Rendiconti Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie di Scienze Fisiche e Naturali
ISBN 978-88-548-xxxx-x
DOI 10.4399/97888548xxxxx15
pag. 211–224

1841: Semeiotica delle urine. L'applicazione dell'analisi chimica allo studio delle alterazioni dei liquidi del corpo umano

1841: urine semiotics. Applications of chemical analysis in the study of the alteration of human body fluids

Giuliano Dall'Olio

Summary

In 1841 French physician Louis Alfred Becquerel (1814–1862) published a treatise on chemistry applied to medicine, in which he related the results of his studies aiming to establish the rate of variation of the numerous constituents of the urine in many pathological states.

For this kind of study a chemical analysis was necessary, for the simple inspection of the aspect modifications of a fluid could be no longer considered as satisfactory; uroscopy would have to be replaced by chemistry, although very slowly.

In order to face the heavy task of examining the urine in pathological conditions, as "this field is still untouched", Becquerel chose the methods that Louis René Lecanu (1800–1871) had used while working on analysis of urine in physiological states.

From the qualitative composition and above all from the changing urine components concentration, the physician would be able to obtain useful information for the diagnosis. That is to say he would have at his disposal what Richard Bright (1789–1843), in 1827, suggested to name the "chemical sign" of a disease.

Riassunto

Nel 1841 il medico francese Louis Alfred Becquerel (1814–1862) pubblica un trattato di chimica applicata alla medicina, dove riporta l'esito dei suoi studi volti a individuare in quale proporzione possono variare i numerosi elementi che compongono le urine nelle varie patologie.

Per questo studio è necessaria l'analisi chimica

> poiché non è ora più il tempo in cui la semplice ispezione delle modificazione d'aspetto di un liquido si possa riguardare come soddisfacente,

l'uroscopia dovrà quindi, seppur molto lentamente, lasciare il campo alla chimica.

Per affrontare il gravoso compito di esaminare le urine nello stato patologico, poiché *questo campo è ancora intatto*, Becquerel adotta i metodi che Louis René Lecanu (1800–1871) aveva utilizzato per il suo lavoro sull'analisi delle urine fisiologiche.

Dalla composizione qualitativa e soprattutto dalle variazioni della concentrazione dei componenti delle urine nelle varie affezioni, il medico potrà trarre utili informazioni per la diagnosi. Potrà cioè avere a disposizione quello che Richard Bright (1789–1843), nel 1827, proponeva di chiamare "segno chimico" di un morbo.

Introduzione

Johann Florian Heller (1813–1871), laureato in chimica a Praga nel 1837, allievo di Justus Liebig a Giessen, figura di rilievo della prima metà dell'Ottocento nell'applicazione della chimica alla clinica, in un lavoro del 1843, scrive:

> La chimica da alcuni decenni si è elevata a così alto grado, che ognuno conosce l'utilità della sua influenza, e specialmente in fatto di medicina autorizza a concepire nuove e liete speranze. E ben fa meraviglia come mai una scienza altrettanto difficile, quanto di tal natura che abbisogna assai tempo ne' suoi particolari, abbia potuto in sì breve intervallo toccare una meta tanto sublime.

Partendo dall'alchimia — continua Heller — che ha dato la spinta a regolari studi di chimica, si è potuto arrivare alla *zoochimia*.

> E questa trovasi oggigiorno a tal perfezione arrivata, che ammette ormai duplice divisione, vale a dire in 'fisiologica' e in 'patologica', [la quale è come] un germe che molto studio richiede e somma fatica a coltivarsi, ma che ridotto a maturanza, tornar deve alla pratica medica del più trionfante successo [10].

Heller si dedica con impegno alla "chimica patologica" questo "chimico studio" che a suo avviso deve rivolgere le sue ricerche a metodi chimici utili alla diagnosi, ed invita

> il pubblico medico e chimico a voler unire ai suoi i loro sforzi e critiche osservazioni onde pervenire col tempo al nobile scopo di essere utile alla scienza e di sollievo alla umanità languente per mezzo della chimica patologica [10].

Forte impulso a questi studi viene impresso dallo stesso Heller che concepisce metodi di analisi agevoli e attendibili [7, 12].

All'inizio dell'Ottocento l'urina è il materiale biologico più analizzato dai chimici e dai medici e le analisi sono rivolte soprattutto ad individuarne i componenti, studiare il loro comportamento chimico e, più tardi, a determinarne la costituzione e la concentrazione. Si tratta di ricerche e studi di chimica organica a vantaggio principalmente di altre discipline come la medicina.

Ben presto si arriva infatti ad utilizzare nella clinica i risultati delle analisi chimiche assegnando un valore diagnostico ad alcune sostanze presenti nell'urina. Già nel 1827 Richard Bright (1789–1843) indicava la presenza di albumina nelle urine come "segno chimico" della particolare affezione renale che poi prese il suo nome (malattia di Bright). I "segni chimici" sono sostanze che non si riscontrano nelle urine di soggetti sani ma che possono essere evidenziati con l'analisi chimica in particolari patologie. Oltre all'albumina nel morbo di Bright, si può ricordare, quale segno inequivocabile di diabete mellito, la presenza di glucosio nelle urine. L'analisi chimica delle urine affianca così l'osservazione clinica della malattia.

La necessità di conoscere a fondo la composizione chimica delle urine, per gli scopi sopraddetti, spinge i medici, i chimici, i farmacisti a

prolungate indagini che portano alla identificazione di nuove sostanze e soprattutto ad abbinare la semplice presenza o la variazione della concentrazione delle stesse a stati patologici.

Sarà il lavoro di Justus Liebig (1803–1873) del 1842 *La chimica organica applicata alla fisiologia e alla patologia* che porterà la medicina a servirsi dell'analisi chimica nel percorso diagnostico, con la nascita di quella parte della chimica che verrà denominata "chimica patologica", "chimica diagnostica" e poi "chimica clinica" [13]. Tuttavia la maggior parte dei medici, soprattutto quelli che per varie ragioni non possono usufruire di referti chimici, continuerà ad servirsi ancora diffusamente dell'uroscopia, l'osservazione del colore e della consistenza delle urine, per tutto l'Ottocento.

Innumerevoli sono gli studi sulle urine dopo Liebig, ma anche prima del suo fondamentale apporto non si contano i lavori in questo campo. Senz'altro da ricordare la prima analisi quantitativa completa dell'urina effettuata da Jöns Jacob Berzelius (1779–1848) nel 1809 epoca in cui

> non si conoscevano molte particolarità relativamente ai principii costituenti tenuti dall'urina in dissoluzione. L'analisi dell'urina — commenta Berzelius — è un problema difficile a risolvere. Non si può eseguirla in modo d'ottenere tutti i principii costituenti servendosi di una sola medesima quantità di urina, e l'urina dello stesso individuo non è mai identica, o almeno differisce rispetto alla quantità di acqua contenutavi [6, 8].

Il contributo alla "chimica patologica" di Louis Alfred Becquerel

Altro interessante e valido contributo alla chimica patologica viene dal medico parigino Louis Alfred Becquerel (1814–1862). Laureato nel 1840, esercita la medicina e l'insegnamento clinico negli ospedali di Parigi e come libero professionista. Ha ottime conoscenze delle scienze di base, la chimica e la fisica, che applica nella professione medica rispettivamente alla "chimica patologica" e alla elettroterapia.

Alfred Becquerel fa parte di una notissima famiglia fisici: il padre Antoine César (1788–1878), il fratello Alexandre Edmond (1820–1891) e soprattutto il figlio di questi Antoine Henri (1852–1908) che avrà nel 1903 il premio Nobel per la fisica. Meno conosciuto invece questo medico che si occupa di chimica clinica.

Numerosi i suoi lavori e ricerche cliniche, alcuni pubblicati mentre è ancora studente: sulla meningite dei bambini (1838), sulla polmonite dei fanciulli (1839), sulla cirrosi epatica (1840) e la sua tesi di laurea sulle affezioni tubercolari del cervello (1840, medaglia d'oro). Seguono molti altri saggi e comunicazioni presentate all'Accademia delle Scienze di Parigi e pubblicati su note riviste di medicina. Importanti le monografie sull'albuminuria e sulla malattia di Bright (1856), su nuove ricerche di ematologia (1852), ed ancor più il corposo trattato sull'idropisia (1847), che gli fa conseguire l'incarico di professore associato, e quelli di pediatria, di igiene privata e pubblica (1854), delle applicazioni dell'elettricità in terapia medica e chirurgica (1856), delle malattie dell'utero (1859).

La cultura e propensione per la *"chimica patologica"* lo porta ad una produzione scientifica degna di nota anche in questo campo della medicina:

— *Recherches sur la composition du sang dans l'état de santé e dans l'état de maladies* (1844).
— *Note relative à quelque analyses du sang, des vomissements, des évacuations alvines etc. des cholériques* (1849).
— *Recherche physiologiques et pathologique sur l'albumine du sang et des divers liquides organiques; descrition d'un albuminimètre* (1849).
— *D'un noveau polarimètre applicable uax travaux cliniques* (1853).
— *Traitè de chimie pathologique appliquée à la médicine pratique* (1854) [9].

Pregevole per l'importanza nelle applicazioni della chimica alla medicina il pionieristico lavoro che Alfred Becquerel pubblica nel 1841: *Séméiotique des urines ou traité des altérations de l'urine dans le maladies* [3] (Fig. 1) che ebbe due traduzioni in tedesco (1842) e la recensione e commento in italiano del medico–chimico Giovanni Polli (1812–1880) negli Annali Universali di Medicina del 1842 [4].

La semeiotica delle urine di Becquerel

Becquerel inizia ricordando il medico francese Gabriel Andral (1797–1876), docente di anatomia patologica e igiene all'università di Parigi,

pioniere della ricerca sulla chimica del sangue, alle cui lezioni e scritti si è ispirato per la sua stesura del lavoro. In particolare gli è stata di molto aiuto la memoria di Andral e Louis Denis Gavarret (1809–1890), pubblicata l'anno precedente negli *Annales de chimie et physique*, sulle variazioni delle proprietà di alcuni componenti del sangue nelle malattie dalla quale egli ha compreso

> l'importanza dell'idea principale che ha presieduto alla ricerca e alla coordinazione de' fatti raccolti in questo libro [1, 2].
> Quest'idea è l'applicazione dell'analisi chimica allo studio delle alterazioni dei liquidi del corpo umano [3].
> È a questi professori che si deve l'onore di avere rese comuni le analisi del sangue malato (...) e per l'impulso vigoroso che hanno dato e che daranno sempre di più alle ricerche della chimica patologica [5].

Ciò che Andral e Gaverret hanno fatto per il sangue, Becquerel si propone di attuarlo per le urine:

> ricercare fino a qual punto nelle malattie i numerosi elementi di questo liquido siano soggetti a variare quanto alla loro proporzione, e se tale cambiamento di uno o di parecchi de' suoi principii, sia capace di tradurre certe modificazioni nell'organismo, in una maniera così costante come il cambiamento della quantità di fibrina o dei globuli del sangue rivela una infiammazione od una clorosi [3].
> L'analisi chimica allora non è men necessaria dell'anatomia per riconoscere le alterazioni dei solidi, poiché non è ora più il tempo in cui la semplice ispezione delle modificazioni d'aspetto di un liquido si possa riguardare come soddisfacente [3, 4].

Becquerel è quindi dell'avviso che per i medici è ormai giunto il momento di abbandonare l'uroscopia e utilizzare l'analisi chimica per mettere in evidenza quei segni che sono utili per la diagnosi. Come già ricordato le variazioni della concentrazione di componenti normalmente presenti nell'urina fisiologica possono essere un "segno" di malattia ed essendo il risultato di una misura sono espressi con un numero. Servono quindi metodi analitici quantitativi affidabili e soprattutto degli "intervalli di riferimento" per le sostanze che si intendono analizzare e utilizzare nella diagnosi.

Per la parte analitica Becquerel decide di fare uso dei metodi utilizzati da Louis René Lecanu (1800–1871), professore di farmacia a l'Ècole de Pharmacie di Parigi, nel *suo esattissimo lavoro sulle orine sane*

del 1840 [11], procedimenti analitici a volte lunghi e dispendiosi ma molto precisi. Dall'analisi di un gran numero di urine di individui sani calcola, per alcuni componenti, i "valori normali" per un individuo adulto

> che saranno di un grande soccorso a tutti quelli che intraprenderanno simili investigazioni [3].

Lecanu non aveva affrontato lo stato patologico lasciando ai medici il compito di continuare la sua opera in questo campo. L'esame chimico delle urine patologiche è quindi ancora tutto da esplorare e Becquerel si vuole dedicare proprio a questo utilizzando

> lo stesso metodo usato da Lecanu per le orine sane, onde venire a risultati di pari importanza nello orine morbose (...). Io riprendo il lavoro dove Lecanu l'aveva lasciato e mi sono dedicato con ardore a un lavoro che mi sembrava rispondere a uno dei 'desiderata' della medicina [4].

Effettua le ricerche chimiche e cliniche negli ospedali di Parigi, *Hôpital de la Charité*, *Hôtel Dieu*, *Hôpital des Enfants*, con la collaborazione di alcuni medici interni ed esterni [3].

Gli studi chimico–clinici

Becquerel inizia la sua ricerca analizzando ogni giorno le urine dei pazienti ricoverati, dal momento del loro ingresso a quello della dimissione, mettendo l'esame delle proprietà fisiche e microscopiche in rapporto con le cause, i sintomi, il decorso, e tutti gli altri fenomeni che osserva. Questo lavoro effettuato su più di 6.000 campioni di urina in 500 differenti casi — chiarisce Becquerel — in definitiva non è altro che una indagine su scala più vasta di quanto avevano fatto altri autori che lo avevano preceduto. Un tale prodotto però non poteva e non doveva restare senza risultati. Si rende conto che deve approfondire il problema poiché capisce che diventa sempre più importante

> l'esprimere i fatti generali con dei numeri o, in altri termini, di formularli in maniera esatta al fine di renderli chiari e incontestabili per tutto il mondo.

È a questo punto che decide di usare nell'analisi delle urine dei casi patologici il procedimento quantitativo indicato da Lecanu. Indica

anche lo scopo che devono proporsi i chimici che si occupano di applicare la loro scienza alla patologia: trovare, per quanto possibile, dei procedimenti semplici che possano essere impiegati immediatamente al letto del malato.

> Questo è a quanto si arriverà, se per mezzo del semplice esame delle qualità fisiche delle urine, si può, sul campo, risalire alla sua composizione; questo è anche uno dei problemi che mi sono sforzato si risolvere [3, 4].

Ripete le esperienze di Lecanu per confermare le *medie fisiologiche* e, una volta constatato che i risultati sono sovrapponibili, si dedica all'esame dell'urina di individui malati nei diversi stadi delle affezioni. Passa quindi a individuare le proprietà fisiche[1] e chimiche più salienti dell'urina eseguendo poi l'analisi quantitativa dei diversi elementi che la compongono, cercando di accertare fino a che punto è possibile stabilire un rapporto fra le proprietà più facilmente apprezzabili e le quantità relative dei suoi elementi.

L'opera di Becquerel è divisa sostanzialmente in tre parti.

— Nella prima parte espone le proprietà chimiche e fisiche dell'urina; studia con cura ciascuno degli elementi che la costituiscono applicandosi soprattutto a mostrare *le variazioni di quantità* che essi possono presentare nelle malattie.
  Mette poi in rapporto le proprietà fisiche dell'urina con le proprietà chimiche mostrando come dalla conoscenza delle prime si può arrivare approssimativamente a quella delle seconde.
— La seconda parte è un lavoro di sintesi in cui raccoglie i fatti rilevati nella prima per stabilire un certo numero di principi di patologia generale dell'urina.
— Nella terza parte, la più sviluppata, cerca di applicare questi principi alla patologia speciale seguendo le modificazioni dell'urina nelle differenti malattie considerate singolarmente.

Dedica una quarta parte alla malattia di Bright negli adulti e nei bambini.

1. Proprietà fisiche delle urine: Quantità, Densità, Consistenza, Colore, Trasparenza. Becquerel descrive dettagliatamente ognuna di queste.

La corretta raccolta del campione biologico

Il primo importante passo è la corretta raccolta del campione, cioè quali urine emesse nel corso della giornata è più giusto analizzare e quali informazioni si possono trarre per la diagnosi. Becquerel ritiene ancora vantaggiosa la seppur vecchia divisione delle urine in: *orine della bevanda*, *orine della digestione e del chilo*, *orine del sangue o del mattino*. Le caratteristiche fisiche delle prime due rispecchiano rispettivamente il tipo e la quantità di bevande e la quantità e natura degli alimenti ingeriti prima dell'*evacuazione urinosa*. Le *orine del sangue* mostrano i caratteri di una secrezione renale in stretto rapporto con le condizioni del sangue e sono poco influenzate dalle bevande e dagli alimenti assunti. Secondo l'autore, la distinzione fra queste tre specie di urine è molto importante ed è portato a pensare che la differenza rilevata da diversi chimici nei risultati analitici è da attribuire al fatto che non hanno raccolto l'urina nello stesso momento, non avendo essi specificato su quale delle tre specie hanno operato.

Un altro metodo era stato indicato dal medico Charles Chossat (1796–1875) nelle *Mémoire sur l'analyse des fonctions urinaires* (1825) e sviluppato da Lecanu: raccogliere tutte le urine emesse dal paziente nello spazio di 24 ore, riunirle e analizzare un campione del miscuglio. In tal modo si possono effettuare comparazioni interindividuali. Il metodo, adottato anche da Becquerel in un gran numero di esperimenti, gli permette di chiarire parecchie questioni in altro modo non risolvibili. Enuncia per le urine nello stato normale un principio generale:

> l'orina resa nello spazio di 24 ore, come quella emessa dal medesimo individuo alla mattina non ha giammai assolutamente e identicamente la medesima composizione di quella del giorno antecedente, del giorno susseguente, o di un altro giorno qualunque; ossia, la media delle quantità di ciascun elemento chimico non è mai la medesima, ma oscilla entro limiti che sono in generale poco considerevoli [3, 4].

Ecco quindi la già citata necessità di determinare, attraverso l'analisi chimica in una popolazione il più possibile vasta, l'intervallo entro cui variano i valori dei componenti delle urine nelle persone sane per poter individuare stati patologici.

Indagini sulle urine fisiologiche

L'autore espone i suoi studi sulla composizione dell'urina allo stato normale. Viene qui riportato solo il procedimento analitico ed i risultati per l'urea *che è l'elemento più caratteristico dell'orina (...)* [3].

Becquerel per l'analisi quantitativa prevede: raccogliere l'urina emessa nelle 24 ore e pesarla con cura. Rilevare le proprietà fisiche e le proprietà acide o alcaline. Su un campione di un determinato peso (300–350 grammi) si effettuano le determinazioni.

> si evapora a consistenza di sciroppo e si tratta con 125 grammi di alcool a 36°, indi si filtra; nel liquido passano l'acido lattico e l'urea. L'urea si separa coll'acido nitrico, formandone il nitrato, che si purifica e si pesa con tutte le precauzioni convenienti. Dal peso del nitrato si deduce quello dell'urea [3].

Alla fine si esamina l'urina al microscopio.

Fornisce quindi gli intervalli di riferimento che ha calcolato e indica le malattie che portano a valori patologici.

Urea: Intervallo di riferimento: 15 — 18 gr /24h (10–14 ‰)

> Nella maggior parte della malattia, capace di alterare il prodotto della secrezione orinaria, la legge generale che si verifica è la diminuzione della quantità fisiologica di urea secreta in 24 ore [3].

Un tipico quadro di patologie rapportate alle caratteristiche fisiche dell'urina e ai valori medi di urea può quindi essere:

— movimento febbrile, malattie di fegato: urine colore cupo, elevata densità, molto acide, poco abbondanti, valori medi di urea 24h = 9 gr;
— clorosi, anemia, lunghe malattie: urine poco colorate, di bassa densità, mediocremente abbondanti, valori medi di urea 24h = 7 gr;
— Individui affranti da perdite eccessive e indeboliti da lunghe malattie e da un trattamento evacuante:
urine molto colorate, bassa densità, acide, sedimentose, poco abbondanti, valori medi di urea 24h = 4,9 gr. [3].

Le urine patologiche

Nella seconda parte del lavoro Becquerel considera le variazioni dell'urina nello stato di malattia e propone la seguente suddivisione: "orine febbrili, orine anemiche, orine alcaline, orine quasi normali". Anche in questo caso, a titolo di esempio, si citano solo le caratteristiche delle *orine febbrili* per vedere come l'autore abbini le peculiarità di questi tipi di urine a particolari malattie.

> La febbre è la condizione generale che dà più costantemente origine a questa specie di orine quantunque esse possano aver luogo nelle malattie di fegato, nelle affezioni di cuore avanzate,e in parecchie altre malattie [3, 4].

Caratteri chimici: diminuzione del 50% circa della proporzione dell'acqua; diminuzione dell'urea; aumento quasi del doppio dell'acido urico.

Caratteri fisici: diminuzione della quantità emessa nelle 24 ore; densità accresciuta; colorazione intensa e spesso rossastra; trasparenza diminuita.

"Modificazioni dell'orina nelle malattie in particolare"

Becquerel mette a fuoco le varie patologie facendo riferimento ai quattro tipi di urine.

Ecco solo alcune delle molte patologie esaminate.

— *Febbre tifoidea: orine febbrili*. La malattia è già inquadrata dai caratteri chimici e fisici proprie di questo tipo di urine.

— *Scarlattina*:

> è questa una delle piressie nelle quali la secrezione de' reni presenta al più alto grado i caratteri dell'orina febbrile [3, 4].

Si riscontrano anche piccole quantità di albumina.

— *Pneumonia*:

> quando un'infiammazione polmonare viene a svilupparsi in un individuo sano e sufficientemente forte, le orine si fanno febbrili con una intensità in proporzione della malattia e ritornano a poco a poco

> allo stato normale in misura che essa decresce. Qualche volta nelle convalescenza l'orina è anemica, se la malattia venne combattuta con molte sottrazioni[3, 4].

— *Cancro allo stomaco*: (...) quando l'organismo non è profondamente compromesso, l'urina ha caratteri fisiologici;

> quando il cancro gastrico si accompagnava di gravi disordini funzionali (dolori, frequenti vomiti, ecc.) l'orina diventa febbrile, quando infine per la diuturnità della malattia, per l'insufficienza delle riparazioni giornaliere, per le perdite prodotte dall'ematemesi l'individuo si fa anemico, l'orina prende il relativo carattere [3, 4].

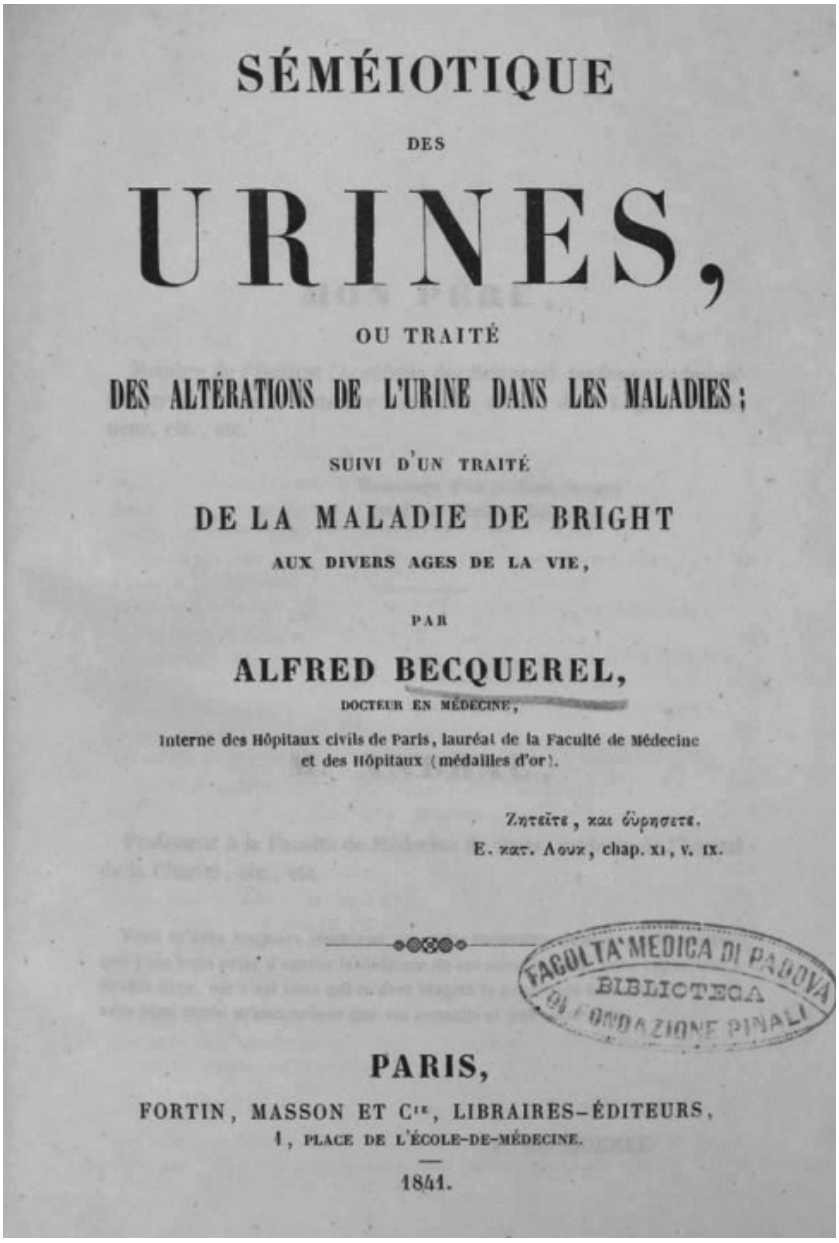
— *Gravidanza, parto e puerperio*: in una gravidanza normale le orine non presentano alterazioni. In presenza di complicazioni assumono il carattere febbrile. Spesso alla fine ella gestazione hanno carattere anemico [3].

Conclusioni

Rilevante, per l'epoca in cui opera, l'apporto di Alferd Becquerel alla "chimica patologica". Con il suo lavoro, che in molti punti precorre i tempi, contribuisce in maniera determinante al progredire di questa disciplina rendendo gli esami di laboratorio sempre più accessibili e utili nel percorso diagnostico. Forte il suo monito a sostituire l'uroscopia con le analisi chimiche qualitative e quantitative che portano a dover individuare gli "intervalli di riferimento" per i componenti l'urina, a regole precise per la standardizzazione nella raccolta del campione e alla ricerca di metodi analitici il più possibile affidabili e semplici da poter essere usati al letto del malato.

Bibliografia

[1] Andral G., Gavarret J., 1840. *Sur les modifications de properties de quelques principes du sang (fibrine, globules, materiaux solides du sérum, et eau) dans les maladies*, "Annales de Chimie et Physique", 75, 225–322.



SÉMÉIOTIQUE

DES

URINES,

OU TRAITÉ

DES ALTÉRATIONS DE L'URINE DANS LES MALADIES;

SUIVI D'UN TRAITÉ

DE LA MALADIE DE BRIGHT

AUX DIVERS AGES DE LA VIE,

PAR

ALFRED BECQUEREL,

DOCTEUR EN MÉDECINE,

Interne des Hôpitaux civils de Paris, lauréat de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux (médailles d'or).

Ζητεῖτε, και ὑρησετε.

E. κατ. Λουκ, chap. XI, v. IX.

FACOLTA' MEDICA DI PADOVA BIBLIOTECA DI FONDAZIONE PINALI

PARIS,

FORTIN, MASSON ET Cie, LIBRAIRES-ÉDITEURS,

1, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE.

1841.

Figura 1. Riproduzione del frontespizio dell'esemplare della Biblioteca Medica "V. Pinali" sezione antica – Università degli studi di Padova.

[2] Andral G., Gavarret J., 1841. *Delle variazioni del sangue nelle diverse malattie*, (estratto), "Annali Universali di Medicina", 1, 396–406.

[3] Becquerel A., 1841, *Séméiotique des urines ou traité des altérations de l'urine dans le maladies ; suivi d'un traité de la maladie de Bright aux divers ages de la vie*, Masson, Paris.

[4] Becquerel A., 1842, *Séméiotique des urines ou traité des altérations de l'urine dans le maladies ; suivi d'un traité de la maladie de Bright aux divers ages de la vie,* "Annali Universali di Medicina", 2, 87–144 (recensione di Giovanni Polli).

[5] Becquerel A., Rodier M.J.A., 1845. *Ricerche sui componenti del sangue nello stato di salute e in quello di malattia*. "Biblioteca di farmacia, chimica, fisica, medicina, chirurgia, terapeutica, storia naturale", 23, 261–268.

[6] Berzelius J.J., 1833. *Trattato di chimica,* Venezia, Antonelli.

[7] Büttner J., Habrich C., 1987. *Roots of Clinical Chemistry*, GIT VERLAG, Darmstadt.

[8] Dall'Olio G., Galzigna L., 1999. *Jöns Jacob Berzelius: la prima completa analisi quantitativa delle urine,* in Dorizzi R.M., Dall'Olio G., *Classici della Medicina di Laboratorio,* vol 2, GET, Torino.

[9] Fischer I., 1932. *Biographisches Lexikon hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre,* Urban & Scwarzenberg, Berlin, Wien.

[10] Heller F., 1843. *Eccitamento a promuovere lo studio della chimica patologica, ed alcune idee fondamentali di un sistema chimico–patologico*, "Annali Universali di Medicina", 11, 401–405.

[11] Le Canu R.L., 1840. *Nuove ricerche sull'orina umana*, "Annali Universali di Medicina", 94, 213–219 (Recensione).

[12] Mani N., 1983. *The historical background of Clinical Chemistry,* in Buttner J ed. *History of Clinical Chemistry*, de Gruyter, Berlino, pp. 13–24.

[13] Rosenfeld L., 1999. *Four centuries of Clinical Chemistry*, Taylor & Francis, New York.

Giuliano Dall'Olio
Via D. Veronese, 41
36075 Montecchio Maggiore (Vicenza)
giuliano.dallolio@yahoo.it