavoro puramente chimico e molto meno un nudo resoconto di analisi più o meno rigorose».

Illustra l'importanza di un laboratorio di «chimica patologica» come quello in cui egli opera «non grande, ma sufficientemente fornito di locali, di mezzi e di apparecchi quali i suoi studi e le sue ricerche esigono (...) e che ogni anno si arricchisce di qualche cosa, ora bilance di precisione e microscopi, ora altri istrumenti, altri apparecchi e utensili di fisica e chimica (...)» e dove lavora personale qualificato, senza però sminuire l'importanza delle indagini che ogni medico può effettuare al letto del malato, analisi semplici ma importanti soprattutto per coloro che esercitano lontano dai grandi centri, tanto importanti che vengono insegnate ai giovani medici proprio nel suo laboratorio, «io ho voluto solamente segnare i limiti a cui dovevan giungere questi saggi, che non potranno rimpiazzare (...) una analisi qualitativa un poco complicata, o la più facile e spedita analisi quantitativa». 19

#### Il fegato e la produzione dell'urea

È soprattutto il secondo lavoro, del 1879, che colpisce per l'originalità con cui Roster utilizza i dati di laboratorio per accreditare la teoria della formazione dell'urea nel fegato. Roster rivela una vastissima conoscenza della chimica e della patologia dell'argomento e dei risultati degli studiosi europei, ma è appunto il modello chimico-patologico (chimico-clinico) che egli utilizza, sfruttando sapientemente i risultati delle innumerevoli analisi chimiche delle urine e del sangue effettuate a scopo diagnostico nel laboratorio dell'ospedale di S. Maria Nuova a partire dal 1867 (più di 2600 determinazioni), a destare ancor oggi l'interesse di chi si occupa di Medicina di Laboratorio. «Oltre a giovare così alle osservazioni e ricerche della Patologia e della Clinica, potremo raccogliere notizie importanti e preziose relative allo stato fisiologico di alcuni principi costituenti l'organismo, non ché far commenti e trarre deduzioni sulla loro origine, sul loro modo di sviluppo e sulla loro importanza nelle funzioni della vita. In questo caso è l'alterazione patologica che può metter sulla via di una scoperta fisiologica». 20 Ed ancora: «Ecco adunque come i nostri studi, oltre a rischiarare alcuni punti controversi di Patologia, possano utilmente servire alla Fisiologia. Ripeterò ancora che avevano ben ragione il Prevost e il Dumas quando dicevano che se qualche cosa poteva chiarire l'origine dell'urea, erano le osservazioni istituite sull'orine morbose». È sull'urea che punta la sua attenzione e ricorda che se già nel 1870 molti traguardi erano raggiunti nello studio di questa sostanza in fisiologia cioè «nel suo modo di comportarsi nelle diverse circostanze in cui si trova l'animale nello stato di salute», non altrettanto approfondite erano le conoscenze nello stato patologico: «questo campo poco è stato percorso e meno attentamente studiato, da meritare che si ripari per l'avvenire a questa lacuna».<sup>21</sup>

<sup>19</sup> ROSTER, Sulle analisi eseguite cit.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Ibidem.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Ibidem.

Per poter discriminare fra lo stato di salute e quello di malattia attraverso le indagini chimiche serve però individuare dei «valori di riferimento» per i vari componenti il sangue e l'urina cioè i valori propri degli individui sani, solo allora i risultati delle analisi quantitative saranno utili come «segno chimico» per identificare le malattie e per stabilirne la gravità. Ecco allora che Roster «avanti di passare allo studio delle variazioni dell'urea nelle diverse malattie del fegato» deve stabilire la media giornaliera dell'urea eliminata con le urine nello stato fisiologico. «Il determinare questa media non è, come ho detto altre volte, cosa tanto facile»,²²² tuttavia presenta una tabella delle «medie fisiologiche dell'urea nelle 24 ore secondo i diversi autori» (Fig. 2) punto di partenza per la sua dimostrazione del ruolo del fegato nella formazione dell'urea. La tesi di Roster è infatti semplice: se i risultati dell'analisi chimica del sangue e dell'urina di malati di fegato mostrano una diminuzione di urea e questa diminuzione è tanto maggiore quanto più danneggiato è l'organo, al punto da scomparire quando la sua funzionalità è totalmente compromessa, allora è proprio lì che essa si forma.

Come si è detto l'argomento è all'epoca assai dibattuto, e Roster spiega le ragioni che lo hanno indotto ad intervenire fra tante controversie e incertezze. «Sebbene gli studi dei chimici, dei patologi e dei fisiologi sieno stati diretti con una certa insistenza alla risoluzione di questi problemi, e sebbene in questi ultimi tempi l'argomento abbia ricevuto largo contributo di studi feraci di importanti risultati, restano pur sempre alcuni punti oscuri ed altri incerti o contraddetti».

«La ragione principale che mi ha determinato a prender oggi la parola sopra un argomento adesso largamente discusso, è di possedere da molto tempo numerose osservazioni in proprio, corredate da minute analisi eseguite nel Laboratorio di Chimica patologica da me diretto. Basandomi sull'osservazione clinica e sui risultati della chimica, io pongo la questione in un campo dove fino ad oggi non fu posta che raramente, e sempre con un corredo o insufficiente o imperfetto di analisi e studi chimici fatti d'accordo con la clinica osservazione».

«Un'altra ragione che mi ha determinato a scegliere questo soggetto, è per rivendicare il merito di aver portato fino dai primi del 1870 un largo e valido contributo alla questione, pubblicando analisi chimiche ed osservazioni cliniche dalle quali risultava l'influenza manifesta che aveva il fegato sulla origine dell'urea».

«In tutti gli scritti comparsi dopo il 1870, non se ne trova uno che faccia menzione del mio lavoro, il quale ebbe la sorte che generalmente tocca a molti dei nostri lavori italiani. Eppure la mia memoria fu pubblicata in questo stesso giornale [Lo Sperimentale], abbastanza diffuso anche all'estero; e i fatti da me illustrati erano abbastanza interessanti essendo gli unici in quell'epoca nel campo della clinica, corredati da precise analisi chimiche eseguite con determinato intendimento, e da conclusioni abbastanza esplicite».<sup>23</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Roster, L'influenza del fegato cit.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Ibidem.

Ecco un quadro delle medie fisiologiche dell'urea nelle 24 ore secondo i diversi autori:

Becquerel 1	7 grammi
Heritierda 18 a 1	9 »
Boymond da 20 a 2	8 »
Roster da 22 a 2	5 »
Robin da 23 a 3	0 <b>»</b>
Bouchardat da 25 a 3	
Beale da 25 a 3	0 »
Beclard e Haupton a 2	8 »
Lecanu a 2	8 »
Berzelius a 3	0 »
Hepp da 28 a 3	3 »
Millon a 3	
Neubauer da 22 a 3	5 »
Kaup da 34 a 3	6 »
Kerner a 3	
Vogel da 25 a 4	0 »
Tom. XLIV — 1879.	15

Fig. 2. Tabella dei «valori normali» dell'urea nelle urine delle 24 ore secondo Roster ed alcuni autori francesi e tedeschi (Roster, *L'influenza del fegato* cit.).

A sostegno della sua tesi, Roster presenta 38 casi di pazienti con vari tipi di affezioni epatiche dirette o indirette dove ha rilevato diminuzioni più o meno marcate dell'urea nell'urina e nel sangue.

Il numero di casi esaminati per ciascuna delle diverse malattie del fegato sono:

- 4 casi di epatiti acute e croniche
- 4 itterizie per cause meccaniche, ostruzione del coledoco
- 5 alterazioni conseguenti a «febbri miasmatiche»
- 2 cirrosi epatica
- 6 atrofia giallo-acuta
- 2 degenerazione amiloide
- 6 degenerazioni adipose per avvelenamento da fosforo
- 8 tumori
- 1 grave alterazione di natura indeterminata

I casi con esito infausto sono sempre corredati da una sintesi del referto autoptico desunto dal «Bollettino di Anatomia patologica della Scuola di Firenze».

Nelle osservazioni più sotto riportate, si troverà forse che fanno difetto i dati e le nozioni cliniche, mentre sono ampiamente svolte le analisi chimiche. Non bisogna dimenticare ch'io ho preso a trattare l'argomento dal lato della chimica patologica, né voglio invadere un campo che altri con più cognizione di causa, e con più diritto saprà e potrà tentare. I pochi dati clinici che precedono i risultati chimici sono quelli stessi che corredavano le richieste per l'analisi di orine o di altri prodotti morbosi inviati al nostro laboratorio. Ho cercato, quando mi è stato possibile o quando ho creduto farlo senza creare indiscrezione verso i miei colleghi, di aggiungere quelle poche nozioni che erano necessarie alla intelligenza dei risultati dell'analisi.<sup>24</sup>

L'analisi delle urine avviene nella raccolta delle 24 ore e Roster adotta come «media giornaliera» (valore di riferimento) per l'urea quella che egli stesso ha calcolato fin dal 1870 (Fig. 2) e che «si avvicina di più a quella trovata dagli sperimentatori francesi, cioè in un paese che per il clima, il genere di alimentazione e le abitudini, somiglia maggiormente alle nostre regioni»: 22-25 grammi/24 ore (Fig. 3). Riporta alcune ragioni che spiegano le differenze, anche notevoli, dei valori proposti dai vari autori: poca standardizzazione nella raccolta dei campioni di urina, modi diversi di determinare la quantità giornaliera dell'urina emessa, esperienze fatte in paesi molto diversi per abitudini alimentari e caratteristiche climatiche, diversità dei metodi analitici (volumetrici; gas-volumetrici; gravimetrici con precipitazione dell'urea come nitrato il quale per alcuni contiene il 53% di urea per altri il 49%, dal peso specifico dell'urina).

Per rendersi conto del modo di procedere di Roster e della logica delle conclusioni a cui arriva, è sufficiente analizzare i risultati delle analisi chimiche dell'urea nelle urine e talvolta nel sangue di alcune delle nove patologie epatiche presentate che offrono forse una maggiore chiarezza del quadro (Fig. 4).

# Atrofia giallo-acuta del fegato

Senz'altro questa affezione epatica è quelle che balza subito all'occhio per i bassissimi valori di urea urinaria (Fig. 5). Dei sei casi presentati, cinque hanno esito infausto per cui la diagnosi viene confermata dall'osservazione anatomica ed è possibile analizzare il fegato ed il sangue (Fig. 6). Già Friedrich Theodor von Frerichs (1819-1885) nel 1856 e nel 1861 aveva trovato che nell'atrofia giallo-acuta del fegato si aveva comparsa di leucina e tirosina (rinvenute per primo da Liebig in un malato di atrofia giallo-acuta) con scomparsa totale o quasi dell'urea, risultati confermati ampiamente da molti altri studiosi. Roster ricorda come anch'egli nel 1870 riportasse tre casi di questa patologia caratterizzata da severa diminuzione della concentrazione dell'urea nelle urine e comparsa dei due aminoacidi. In un caso aveva spinto le sue indagini anche al sangue riscontrando la mancanza di urea nel sangue della vena porta, del cuore e della cava inferiore, fatto questo di grande

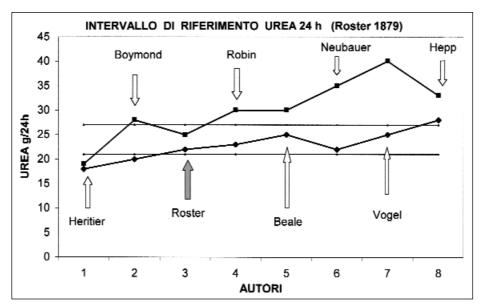


Fig. 3. Elaborazione grafica della tabella di figura 2. Le linee sottili parallele indicano l'intervallo di riferimento adottato da Roster, le spezzate più marcate sono i valori minimi e massimi secondo i vari autori.

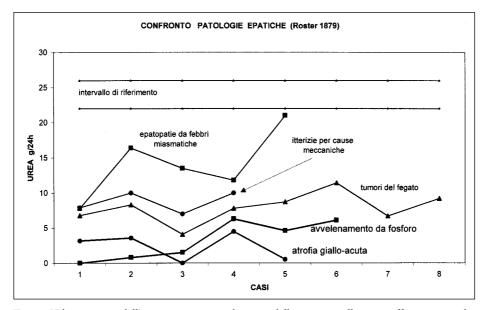


Fig. 4. Valori minimi dell'urea in campioni di urina delle 24 ore nelle varie affezioni epatiche (ROSTER, *L'influenza del fegato*, cit.).

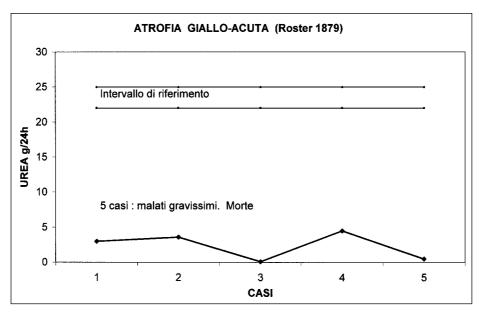


Fig. 5. Valori dell'urea nelle urine delle 24 ore in 5 casi di atrofia giallo-acuta del fegato (ROSTER, L'influenza del fegato, cit.).

# Osservazione XVIII.

Atrofia giallo acuta del fegato. (Donna. Clinica medica. Anno 1868). Malata gravissima. Morte.

Autopsia. Constatate le alterazioni dell'atrofia giallo acuta. In questo caso furono analizzate le orine durante la vita, non che l'orina, il siero di una ciste ovarica, il sangue, le materie stomacali, il fegato e la bile raccolti dal cadavere.

Orina. (Analisi nº 1388). 21 novembre. Fu rinvenuta abbondante la tirosina e la leucina.

 Quantità giornaliera dell'orina
 grm. 1800,00

 Residuo orinoso complessivo
 » 54,55

 Urea
 mancante

 Acido urico
 mancante

 Sali minerali
 grm. 7,92

Fegato. (Analisi nº 1395). 22 novembre.

Si constatò la presenza della leucina, non della tirosina.

Sangue. (Analisi nº 1391, 1392, 1393). 22 novembre. Non fu possibile rintracciare la presenza dell'urea nel sangue della vena porta, del cuore, e della vena cava inferiore.

Fig. 6. Un caso di atrofia giallo-acuta del fegato (ROSTER, L'influenza del fegato cit.).

importanza poiché dimostra che l'urea non si era potuta formare nel fegato, perché gravemente compromesso, ma nemmeno in altre parti dell'organismo che all'esame autoptico risultavano perfettamente sane. «Di questi fatti ci varremo a suo luogo, come argomenti indiscutibili a provare l'origine epatica dell'urea».<sup>25</sup>

Degenerazioni adipose del fegato in seguito ad avvelenamento da fosforo

Gli avvelenamenti da fosforo sia a scopo suicida sia fra i lavoratori delle fabbriche di fiammiferi sono molto frequenti nell'Ottocento legati all'uso del fosforo bianco, sostanza molto pericolosa che portava al cosiddetto «male chimico».

Roster evidenzia come nessun medico legale abbia mai osservato i valori abnormemente bassi dell'urea nelle urine dei pazienti deceduti in seguito ad avvelenamento da fosforo. Fin dal 1871 numerosi studiosi effettuano esperimenti su animali rilevando che l'urea nell'avvelenamento da fosforo diminuisce sensibilmente ma «non riportano alcun fatto clinico osservato sull'uomo, e mostrano di ignorare completamente le due osservazioni cliniche corredate dall'analisi chimica delle orine, del sangue e del fegato da me pubblicate fino dal 1870»<sup>26, 27</sup> che mostrano, in intossicati da fosforo poco prima del decesso, una concentrazione di urea estremamente bassa se non addirittura assente. Roster, nel lavoro del 1879, aggiunge 4 casi di pazienti che avevano ingerito capocchie di fiammiferi a scopo suicida e ricoverati a S. Maria Nuova, in tutti l'urea nelle urine delle 24 ore è sempre bassa rispetto alla norma. Nei tre casi di pazienti deceduti, ai quali sono state eseguite più determinazioni giornaliere di urea, si può notare come essa diminuisca da valori pressoché normali fino quasi a scomparire al momento della morte e la diminuzione è tanto più rapida quanto maggiore è la quantità di veleno ingerito (Fig. 7 e Fig. 8), «il fegato era completamente trasformato in adipe» e non vi era traccia di urea nel sangue, «fatto importantissimo su cui ritorneremo a suo tempo».

Nei pazienti che arrivano alla guarigione la concentrazione di urea segue l'andamento della malattia, «l'ordirsi delle degenerazioni adipose», normale nei primi giorni diminuisce poi rapidamente per risalire all'avvicinarsi della guarigione mostrando di «seguire con mirabile regolarità il ciclo della malattia».<sup>28</sup> (Fig. 9)

# Tumori del fegato

Negli otto casi presentati Roster fa notare la generale diminuzione dell'urea nell'urina delle 24 ore, diminuzione che però non raggiunge i valori estremi dell'atrofia giallo-acuta e dell'avvelenamento da fosforo (Fig. 4). Per quanto il paren-

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Ibidem.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Roster, Sulle analisi eseguite cit.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Roster, L'influenza del fegato cit.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Ibidem.

#### Osservazione XXVI. Avvelenamento per fosforo. (Donna. Servizio medico. Prof. Bellini. Anno 1873). Malata gravissima. Ingestione di fiammiferi. Secrezione orinaria normale. Morte avvenuta quattro giorni dopo l'ingestione del veleno. Autopsia. Gravissime degenerazioni adipose, specialmente del fegato. Orina 1ª. (Analisi nº 1795). 26 dicembre. Quantità giornaliera dell'orina.... grm.... 1200,00 Residuo orinoso complessivo...... » 41,70 Urea.....» 16.50 Pigmento biliare ..... mancante Orina 2ª. (Analisi nº 1796). 27 dicembre. Quantità giornaliera dell'orina..... grm. 1200,00 Residuo orinoso complessivo...... » Urea 5,64 Pigmento biliare..... mancante Orina 3a. (Analisi nº 1797). 28 dicembre: Quantità giornaliera dell'orina ..... grm. 1000,00 Residuo orinoso complessivo ...... » Urea . . . . . » 2,10 Pigmento biliare..... mancante Orina 4ª. (Analisi nº 1798). 29 dicembre. Quantità giornaliera dell'orina ...... grm. 1400,00 Residuo orinoso complessivo ....... » 41,86 Urea ......» 1,54 Pigmento biliare ..... presente

Fig. 7. Un caso di avvelenamento da fosforo bianco con esito infausto (ROSTER, L'influenza del fegato cit.).

chima epatico venga interessato in maniera massiccia da un processo carcinomatoso resta sempre qualche parte integra che svolge le funzioni dell'organo. Quanto più lenta è la crescita della massa tumorale e quanto più è circoscritta tanto più moderata è la diminuzione di urea. L'autore, a conferma di quanto dedotto dalle sue ricerche, riferisce anche numerosi esempi di autori stranieri e conclude: «Le nostre 8 osservazioni corredate come sono da precise analisi chimiche, dimostrano all'evidenza come nelle lesioni epatiche originate dalla presenza di un tumore, l'urea diminuisca, e come tale diminuzione stia in relazione colla porzione di organo distrutto, colla rapidità di questa distruzione, non che colla natura del tumore, in quanto abbia o no tendenza a limitarsi o ad estendersi nell'organo epatico».<sup>29</sup>

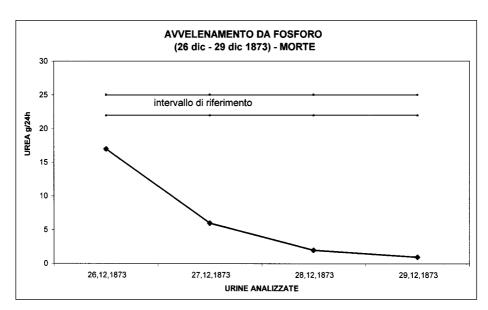


Fig. 8. Elaborazione grafica del caso di figura 7.

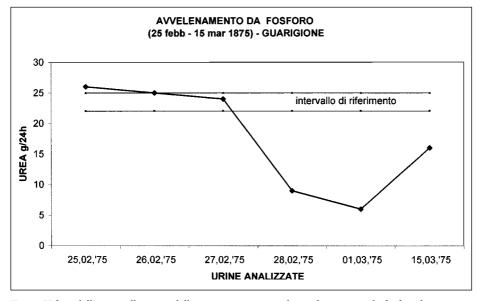


Fig. 9. Valori dell'urea nelle urine delle 24 ore in un caso di avvelenamento da fosforo bianco con guarigione. (Elaborazione grafica da: ROSTER, *L'influenza del fegato* cit.).

Itterizie per cause meccaniche

In questo tipo di patologie si trovano le lesioni epatiche consecutive alla stenosi o all'occlusione del coledoco dovuta a varie cause che hanno fatto rilevare diminuzione di urea nelle urine.

Dei quattro casi riportati, tutti di malati molto gravi, due hanno esito infausto e all'esame autoptico viene rilevato un carcinoma del coledoco con interessamento del fegato in un caso ed una stenosi del coledoco con cirrosi ipertrofica secondaria nell'altro. In ambedue, nella serie di urine esaminate, si riscontrarono significativi valori minimi di urea, diminuzioni che non si ebbero negli altri due malati pur restando i valori al di sotto dell'intervallo di riferimento proposto dall'autore.<sup>30</sup> (Fig. 4)

# Epatopatie conseguenti a febbri miasmatiche

In questo caso l'autore classifica le alterazioni indotte dal *«principio miasma-tico»* in recenti e antiche, essendo nei due casi le alterazioni del fegato diverse, più gravi nel secondo in cui si riscontrano anche valori più bassi di urea ma non ai livelli delle altre patologie (Fig. 4).

#### Osservazioni e conclusioni

Alla luce dei casi presentati nel suo studio e da recenti pubblicazioni di fisiologi e patologi europei, Roster non ha dubbi sulla grande influenza esercitata dal fegato nella produzione dell'urea. La concentrazione di questa materia nell'urina dipende dallo «stato di salute» delle cellule epatiche: se il fegato non è molto compromesso, in modo che una parte più o meno grande dell'organo possa funzionare, l'urea è certamente diminuita rispetto alla media degli individui sani ma non arriva mai agli estremi limiti che si notano nelle gravissime affezioni che invadono e distruggono praticamente tutto il parenchima epatico.

Egli osserva infatti come l'urea sia diminuita nelle epatopatie da febbri miasmatiche, nelle itterizie da cause meccaniche, nei tumori più o meno gravi del fegato, ma non raggiunge mai i bassissimi livelli riscontrati nella atrofia giallo-acuta e nell'intossicazione da fosforo dove si ha gravissima compromissione della funzionalità dell'organo (Fig. 4).

Si può allora, si chiede Roster, essere certi che tutta l'urea che si produce nell'organismo sia originata unicamente dal fegato?

Non tutti gli autori sono di questa opinione.

Uno studioso in particolare trova vulnerabile la teoria proposta facendo osservare come sia difficile, dagli studi dei diversi autori, stabilire una «media fisiologica giornaliera per l'urea» (intervallo di riferimento) che permetta di giudicare con sicurezza gli aumenti o diminuzioni, ed ancora come siano poco attendibili i metodi analitici usati, soprattutto quello volumetrico con ipobromito di sodio ed infine come, a suo avviso, non sia scientificamente corretto valutare le variazioni di urea unicamente nei pazienti con malattie di fegato senza osservarne il comportamento anche in altre patologie. Egli ritiene che le variazioni di urea riscontrate nelle affezioni del fegato siano maggiormente legate allo stato dell'apparato digerente e all'alimentazione piuttosto che alla compromissione locale dell'organo. Conclude che non c'è nell'organismo nessun sito particolare con l'esclusività nella produzione dell'urea.

Roster risponde puntualmente e con grande sicurezza alle obiezioni potendo, egli dice, contrapporre «prove indiscutibili di ordine clinico e chimico».<sup>31</sup>

I primi due punti vengono addirittura liquidati velocemente: quando si hanno diminuzioni di urea nell'urina e nel sangue tanto pronunciate da tendere addirittura allo zero, come quelle che egli stesso ha riportato nel suo lavoro, non farà certo differenza se viene assunta come media fisiologica quella proposta di Becquerel di 18 mg/24 ore piuttosto dei 38 prospettati da Kerner. Per quanto riguarda la ventilata poca attendibilità dei metodi chimici di analisi ricorda che nelle 38 osservazioni del lavoro, in 8 casi fu utilizzato il metodo volumetrico dell'ipobromito mentre negli altri 30 si fece uso del «metodo esattissimo della bilancia, cioè quello stesso preferito dal Dumas e dal Bernard per scoprire le minime quantità di urea nel sangue».

Sulla osservazione riguardo alla valutazione dell'urea unicamente in pazienti con epatopatie risponde: «non ho altro che aprire i registri del mio laboratorio, dove si trovan raccolte più di 2600 analisi eseguite per la maggior parte sopra orine di malattie differentissime, per dimostrare coi fatti alla mano, che non è possibile avere nelle diverse malattie cifre paragonabili, e che le diminuzioni e gli aumenti dell'urea che si notano nelle diverse crotopatie, non son già, come egli crede, il risultato di una alimentazione più o meno abbondante, ma sibbene l'effetto dei singoli processi morbosi (...). Se nelle orine abbiamo un materiale la cui presenza non sia, come gli altri, legata esclusivamente all'alimentazione, è questo l'urea»,<sup>32</sup> anche se una certa oscillazione si può certamente riferire alla quantità di alimenti azotati ingeriti. A supporto di queste sue osservazioni rimanda alle 104 determinazioni di urea fatte nel 1870 su pazienti affetti dalle patologie più diverse, che indicano come le oscillazioni di urea non seguano il grado di alimentazione ma la natura e lo stadio del processo morboso.<sup>33</sup>

Sul fatto che il fegato non sia l'unica sede di produzione di urea ma possano essere interessati altri organi come ad esempio il cervello Roster replica: «Io non ho fatti da negare che una certa quantità di urea possa anche prodursi in alcuni visceri, o nei tessuti medesimi; ma ho fatti però ed argomenti, tolti dalle mie osservazioni, che dimostrano come l'urea si formi se non esclusivamente almeno quasi in totalità nel fegato (...).

<sup>31</sup> Ibidem.

<sup>32</sup> Ibidem.

<sup>33</sup> Roster, Sulle analisi eseguite cit.

Io ho esaminato moltissime orine appartenenti ad affezioni d'indole diversa, ma aventi sede nel cervello, o nel midollo; ho esaminato orine di malattie del sistema muscolare, di malattie che avevano il processo morboso localizzato nella milza, e non mi è mai riuscito stabilire in modo sicuro, né la diminuzione dell'urea, né la costanza di questa diminuzione, e molto meno fissare una regola nel modo e nel grado di prodursi di questi difetti, come mi è stato possibile nelle malattie di fegato».<sup>34</sup>

A favore della sua teoria Roster presenta alla fine alcune schiaccianti e valide «prove dirette»: nei due casi gravi di intossicazione da fosforo ed in un caso di atrofia giallo-acuta oltre al basso contenuto di urea nell'urina, si rilevava la sua assenza anche nel sangue, fatto importantissimo questo, perché ciò poteva solo significare che essa aveva cessato di essere prodotta, qualunque sia il sito di produzione che si voglia ammettere. «Or bene, quale fra tutti gli organi e i tessuti era la parte gravemente e straordinariamente ammalata? Il fegato». Se nell'avvelenamento da fosforo poteva sorgere il dubbio che la mancanza di urea nel sangue fosse da imputare anche al danno ad altri organi ciò non si può dire assolutamente nella atrofia giallo-acuta dove il solo organo profondamente alterato era il fegato.

Quindi: «se l'urea mancò nel sangue, e se la sola alterazione grave e profonda rinvenuta nel cadavere fu quella del fegato, non vedo perché non si possa concludere in modo abbastanza sicuro che il fegato è l'organo dove per eccellenza si produce l'urea. Il fatto vale in questo caso molto più di qualunque ragionamento, molto più di qualunque esperienza fisiologica tentata sugli animali».<sup>35</sup>

Roster si propone nell'immediato futuro di approfondire meglio, accanto all'esame delle urine, quello del sangue nella ricerca dell'urea in pazienti affetti da altre patologie oltre quelle epatiche.

Può comunque tranquillamente concludere, alla luce delle brillanti dimostrazioni supportate dalle analisi chimiche sull'uomo, che «l'importanza del fegato nella nutrizione interstiziale dei tessuti è grandissima, e che, senza spingere la conclusione fino a far del fegato l'organo depuratore per eccellenza, questa glandula contribuisce per la massima parte alla dissimilazione delle materie albuminoidi ed alla produzione dell'urea».<sup>36</sup>

#### I metodi analitici

Dei metodi chimico analitici quantitativi allora in uso, Roster dimostra la sua preferenza per quelli gravimetrici rispetto ai volumetrici, poichè questi ultimi sono poco riproducibili anche se «la celerità dell'operazione (...); il manuale operatorio se non facile non complicatissimo; agio di potersi mettere in pratica in qualunque luogo, senza il corredo di molteplici apparecchi ed anche al letto stesso del malato,

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> ROSTER, L'influenza del fegato cit.

<sup>35</sup> Ibidem.

<sup>36</sup> Ibidem.

dovean renderli carezzati da molti, ed alla portata dei più (...). Tuttavia i saggi volumetrici posson mettersi in pratica là dove non esiste altro mezzo, ma che in un laboratorio, destinato esclusivamente agli studi ed alle ricerche della Chimica animale, le analisi quantitative debbono necessariamente eseguirsi alla bilancia». Terto, l'indaginosità e la pesante manualità dei metodi gravimetrici non era praticabile da tutti ed il tempo richiesto per un'analisi non permetteva davvero grosse routine.

Le difficoltà analitiche, la poca conoscenza dell'effetto della matrice dei campioni biologici e degli intervalli di riferimento per i vari analiti portano spesso ad eseguire le determinazioni su materiali patologici in parallelo con campioni normali per confrontare l'andamento delle reazioni e meglio evidenziare le differenze. «Tutte queste finezze e questi estremi rigori nello sperimentare, potranno sembrare a chi non è dell'arte, se non inutili, superflui. In Chimica però non è mai troppa l'esattezza, la precisione, l'insistenza e lo scrupolo spinto anche fino all'ultimo segno».

Per la determinazione dell'urea Roster si serve del metodo gravimetrico «specialmente quando volevamo ottenere risultati di estrema precisione, e quando si trattava di scoprire e valutare piccole quantità di urea, come nel sangue, nel fegato o in altri liquidi o tessuti», del metodo gas-volumetrico secondo Yvon, e di un metodo qualitativo «per ricerche approssimative».<sup>38, 39</sup>

#### Ricerca qualitativa dell'urea

Ad un campione di urina eventualmente ridotto a metà o un quarto del suo volume per evaporazione si aggiunge acido nitrico concentrato. L'urea si trasforma in nitrato che si riconosce come precipitato cristallino e dorato. «Quando il saggio fu eseguito senza previa concentrazione, non abbiamo mai concluso dalla non comparsa del nitrato la scarsezza e molto meno la mancanza dell'urea, mentre nel caso contrario, a seconda dell'abbondanza della massa cristallina del nitrato, e della rapidità con cui si era ottenuto, ci siamo creduti autorizzati a dire che l'urea, più o meno, ma sempre in modo manifesto, sovrabbondava in quell'orina».<sup>40</sup>

# Dosaggio dell'urea

#### • Metodo gravimetrico

*Principio del metodo*: L'urina trattata con acido nitrico dà un precipitato di nitrato dal cui peso si risale all'urea nel campione in esame.

Procedimento analitico: Una quantità di urina evaporata a bagno maria fino a secco, viene ripresa ripetutamente con alcool bollente. Alla soluzione alcoolica fil-

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> Roster, Sulle analisi eseguite cit.

<sup>38</sup> Ibidem.

<sup>39</sup> ROSTER, L'influenza del fegato cit.

<sup>40</sup> ROSTER, Sulle analisi eseguite cit.

trata, evaporata e ripresa con pochissima acqua viene aggiunto acido nitrico. Il nitrato di urea che si forma è posto su un filtro, lasciato in luogo fresco per 24 ore, lavato con poca «acqua freschissima», asciugato, e quindi accuratamente pesato per risalire alla quantità di urea «partendosi dal fatto conosciuto che su 100 parti di nitrato di urea, questa vi figura per 53 interi».

Altri autori fissano la quantità di urea al 48,8%, con formula del nitrato: « $CO(NH^2)_2NO^3H$ ».  $^{42,\,43}$ 

• Metodo gas-volumetrico («gasometrico»)

*Principio del metodo*: In soluzione alcalina l'ipobromito decompone l'urea secondo la reazione (E.W. Davy 1854):

$$CO(NH_2)_2 + 3NaOBr + 2NaOH -> N_2 + 3NaBr + Na_2CO_3 + 3H_2O$$

Dal volume di azoto liberato, misurato in apparecchi denominati «ureometri», si risale alla quantità di urea contenuta nel campione di urina in esame.

Yvon osserva che aggiungendo l'ipobromito all'urina viene prodotto azoto anche dall'acido urico e dalla creatinina per cui propone di pretrattare il campione con acetato basico di piombo, che elimina le due sostanze, filtrare e aggiungere una soluzione alcoolica di cloruro di zinco. Altri autori osservano invece che la sovrastima prodotta dai diversi composti azotati dell'urina viene «corretta» dal non completo decorrere della reazione con ipobromito per cui, anche senza preventivo trattamento il metodo può ritenersi sufficientemente affidabile per scopi clinici. La praticità e la relativa velocità del metodo porta, nel corso di cento anni a partire dalla metà dell'Ottocento, alla sua larga diffusione nei laboratori di chimica clinica e alla conseguente costruzione di più di trenta tipi diversi di ureometri.<sup>44</sup>

Il metodo di Yvon e l'ureometro che egli propone viene adottato nel laboratorio di Firenze nel 1878.

### L'ureometro di Yvon

Si tratta di un apparato di vetro (Fig. 10) lungo circa 60 cm. Diviso in due parti da un rubinetto (R) al disotto del quale si trovano due bolle: la prima (B) che serve da camera di reazione è in comunicazione, tramite il tubicino  $\underline{d}$ , con la seconda (B') collegata con un tubo graduato (C). Dall'imbuto graduato  $\underline{A}$  si intro-

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Ibidem.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> FILIPPO JORIO, L'urina nella diagnosi delle malattie. Trattato di chimica e microscopia clinica dell'urina, Milano, Hoepli, 1906.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> PAOLO E. ALESSANDRI, Urologia. Chimica e microscopia, Milano, Hoepli, 1917.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> GIULIANO DALL'OLIO, ROMOLO M. DORIZZI, PAOLO TELESFORO, Apparecchi del laboratorio clinico. Dalle origini al 1950, Foggia, DI.TE, 1996.

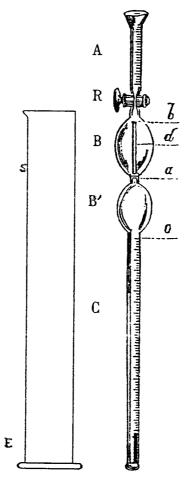


Fig. 10. L'ureometro di Yvon.

ducono in  $\underline{B}$  opportune quantità di urina e di ipobromito. Dalla reazione si sviluppa azoto che attraverso b arriva al tubo  $\underline{C}$  il quale era stato preventivamente immerso nel cilindro  $\underline{S}$  pieno d'acqua in modo da farla arrivare alla graduazione corrispondente allo zero della scala. Dall'abbassamento del livello dell'acqua in  $\underline{C}$ , che corrisponde al volume di azoto prodotto, si risale con semplici calcoli o con tabelle predisposte alla quantità di urea contenuta nel campione in esame.

 $<sup>^{\</sup>rm 45}$  Dall'Olio, Dorizzi, Telesforo, Apparecchi del laboratorio clinico cit.

Riassunto – Nella seconda metà dell'Ottocento, con la pubblicazione dell'opera di Justus Liebig *La chimica organica applicata alla fisiologia animale ed alla patologia* (1842), nasce la *chimica patologica* o *chimica clinica* una nuova disciplina che vede coinvolte la chimica, la fisiologia e la patologia. In quest'epoca il medico-chimico Giorgio Roster (1843-1927) del laboratorio dell'Arcispedale di Santa Maria Nuova di Firenze, affronta il problema dell'individuazione della sede di produzione dell'urea nell'organismo umano, argomento allora molto dibattuto dagli studiosi. Roster, utilizzando sapientemente i risultati delle numerose analisi chimico-cliniche condotte nelle urine e nel sangue a scopo diagnostico nel laboratorio di Firenze a partire dal 1867, pubblica nel 1879 un lavoro che avalla la teoria della formazione dell'urea nel fegato osservandone la diminuzione in pazienti con gravi affezioni epatiche. In particolare, il fatto che nei casi di atrofia giallo acuta e nell'avvelenamento da fosforo bianco, dove l'unico organo ad essere gravemente compromesso è il fegato, l'urea sia assente nel sangue e scarsissima nell'urina, porta Roster a concludere che il fegato è l'organo dove essa si produce.