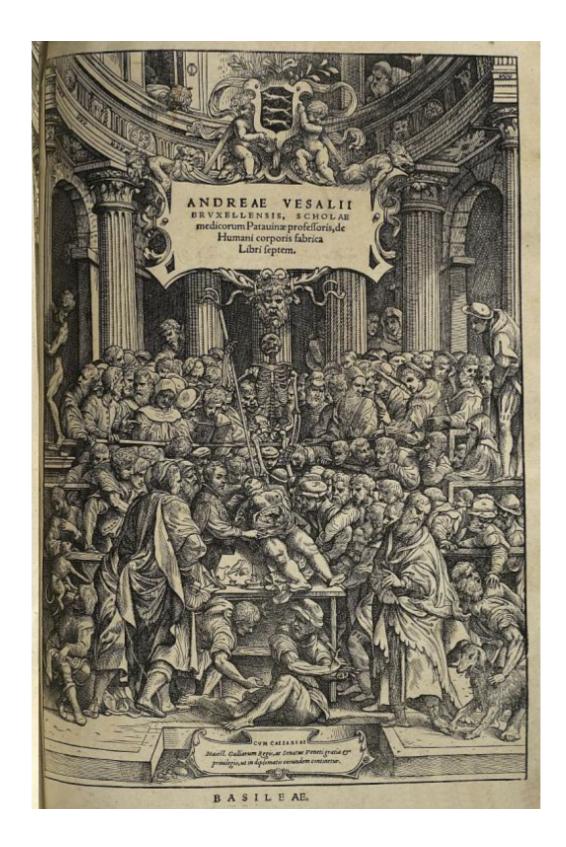
# Lo sviluppo della scienza medica

Breve storia attraverso le evidenze documentali



In copertina: frontespizio del "De humani corporis fabrica" di Andrea Vesalio (Basilea, 1543).
Le immagini sono opera dell'autore o tratte da opere di pubblico dominio e quando opera di terzi vengono riportate con la licenza di distribuzione richiesta. Quest'opera è rilasciata con <i>Licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale 4.0 Internazionale</i> . Per leggere una copia della licenza visita il sito web https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/
The images are the work of the author or taken from works in the public domain and when they are work of third parties are reported with the required distribution license. This work is licensed under the <i>Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License</i> . To view a copy of this license visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/
<del>Versione 1.0 (24/06/2023)</del> Versione 1.1 (21/10/2024)

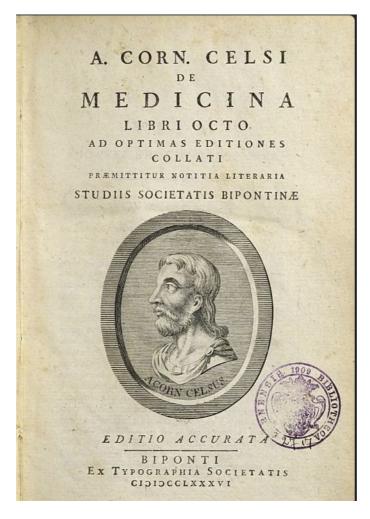
"Quid enim stultius quam incerta pro certis habere, falsa pro veris?" (Cicerone)	
Lo sviluppo della scienza medica - Breve storia attraverso le evidenze documentali	pagina 3/179

# **INDICE**

1.	Prolog	0	5
2.	1300	Mondino de' Liuzzi, Guido da Vigevano e la 'anothomia' medioevale	11
3.	1500	Andrea Vesalio rifonda e riscrive l'anatomia	17
4.		Girolamo Fracastoro tra contagi e seminaria	27
5.		Realdo Colombo descrive il circolo polmonare	29
6.	1600	William Harvey scopre la circolazione del sangue	31
7.		Dall'occhialino di Galileo ai microscopi di Hooke e di Leeuwenhoek	37
8.		Marcello Malpighi riporta le scoperte dell'anatomia microscopica	45
9.	1700	Giovanni Battista Morgagni fonda l'anatomia patologica	50
10.		William Withering cura l'idropisia con l'infuso di digitale	54
11.		Edward Jenner pratica la prima vaccinazione	57
12.	1800	Ignaz Semmelweis riduce l'incidenza della febbre puerperale	61
13.		Rudolf Virchow sancisce il principio 'omnis cellula e cellula'	67
14.		Louis Pasteur e la nascita della microbiologia	71
15.		Joseph Lister introduce l'antisepsi in chirurgia	76
16.		Jacob Henle descrive le basi anatomiche della fisiologia renale	79
17.		Robert Koch fonda la batteriologia medica	83
18.		Felix Wesener e l'analisi chimica per la diagnosi della malattie interne	90
19.	1900	Alexander Fleming scopre la penicillina	94
20.		James Watson e Francis Crick identificano la struttura del DNA	99
21.	Epilog	0	102
	Sintes	i cronologica e documentale dei principali eventi	109
	Adder	ndum iconografico	
	A1.	Guy de Chauliach (1420 circa)	133
	A2.	Johannes de Ketham (1500)	134
	A3.	Pierre Franco (1556)	138
	A4.	Ambroise Paré (1571)	143
	A5.	Bartolomeo Maranta (1572)	147
	A6.	Gaspare Tagliacozzi (1597)	151
	A7.	Jean Pecquet (1651)	153
	A8.	Thomas Willis (1664)	156
	A9.	Giovanni Alfonso Borelli (1680)	159
	A10.	William Cheselden (1730)	161
	A11.	William Hewson (1774)	164
	A12.	René Laennec (1819)	166
	A13.	Carl Ernst Bock (1850)	169
	A14.	Ferdinand Julius Cohn (1877)	173
	A15.	Alphonse Laveran (1891)	176
	Fonti a	aggiuntive consultate	178
		<del></del>	

#### 1. Prologo

In un recente lavoro<sup>1</sup>, che riprende una osservazione precedente<sup>2</sup>, è stato fatto notare che ai quattro segni dell'infiammazione - "rubor, tumor, calor, dolor" - riportati da Celso<sup>3,4</sup> e che si trovano alla pagina 146 di questa edizione del suo "De Medicina" pubblicata nel 1786<sup>5</sup>, Galeno non ha mai aggiunto il quinto segno "functio laesa".



<sup>[1]</sup> Nigro M, Viggiano D, D'Angiò P, Guarino E, Capasso G, Gigliotti G. *La infiammazione nelle malattie del rene*. G Ital Nefrol 2020, anno 37, volume 3, n 5.

https://giornaleitalianodinefrologia.it/2020/06/37-03-2020-5/

<sup>[2]</sup> Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. Bull N Y Acad Med. 1971 Mar;47(3):303-22. PMID: 5276838; PMCID: PMC1749862. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1749862/

<sup>[3]</sup> Aulo Cornelio Celso (Aulus Cornelius Celsus; 25 a.e.v. circa - 45 e.v. circa).

<sup>[4]</sup> Le date sono espresse laddove necessario come a.e.v. "ante era vulgaris" e come e.v. (era vulgaris). L'espressione "era volgare" compare per la prima volta in un'opera di Keplero del 1615: "Joannis Keppleri Eclogae Chronicae: Ex Epistolis Doctissimorum Aliquot Virorum & Suis Mutuis, Quibus Examinantur Tempora Nobilissima: 1. Herodis Herodiadumque, 2. Baptismi & Ministerii Christi Annorum Non Plus 2 1/4, 3. Passionis, Mortis Et Resurrectionis Dn. N. lesu Christi, Anno Aerae Nostrae Vulgaris 31. Non, Ut Vulgo 33., 4. Belli Iudaici, Quo Funerata Fuit Cum Ierosolymis & Templo Synagoga Iudaica, Sublatumque Vetus Testamentum. Inter Alia & Commentarius in Locum Epiphanii Obscurissimum De Cyclo Veteri Iudaeorum. Francofurti, 1615". ETH-Bibliothek Zürich, Rar 6534.

https://www.e-rara.ch/zut/doi/10.3931/e-rara-25830

<sup>[5]</sup> A. Corn. Celsi De Medicina Libri Octo. Societas Bipontina, 1786.

https://play.google.com/store/books/details?id=2oIEgvbgmAgC

MEDICINÆ LIB. III.

145

tionem, ubi id, quod est, non recipit, potest recipere id, quod suturum est.

#### CAPUT X.

Remedia in febribus ad capitis dolorem, & præcordiorum inflammationem, & ariditatem & fcabritiem lingua.

CONSIDERANDUM etiam est, febresne solæ fint, an alia his quoque mala accedant; id eft, num caput doleat, num lingua afpera, num præcordia intenta fint. Si capitis dolores funt, rofam cum aceto miscere oportet, & in id ingerere: deinde habere duo pittacia, quæ latitudinem frontis, longitudinemque æquent : ex his invicem alterum in aceto & rofa habere, alterum in fronte; aut intinctam iifdem lanam fuccidam imponere. Si acetum offendit, pura rosa utendum est. Si rosa ipsa lædit, oleo acerbo. Si ista parum juvant, teri potest vel iris arida, vel nuces amaræ, vel quælibet herba ex refrigerantibus. Quorum quidlibet ex aceto impositum, dolorem minuit; sed magis aliud in alio. Juvat etiam panis cum papavere injectus, vel cum rosa, cerussa, spumave argenti. Olfacere quoque vel ferpillum, vel anethum, non alienum est.

At, si in præcordiis inflammatio & dolor est, primo superimponenda sunt cataplasmata reprimentia; ne, si calidiora fuerint, plus eo materiæ concurrat. Deinde, ubi prima inflammatio se remissit, tunc demum ad calida & humida veniendum Corn. Celsus.

# 146 A. CORN. CELSI

est, ut ea, quæ remanserint, discutiant. Notæ vero inslammationis sunt quatuor, rubor, & tumor, cum calore, & dolore. Quo magis erravit Erasistratus, qui sebrem nullam sine hac esse dixit.

Ergo, si sine inflammatione dolor est, nihil imponendum est. hunc enim statim ipsa febris solvit. At, si neque inflammatio, neque febris, sed tanum præcordiorum dolor est; protinus calidis & siccis somentis uti licet. Si vero lingua sicca est & scabra, detergenda primum penicillo est ex aqua calida: deinde ungenda mixtis inter se rosa & melle. Mel purgat, rosa reprimit, simulque siccescere non sinit. At si scabra non est, sed arida, ubi penicillo detersa est, ungi rosa debet, cui ceræ sit paulum adjectum.

# CAPUT XI.

Remedia contra frigus, quod febrem præcedit.

Solet etiam ante febres effe frigus; idque vel molestifimum morbi genus est. Ubi id exspectatur, omni potione prohibendus æger est: hæc enim paulo ante data, multum malo adjicit. Item maturius veste multa tegendus est. Admovenda partibus, his, pro quibus metuimus, sicca & calida fomenta: sic, ut ne statim vehementissimi calores incipiant, sed paulatim increscant. Perfiricandæ quoque eæ partes manibus unctis ex vetere oleo sunt, eique adjiciendum aliquid ex calefacientibus. Contentique medici quidam una frictione, etiam ex

Come sottolinea LJ Rather nella citata osservazione, si tratta di un falso storico reiterato di generazione in generazione e causato del fatto che "... gli storici sono spesso colpevoli di perpetuare storie mitiche o leggendarie. Una volta stabilite nella letteratura, tali favole hanno l'abitudine di passare dalle mani di uno scrittore all'altro e di riprodursi da una generazione all'altra come una malattia ereditaria"<sup>6</sup>.

Da questa osservazione è nata l'idea di questi appunti. Ho quindi ripreso il mio vecchio libro, la "Storia della medicina" di Douglas Guthrie<sup>7</sup> che, devo dire, risulta ancor oggi un'ottima opera, improntata ad uno stile asciutto con una documentazione puntuale degli eventi. Poiché non è aggiornatissimo (l'edizione originale era del 1945, anche se riveduta e aggiornata al 1958) l'ho integrato con due altri libri, più recenti: "L'arte lunga" di Giorgio Cosmacini<sup>8</sup> e la "Storia della medicina" di Sherwin B. Nuland<sup>9</sup>, entrambi improntati ad uno stile più narrativo, con l'ulteriore aggiunta di informazioni tratte dalle fonti che trovate indicate in coda agli appunti.

Le mie letture e riletture ho poi cercato di riassumerle a me stesso, ma evitando come la peste la realizzazione di un maldestro riassunto dei libri di storia della medicina: che ho impiegato invece come

<sup>[6] &</sup>quot;Historians are often guilty of perpetuating mythical or legendary stories. Once established in the literature such fables have the habit of moving from the hands of one writer to another and reproducing themselves from one generation to the next rather in the manner of an inherited disease". Rather LJ, p. 306.

<sup>[7]</sup> Douglas Guthrie. Storia della medicina. Giangiacome Feltrinelli Editore, Milano, 1967.

<sup>[8]</sup> Giorgio Cosmacini. *L'arte lunga. La storia della medicina dall'antichità a oggi*. Nuova edizione aggiornata e ampliata 2011. Gius. Laterza & Figli Spa, Bari-Roma. ISBN 978-88-420-9546-0.

<sup>[9]</sup> Sherwin B. Nuland. *Storia della medicina. Dagli antichi greci ai trapianti d'organo*. Mondadori Libri S.p.A., Milano, 2017. ISBN 978-88-04-67896-0.

guida per effettuare, alla luce del detto ciceroniano riportato in apertura, una serie di ricerche, a mio uso e consumo, degli originali delle opere che hanno segnato la storia della medicina, che in definitiva ne hanno determinato il corso, seguendo una linea logica espressa in modo programmatico nel titolo di questi appunti con le parole chiave "scienza medica" ed "evidenze documentali".

Per quanto vi possa essere di arbitrario nelle scelte, ho selezionato eventi, personaggi ed opere che mi pareva potessero essere di aiuto per delineare lo sviluppo della **scienza medica**, intesa come l'insieme delle discipline che prevedono la "... applicazione allo studio della malattia degli stessi principi, e spesso delle stesse tecniche, collaudati nelle scienze chimico-fisiche e nella loro allieva, la biologia (inclusa la biologia umana)..."<sup>10</sup> e che hanno fondato nel corso di cinque secoli le basi scientifiche della medicina: quelle basi scientifiche che hanno permesso al clinico e al chirurgo di raggiungere, e consentono loro di ottenere, i risultati odierni in termini di efficacia delle cure.

Come quella delle altre scienze, anche la storia della scienza medica è la storia dell'alternarsi di fasi di progresso incrementale nell'ambito di un quadro di riferimento, con fasi caratterizzate da intuizioni e cambiamenti geniali nella ricerca e nella pratica medica che hanno realizzato piccole e grandi rivoluzioni in grado di determinare lo sviluppo di un nuovo e più avanzato quadro di riferimento.

Il processo è ben evidenziato nell'epistemologia di Kuhn dei cambi di paradigma <sup>11</sup> e della contrapposizione tra dogma e critica <sup>12</sup> che rappresentano il motore della crescita del pensiero scientifico. L'esempio più noto è probabilmente quello del sistema tolemaico. Claudio Tolomeo <sup>13</sup> con il suo "Almagesto" contribuisce alla nascita di un **paradigma** - il modello geocentrico del sistema solare - che, per l'astronomia, resta alla base di mille e quattrocento anni di **scienza normale** <sup>14</sup> fino all'anno 1543, quando avviene la **rivoluzione scientifica** con la pubblicazione - poco dopo la sua morte - del "De Revolutionibus orbium coelestium" di Niccolò Copernico <sup>15</sup> e la nascita del modello eliocentrico.

Ebbene, per una straordinaria coincidenza proprio nello stesso anno 1543, dopo mille e quattrocento anni di scienza normale dominata dal paradigma nato dagli insegnamenti di Galeno<sup>16</sup>, nella medicina irrompe la rivoluzione scientifica portata dalla pubblicazione del "*De humani corporis fabrica*" di Andrea Vesalio<sup>17</sup>, che pone le basi della moderna anatomia umana.

<sup>[10]</sup> Luigi Tesio. *I bravi e i buoni. Perché la medicina clinica può essere una scienza*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2015, ISBN 978-88-490-0538-7.

<sup>[11]</sup> Thomas S. Kuhn. *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Giulio Einaudi editore, Torino, 2009, ISBN 978-88-19900-5.

<sup>[12]</sup> Thomas S. Kuhn. *Dogma contro critica. Mondi possibile nella storia della scienza*. Raffaello Cortina, Milano, 2000, ISBN 88-7078-619-6.

<sup>[13]</sup> Claudio Tolomeo (Κλαύδιος Πτολεμαῖος; Pelusio, 100 e.v. circa - Alessandria d'Egitto, 168 e.v. circa).

<sup>[14] &</sup>quot;... 'scienza normale' significa una ricerca stabilmente fondata su uno o più risultati raggiunti dalla scienza del passato, ai quali una comunità scientifica, per un certo periodo di tempo, riconosce la capacità di costituire il fondamento della sua prassi ulteriore ... La Fisica di Aristotele, l'Almagesto di Tolomeo, i Principia e l'Ottica di Newton, l'Elettricità di Franklin, la Chimica di Lavoisier e la Geologia di Lyell e molte altre opere servirono per un certo periodo di tempo a definire implicitamente i problemi e i metodi legittimi in un determinato campo di ricerca per numerose generazioni di scienziati. Esse furono in grado di fare ciò poiché possedevano in comune due caratteristiche: i risultati che presentavano erano sufficientemente nuovi per attrarre uno stabile gruppo di seguaci, distogliendoli da forme di attività contrastanti con essi; e nello stesso tempo, erano sufficientemente aperti da lasciare al gruppo di scienziati costituitosi su queste nuove basi la possibilità di risolvere problemi d'ogni genere. D'ora in avanti, per indicare i risultati che hanno in comune queste due caratteristiche, userò il termine 'paradigmi' ... Lo studio dei paradigmi ... è ciò che principalmente prepara lo studente a diventare membro della particolare comunità scientifica con la quale più tardi dovrà collaborare". Thomas S. Kuhn. La struttura delle rivoluzioni scientifiche, pp. 29-30.

<sup>[15]</sup> Niccolò Copernico (Mikołaj Kopernik; Toruń, 19 febbraio 1473 - Frombork, 24 maggio 1543).

<sup>[16]</sup> Galeno di Pergamo (Pergamo, 129 e.v. - Roma, 201 circa).

<sup>[17]</sup> Andrea Vesalio (Andries van Wesele o André Vésale; Bruxelles 31 dicembre 1514 - Zante, Grecia, 15 ottobre 1564).

La svolta impressa da Galileo, dare ai dati forma matematica, cioè esprimerli come numero risultato di una misura, è riportata ne "Il Saggiatore" a pagina 25 di questa edizione del 1623 (19): "La Filosofia è scritta in questo grandissimo libro, che continuamente ci stà aperto innanzi à agli occhi (io dico l'Universo) ma non si può intendere se prima non s'impara à intender la lingua, e conoscer i caratteri, ne' quali è scritto. Egli è scritto in lingua matematica, e i caratteri son triangoli, cerchi, & altre figure Geometriche, senza i quali mezi è impossibile à intenderne umanamente parola; senza questi è un'aggirarsi vanamente per un'oscuro laberinto".

DEL SIG. GALILEI. e forse stima, che la Filosofia sia vn libro, e vna fantasia d'vn vomo, come l'Iliade, e l'Orlando furioso, libri ne quali la meno importante cosa è, che quello che vi è scritto, sia vero . S. Sarfi la cosa non istà così. La Filosofia è scritta in questo grandissimo libro, che continuamente ci stà aperto innanzi à gli occhi (io dico l'vniuerso) ma non si può intendere se prima. non s'impara à intender la lingua, e conoscer i caratteri, ne' quali è scritto. Egli è scritto in lingua matematica, e i caratteri son triangoli, cerchi, & altre figure Geometriche, senza i quali mezi è impossibile à intenderne vmanamente parola; senza questi è vn'aggirarsi vanamente per vn'oscuro laberin-to. Ma posto pur'anco, come al Sarsi pare, che l'intelletto nostro debba farsi manci pio dell'intelletto d'vn'altr'vomo(lascio stare, ch'egli faccendo così tutti, e se stesso ancora, copiatori, Ioderà in sè quello, che hà biasimato nel Signor Mario) e che nelle contemplazioni de'moti celesti si debba aderire ad alcuno, io non veggo per qual ragione ei s'elegga Ticcone, antiponendolo à Tolomeo, e à Nicolò Copernico, de quali due abbiamo i sistemi del Mondo interi, e con sommo artificio costrutti, e condotti al fine; cosa ch'io non veggo, che Ticcone abbia fatta, se già al Sarsi non basta l'auer negati gli altri due, e promessone vn altro, se ben poi non esseguito, ne meno dell'auer conuinto gli altri due di falsità, vorrei che alcuno lo riconoscesse da Ticcone, perche quanto à quello di Tolomeo, nè Ticcone, nè altri Astronomi, nè il Copernico stesso poteuano apertamente conuincerlo, auuenga che la principal ragione presa da i mouimenti di Marte, e di Venere, aueua sempre il senso in contrario, al quale dimostrandosi il disco di Venere nelle due congiunzioni, e separazioni dal Sole pochisfimo differente in grandezza da se stesso, e quel di Marte Perigeo, à pena 3. ò 4. volte maggiore, che quando è Apogeo, giàmai non si sarebbe persuaso dimostrarsi veramente 40. que sto 60. volte maggiore nell'vno, che nell'altro stato, come bifognaua, che fusse quando le conuersioni loro sussero state intorno al Sole, secondo il sistema Copernicano; tuttauia ciò esser vero e manifesto al senso, hò dimostrato io, e

<sup>[18]</sup> Galileo Galilei (Pisa, 15 febbraio 1564 - Arcetri, 8 gennaio 1642).

<sup>[19]</sup> Galileo: *Il Saggiatore*. *Nel quale Con bilancia esquisita e giusta si ponderano le cose* [...]. Roma, Giacomo Mascardi, 1623. Deutsches Museum, Monaco di Baviera, 3000/1963 A 2650.

https://astronomie-rara.ethbib.ethz.ch/demusmu/doi/10.5079/dmm-46

È a partire da questa dichiarazione di Galileo - che demolisce il "paradigma" della Fisica<sup>20</sup> di Aristotele<sup>21</sup> che ha dominato incontrastato per duemila anni - che nasce la scienza moderna. La cosa importante è che Galileo introduce un **metodo**, fondato "... sopra manifeste esperienze e necessarie dimostrazioni ..." dal quale anche la medicina non ha potuto prescindere per evolvere.

Certo, i sistemi biologici sono molto meno atti ad essere descritti in termini matematici rispetto ai sistemi fisici, ma l'osservazione macroscopica accurata, le ipotesi da validare o smentire con l'osservazione microscopica, con l'analisi (bio)chimica e con le molte altre scienze alla base delle quali comunque direttamente o indirettamente troviamo la matematica, fanno parte del metodo che ha condotto al successo del **paradigma biomedico** (della scienza medica). A proposito del quale vale la pena di riprendere quanto scrive Tesio:

"Il paradigma biomedico consiste nell'applicazione allo studio della malattia degli stessi principi, e spesso delle stesse tecniche, collaudati nelle scienze chimico-fisiche e nella loro allieva, la biologia (inclusa la biologia umana). La clinica vive dunque di luce riflessa e tenta alla bell'e meglio di "traslare" nella relazione medico-paziente quanto si riesce a salvare delle conoscenze matematizzabili e generalizzabili prodotte dalle "vere" scienze. I successi del paradigma biomedico riduzionista-determinista e sperimentale sono evidenti e irrinunciabili. Dobbiamo a questi successi una parte importante dell'impennata dell'attesa di vita media ... [che] ... nella Roma imperiale del I secolo (il contesto sociale a più alta civilizzazione in occidente fino all'èra contemporanea) si aggirava sui 30 anni. [Anche se] è vero che restano terribili differenze fra nazioni e contesti socio-economici e che la riduzione della mortalità è figlia in gran parte di migliori condizioni economiche ed igieniche ... nell'Italia dell'Unità, nel 1861, l'attesa di vita era ancora di circa 30 anni. Fra il 1980 e il 2012, senza che vi siano stati drammatici cambiamenti socio-economici, l'attesa di vita alla nascita è passata da 74 a 82 anni, a riprova che la medicina, e non soltanto l'igiene pubblica, è ormai una protagonista della sopravvivenza umana. Per il primi trecento anni dalla sua nascita, tuttavia, il paradigma biomedico ebbe successi soprattutto conoscitivi e non terapeutici. L'investimento nel nuovo paradigma ha restituito sostanziali ricadute terapeutiche soltanto negli ultimi cento anni"<sup>23</sup>.

Per la definizione che ne ho data **lo sviluppo della scienza medica** che ho cercato di delineare non è quindi la storia più o meno narrata delle medicina clinica, al letto del malato, ma piuttosto quella del paradigma biomedico. Per l'arco di tempo attraversato inoltre include prevalentemente i successi conoscitivi, con qualche accenno ai prodromi delle ricadute terapeutiche che solo in epoche recenti si sono andati consolidando in forma efficace.

Ho fatto partire i miei appunti da Vesalio perché l'*anatomia* è la madre di tutte le discipline mediche: il fondamento sul quale si basa lo studio del funzionamento degli organi, la *fisiologi*a, che a sua volta è il fondamento sul quale si basa lo studio delle alterazioni provocate dalle malattie, la *patologia*, che a sua volta è il fondamento della *diagnosi*, della *prognosi* e della *terapia*. Ma anche perché la sua opera si colloca in quel *Rinascimento* - che va dalla metà del 1400 alla fine del 1500 - che apre finalmente alla confutazione della dottrina aristotelica e della dottrina galenica, e crea le condizioni minime per iniziare ad impiegare il metodo che porterà, anche se nel corso dei secoli e con enorme fatica, allo sviluppo della moderna scienza medica.

E il concatenamento di date e di eventi significativi non è ancora terminato, perché nel 1455 Gutemberg<sup>24</sup>

https://play.google.com/books/reader?id=XbJTAAAAcAAJ

<sup>[20]</sup> Aristotele. Fisica. A cura di Roberto Radice. Bompiani/RCS Libri, Milano, 2011, ISBN 978-88-452-6921-9.

<sup>[21]</sup> Aristotele (Ἀριστοτέλης; Stagira, 384 o 383 a.e.v - Calcide, 322 a.e.v.).

<sup>[22]</sup> Dalla lettera indirizzata a Cristina di Lorena granduchessa di Toscana. Riportata in: *Le opere di Galileo Galilei*. Prima edizione completa condotta sugli autentici Manoscritti Palatini e dedicata a S.A.I. e R. Leopoldo II, Granduca di Toscana. Tomo II. Firenze, Società Editrice Fiorentina, 1843.

<sup>[23]</sup> Luigi Tesio. *I bravi e i buoni. Perché la medicina clinica può essere una scienza*, p. 13.

<sup>[24]</sup> Johannes Gensfleisch della corte di Gutenberg (Johannes Gensfleisch zum Gutenberg; Magonza, 1400 circa - Magonza, 3 febbraio 1468).

mette a punto la stampa a caratteri mobili, che cambia il mondo fornendo un potente mezzo di diffusione anche alla (ri)nascente medicina. Diventa così possibile disporre, sia nell'immediato per la formazione del medico nelle varie epoche, sia in una prospettiva storica, delle **evidenze documentali** dei momenti che hanno segnato o cambiamenti di paradigma o comunque svolte significative nello sviluppo incrementale della scienza medica.

Oggigiorno una quantità enorme di libri antichi, risalenti agli albori dell'era della stampa, è stata digitalizzatata ed è stata resa disponibile online con licenze di pubblico dominio<sup>25</sup>. Il *cambio di paradigma* dal mondo **analogico** al mondo **digitale** consente oggi di avere un riscontro di prima mano del contenuto delle opere originali, impensabile fino a qualche hanno fa, quando bisognava ricercarle, individuarle e ottenerle da biblioteche distanti centinaia se non migliaia di chilometri. Un fatto che limitava drasticamente le possibilità di consultazione diretta e imponeva di sovente la necessità di citare dalle citazioni altrui.

Ed ecco un'ultima considerazione. Questi non sono appunti di storia della medicina ma, come detto e ripetuto, appunti sulle mie ricerche delle evidenze documentali di alcune delle tappe che hanno segnato lo sviluppo della scienza medica. Per questa ragione i personaggi che si incontrano non sono solamente medici, come accade nei libri di storia della medicina. Sono anche i rappresentanti di altre scienze che hanno fornito ai medici gli strumenti, teorici e pratici, che essi non sarebbero mai stati in grado di realizzare, e senza i quali la medicina non avrebbe potuto progredire.

#### Gli appunti sono suddivisi in tre parti:

- la *prima parte* comprende un certo numero di *capitoli*, ciascuno dedicato ad un personaggio e al suo principale contributo, quello "rivoluzionario", con l'intermezzo di contributi che hanno dovuto attendere decenni, e talora addirittura secoli per essere metabolizzati dalla scienza "normale" e per diventare fonte di cambiamenti significativi nella prassi medica, il tutto documentando eventi, personaggi e pratiche mediche attraverso i testi originali delle opere che ci sono pervenute e pubblicate salvo rare eccezioni quando l'autore era ancora in vita;
- la seconda parte riporta una sintesi cronologica e documentale opportunamente arricchita con numerosi altri eventi, personaggi ed opere e con le relative indicazioni biblio[sito]grafiche dettagliate, al fine di rendere meglio l'idea di una evoluzione della scienza medica che è sempre stata caratterizzata, pur tra alti e bassi, tra mille difficoltà, tra rivoluzioni e resistenza al cambiamento, da uno sviluppo finalizzato alla comprensione delle malattie per giovare al malato;
- la terza parte è un *addendum iconografico* che integra la seconda parte con immagini che aiutano a meglio illustrare l'evoluzione descritta, che potrebbe anche essere sfogliato come un breve "trailer" da coloro che non sono interessati a questi appunti: paradossalmente potrebbe stimolare in qualcuno l'interesse a leggerli.

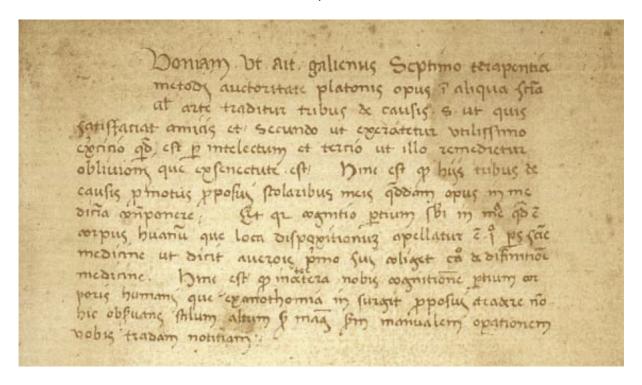
[25] Vedere ad esempio le licenze Creative Commons.

https://creativecommons.org/

#### 2. Mondino de' Liuzzi, Guido da Vigevano e la 'anothomia' medioevale

Agli inizi del 1300 la medicina, in termini di conoscenza del corpo umano e di efficacia nella cura delle malattie, versa in uno stato deplorevole. Nessuno ha il coraggio di mettere in discussione gli insegnamenti di Galeno. E ben presto l'intera Europa sarà sconvolta dall'epidemia di peste che farà una strage, uccidendo più di un terzo della popolazione europea, senza che nessuno sia in grado di associare la malattia al degrado igienico e alla diffusione dei ratti, serbatoio dell'infezione, e delle pulci, vettori della malattia <sup>26</sup>. Ma in campo medico la rivoluzione di Vesalio, che dovrà attendere ancora due secoli prima di essere realizzata, è preceduta, in questo secolo, da almeno due eventi prodromici.

Il primo evento è legato alla figura di Mondino de' Liuzzi<sup>27</sup>, che viene oggi accreditato per essere stato il primo ad eseguire pubblicamente una dissezione, a documentarla e a pubblicarne i risultati<sup>28</sup>. Questo è l'inizio del manoscritto risalente al 1316 circa che ci è pervenuto<sup>29</sup>



#### nel quale si legge:

"Quoniam ut ait galienus Septimo therapeuticae methodi auctoritate platonis opus in aliqua scientia vel arte traditur tribus de causis id est ut quis satisfaciat amicis et secundo ut exercitetur utilissimo exercitio quod est per intellectum et tertio ut illo remedietur oblivioni quae ex senectute est. Hinc est quod hiis tribus de causis promotus proposui scholaribus meis quoddam opus in medicina componere: Et quia cognitio partium subiecti in medicina quod est corpus humanum quae loca dispositionum appellatur est una pars scientiae medicinae ut dicit averoys primo sui coliget capitulo de difinitione medicinae. Hinc est quod intercetera nobis cognitionem partium corporis humani quae ex anothomia in surgit proposui tradere non

<sup>[26]</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Plague.

https://www.cdc.gov/plague/index.html

<sup>[27]</sup> Mondino de' Liuzzi (Bologna, 1275 - Bologna, 1326).

<sup>[28]</sup> Di Matteo B, Tarabella V, Filardo G, Mosca M, Lo Presti M, Viganò A, Tomba P, Marcacci M. *Art in Science: Mondino de' Liuzzi: The Restorer of Anatomy*. Clin Orthop Relat Res. 2017 Jul;475(7):1791-1795.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28054325/

<sup>[29]</sup> Mondino dei Liuzzi. *Anothomia*. Ristampa anastatica del manoscritto del 1316 circa, Bologna, Monduzzi Editore, 1988.

hic observans stilum altum, sed magis secundum manualem operationem vobis tradam notitiam"30.

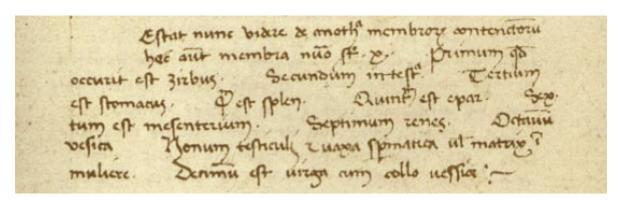
Quello che Mondino si propone, di tramandare la conoscenza delle parti del corpo umano che deriva dall'anothomia non osservando uno stile aulico, bensì eseguendo in pubblico davanti ai presenti la dissezione di un corpo umano, viene oggi considerato come la svolta verso la modernità.

Mondino impiega nelle sue descrizioni alcuni termini arabi, dimostrando così l'influenza che in questo la scienza araba ebbe sulla medicina medievale, specialmente attraverso le opere di Avicenna. Così "mirach" indica la parete anteriore dell'addome e "siphach" indica il peritoneo, come riportato in questo frammento del manoscritto:

"[Primo tamen incipiam a ventris anothomia inferioris] ... His visis partes magis intrinsecas sic discernas. Ipsarum enim quaedam sunt continentes quaedam contentae. Continentes communi nomine nucupantur. mirach. Mirach autem componitur. ex quinque partibus. id est. ex cute pinguedine panniculo carnoso musculis et chordis eorum et ex siphach."<sup>31</sup>.

```
Je visits partes magis metrinscous sie essarras spare emin quedom st continetes quedam contente. Co nunentes comuse nomie nucupantus mizach adirach autem componitus exquinque pribus. Se excut? proguente parniculo carnoso muscules et coedis cozz renssissach.
```

In un passo successivo Mondino impiega il termine "zirbus" di origine araba per indicare l'omento.



"Restat nunc videre de anothomia membrorum contentorum haec autem membra numero sunt decem.

<sup>[30] &</sup>quot;Come dice Galeno nel settimo [libro] sui metodi terapeutici, secondo Platone un'opera di scienza o d'arte si pubblica per tre motivi: cioè per soddisfare gli amici, come seconda cosa per cimentarsi in un esercizio molto utile per l'intelletto e come terza cosa per porre rimedio alla mancanza di memoria che si manifesta nella vecchiaia. Ecco perché, spinto da questi tre motivi, mi sono proposto di comporre per i miei scolari un'opera di medicina. Poiché nella medicina la conoscenza delle parti del soggetto, cioè il corpo umano, della loro denominazione e delle loro relazioni è parte della scienza medica stessa, come dice Averroè nel primo libro del suo Colliget nel capitolo sulla definizione della medicina. Questo è il motivo per cui mi sono proposto di tramandarvi, fra le altre cose, la conoscenza delle parti del corpo umano che deriva dall'anothomia, non osservando in ciò uno stile aulico, ma vi istruirò invece secondo il metodo manuale".

<sup>[31] &</sup>quot;[Per prima cosa comincerò dall'anothomia dell'addome] ... Viste queste cose puoi distinguere ora le parti più interne. Alcune di esse sono contenenti, altre contenute. Quelle contenenti sono correntemente chiamate mirach [parete addominale]. Il Mirach è composto di cinque parti, cioè la cute, lo strato adiposo, lo strato carnoso, i muscoli con i loro tendini ed il siphach [peritoneo]".

Primum quod occurrit est zirbus. Secundum intestina. Tertium est stomachus. Quartum est splen. Quintum est epar. Sextum est mesenterium. Septimum renes. Octavum vesica. Nonum testiculi et vasa spermatica ut matrix in muliere. Decimum est virga cum collo vessicae"<sup>32</sup>.

Mondino prosegue descrivendo l'omento in questo modo:

"De zirbo autem primum quod oportet videre est locus eius. Locus enim in homine est quia cooperit ab anterioribus stomachum et intestina, et licet non cooperiat in aliis omnia intestina; hoc fuit quia homo inter cetera animalia eiusdem quantitatis est debilioris virtutis digestivae, et etiam quia intestina nocivis exterioribus sunt magis disposita propter cutem subtiliorem [est] ipsius et minus pilosam. Ex hoc etiam potest patere secundum, id est quod sit iuvamentum eius. Iuvamentum enim ipsius est confortare principaliter digestionem stomachi et intestinorum reverberando calorem naturalem ad stomachum. Et propterea dicit Galienus de interioribus quod quidam miles fuit in bello in ventre vulneratus, cui epiplex id est zirbus fuit abscissus, tamen ex vulnere sanatus est, escam tamen non potuit digerere postea. Ex hiis etiam consequenter patet tertium inquirendum de ipso, id est substantia eius, quia substantia eius non fuit simplex sed composita et fabricata ex substantiis quae habent calefacere, et propterea hic fuit compositus ex quadruplici substantia, ut ponit Galienus quinto de iuvamentis, id est ex panniculis duobus subtilibus, ex adipe seposa, ex arteriis et ex venis. Ex panniculis primo ut illi panniculi continerent alia et etiam quia iste zirbus debebat esse extensibilis et lenis et densus, ut caliditatem reverberaret. Ad hoc autem magis potest substantia pellicularis aliqua alia. Secundo in ipso fuit adeps, quae calefacit cum sit valde propinqua [et] in potentia ad caliditatem. Tertio arteriae et venae, quae multum calefaciunt".<sup>33</sup>

Qui lo scopo non è ovviamente discutere del livello di accuratezza delle descrizioni anatomiche di Mondino, perché da allora l'anatomia macroscopica di strada fortunatamente ne ha fatta molta, grazie a generazioni e generazioni di anatomisti. Qui interessano piuttosto le citazioni di Galeno perché gettano luce su un punto cruciale: l'approccio di Mondino è pragmatico e si realizza insegnando l'anatomia attraverso la dissezione, anziché ripetendo pedissequamente quanto tramandato. Tuttavia Mondino non mette in discussione il contenuto degli insegnamenti tramandati e da lui ricevuti: Mondino segue la dottrina di Galeno.

Ma per il solo fatto di rendere pubblica la dissezione Mondino de' Liuzzi dà inizio a un processo - in embrione un processo "sperimentale" - che inevitabilmente pone a confronto i reperti anatomici e le idee innescando un circolo virtuoso, che per quanto concerne l'anatomia troverà il suo coronamento con Vesalio. Sarà questi, anche se, come anticipato, oltre duecento anni dopo, a rilevare le incongruenze che lo porteranno a mettere in discussione l'autorità di Galeno acriticamente accettata per tredici secoli.

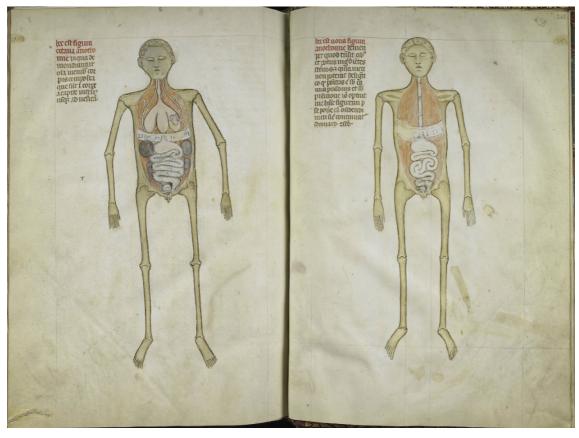
<sup>[32] &</sup>quot;Resta ora da vedere l'anothomia degli organi contenuti. Questi organi sono dieci in tutto. Il primo che si incontra è l'omento, in secondo luogo gli intestini, terzo è lo stomaco, quarta la milza, quinto il fegato, sesto il mesenterio, settimo i reni, ottava la vescica, nono i testicoli ed i vasi spermatici o l'utero nella donna, decimo è il pene con il collo della vescica".

<sup>[33] &</sup>quot;Per quel che riguarda l'omento, per prima cosa bisogna osservare la sua posizione. Nell'uomo la sua posizione è tale da coprire la parte anteriore dello stomaco e degli intestini, sebbene negli altri animali non copra tutti gli intestini. Questo fu perché l'uomo tra gli altri animali di pari grandezza ha una capacità digestiva ridotta ed anche perché gli intestini sono più esposti a fattori nocivi esterni, dato che la pelle è più sottile e meno pelosa [rispetto agli animali]. Da ciò si può derivare la seconda [caratteristica] cioè quale sia la sua funzione. Infatti la sua funzione è soprattutto di coadiuvare la digestione nello stomaco e negli intestini riflettendo il calore naturale verso lo stomaco. Per questo Galeno, nel quinto volume sugli organi interni racconta di un soldato che fu ferito nell'addome ed ebbe l'epiplex, cioè l'omento, asportato; egli guarì dalla ferita, ma in seguito non poteva digerire il cibo. Da ciò deriva la terza cosa che si deve ricercare di esso, cioè la sua composizione; perché la sua composizione non è semplice ma complessa e composta di strutture che devono produrre calore, perciò esso è stato composto di una struttura quadruplice, come afferma Galeno nel quinto volume del De juvamentis membrorum, cioè di due membrane sottili, di adipe sebacea, di arterie e di vene. Innanzitutto [fu dotato] di membrane, affinché queste membrane contenessero le altri parti ed anche perché l'omento doveva essere estensibile, tenero e denso per riflettere il calore. Per questo quindi la composizione membranosa è più efficace di ogni altra. In secondo luogo c'è l'adipe, che riscalda essendo potenzialmente molto analoga al calore. In terzo luogo [ci sono] arterie e vene che riscaldano molto".

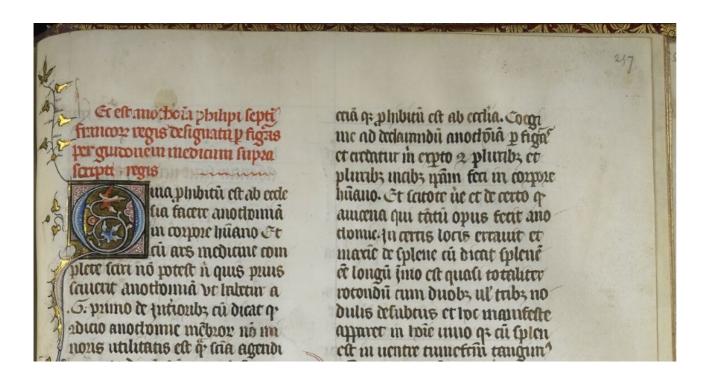
Il secondo evento prodromico è rappresentato dalla comparsa di immagini come queste,







tratte dal manoscritto originale del 1345 della *Anothomia*<sup>34</sup> dedicata da Guido da Vigevano<sup>35</sup> al Re Filippo VI di Francia il cui titolo nell'immagine qui sotto recita: "Hec est anothomia philipi septimi francorum regis designata per figuras per quidonem medicum suprascripti regis"<sup>36</sup>.



Nelle didascalie delle immagini anatomiche della pagina precedente si legge:

- in alto a sinistra: "Hec est septima figura anothomie in qua apritur totum corpus per longum a capite usque ad vesica videndi omnia interiora et membra que sunt intra corpus"<sup>37</sup>;
- in alto a destra, figura analizzata anche in una rivista medica<sup>38</sup>: "Hec est undecima figura anothomie in qua amovetur os capitis causa facie de anothomiam proprius ossis et duas pelliculas, durae matris et pie matris et cerebri"<sup>39</sup>:
- in basso a sinistra: "Hec est figura octava anothomie in qua demonstrantur omnia membra corporis composita que sunt in corpore a capite inferius usque ad vescicam" <sup>40</sup>;

[34] Guido da Vigevano. Anothomia designata per figuras. Chantilly. Bibliothèque et Archives du Château, Ms. 334.

https://portail.biblissima.fr/fr/ark:/43093/mdataffb066c8173a9f56f576fa82e09f70ce9c5569a0

Chantilly, Musée Condé, 0334 (0569).

http://initiale.irht.cnrs.fr/codex/10435

[35] Guido da Vigevano (Vigevano, circa 1280 - Parigi, circa 1349).

[36] "Questa è l'anothomia di filippo settimo re dei franchi redatta per figure da guido medico di detto re". Storicamente pare accertato che Guido non fu il medico del Re ma fu il medico della Regina Giovanna di Borgogna; inoltre Guido in base a una cronologia alternativa denomina "settimo" il Re Francesco Filippo che però è generalmente conosciuto come Filippo VI di Valois (8 maggio 1293 - Nogent-le-Roi, 22 agosto 1350): questi due aspetti sono documentati nel lavoro di Er. Wickersheimer riportato nella nota al termine di questo capitolo.

[37] "Questa è la settima figura dell'anothomia nella quale si apre tutto il corpo per il lungo dal capo alla vescisa mettendo in vista tutte le interiora e gli organi che sono all'interno del corpo".

[38] Antonio Di Ieva, Manfred Tschabitscher, Francesco Prada, Paolo Gaetani. *The neuroanatomical plates of Guido da Vigevano*. Journal of Neurosurgery, Volume 23,Issue 1.

https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/23/1/foc-07 07 e15.xml

[39] "Questa è l'undicesima figura dell'anothomia nella quale si rimuove l'osso del capo per mostrare l'anothomia dell'osso e delle due pellicole dura madre e pia madre e del cervello".

[40] "Questa è l'ottava figura dell'anothomia in cui sono mostrate tutti insieme gli organi che si trovano nel corpo dalla testa fino alla vescica".

- in basso a destra; "Hec est nona figura anothomie de meri per quod transit cibus et potus ingredientes stomacum sed quia meri non poterat designari eo quod positus est sub canna pulmonis et sub pulmone ideo oportuit me hanc figuram per se ponere causa ostendendi meri sicut continuatur cum stomaco"<sup>41</sup>.

Pur con la mancanza di prospettiva che caratterizza il disegno dell'epoca, questa e le altre figure dell'opera di Guido da Vigevano - che nell'introduzione sottolinea l'utilità delle figure per la dimostrazione dell'anatomia<sup>42</sup> e che probabilmente aveva appreso l'arte della dissezione proprio a Bologna da Mondino - forniscono una sintesi grafica, se pur elementare, che integra lo studio analitico degli organi di Mondino, e segna l'inizio dell'era delle immagini anatomiche che, sempre più dettagliate e più accurate, arrivano ai giorni nostri e rappresentano il cardine dell'insegnamento della medicina e della pratica della chirurgia.

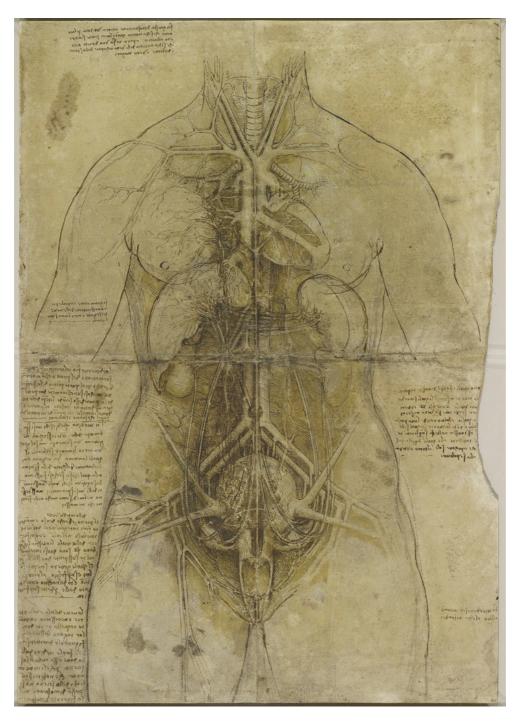
<sup>[41] &</sup>quot;Questa è la nona figura dell'anothomia con l'esofago [meri] attraverso il quale passano cibi e bevande per entrare nello stomaco ma poiché l'esofago non potrebbe essere rappresentato poiché è posto sotto il tubo dei polmoni [la trachea] e sotto i polmoni mi è stato necessario fornire questa figura a parte per il solo motivo di mostrare come continua nello stomaco".

<sup>[42]</sup> Er. Wickersheimer. L'"Anatomie" de Guido de Vigevano, médecin de la reine Jeanne de Bourgogne (1345). Archiv für Geschichte der Medizin. Bd. 7, H. 1 (Mai 1913), pp. 1-25 (33 pages)

https://www.jstor.org/stable/20773023

#### 3. Andrea Vesalio rifonda e riscrive l'anatomia

A distanza di oltre centocinquanta anni dalle tavole di Guido da Verona questo disegno anatomico di Leonardo da Vinci<sup>43</sup>, datato tra il 1509 e il 1510<sup>44</sup>, conferma che i tempi sono cambiati. Tuttavia "... è difficile sapere quanto dell'opera di Leonardo abbia influenzato direttamente i medici, perché, anche se forse i loro sonni ne furono turbati, non si svegliarono finché non fu Andrea Vesalio a tirarli giù dal letto nel 1543"<sup>45</sup>.



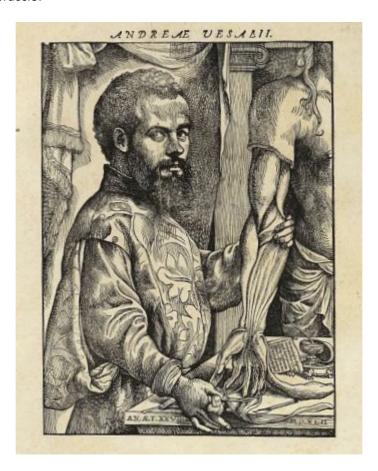
<sup>[43]</sup> Leonardo da Vinci (Anchiano, 15 aprile 1452 [secondo il calendario giuliano] - Amboise, Francia, 2 maggio 1519).[44] Il sistema cardiovascolare e i principali organi di una donna. Wikipedia, l'enciclopedia libera. Pubblico dominio.

https://it.wikipedia.org/wiki/Leonardo da Vinci

<sup>[45]</sup> Sherwin B. Nuland. Storia della Medicina. p. 77.

Il frontespizio del "De Humani corporis fabrica" nella prima edizione pubblicata a Basilea nel 1543<sup>46</sup> è riportato nella copertina. Il titolo completo recita "Andreae Vesalii Bruxellensis, scholae medicorum Patauinae professoris, de Humani corporis fabrica Libri septem".

Il testo vero e proprio è preceduto da una immagine che raffigura Vesalio 47 mentre mostra una dissezione dei muscoli dell'avambraccio.



Nella penultima pagina sono riportati luogo (BASILEAE), stampatore (EX OFFICINA IOANNIS OPORINI), anno (MDXLIII) e mese (*Iunio*) della stampa del volume.



Nell'opera di Vesalio sono individuabili due caratteristiche del *Rinascimento*: la prima è il rinnovamento culturale e scientifico, con il declino dell'auctoritas e della conoscenza speculativa, la seconda è il supporto che il nuovo sviluppo dell'arte può fornire alla rappresentazione scientifica.

La prefazione di Vesalio all'opera, dopo la dedica a Carlo V<sup>48</sup> "AD DIVVM CAROLVM QVINTVM, MAXIMVM,

<sup>[46]</sup> Andrea Vesalio. De Humani Corporis Fabrica. Basilea, 1543.

https://play.google.com/books/reader?id=DqAtzTRY5foC

<sup>[47]</sup> Andrea Vesàlio, (Andreas van Wesel; Bruxelles, 31 dicembre 1514 – Zante (Grecia), 15 ottobre 1564).

<sup>[48]</sup> Carlo V d'Asburgo (Gand, 24 febbraio 1500 - Cuacos de Yuste, 21 settembre 1558).

INVICTISSIMVM'QVE IMPERATOREM, ANDREAE VESALII in suos de Humani corporis fabrica libros, Præfatio" inizia in tono pacato con un "QVANTVMVIS varia in artibus scientijs tractandis graviter obstent, quo minus accuratè perdiscantur, minus fæliciter in usum succedant" che non lascia presagire l'attacco all'auctoritas di Galeno che sta per arrivare, ma eccolo, alla pagina 4 e riga 7 della prefazione.

"At que ita huic omnes fidem dedere, ut nullus repertus sit medicus, qui in Galeni anatomicis voluminibus, ne levissimum quidem lapsum unquam deprehensum esse, multoque minus deprehendi posse, censuerit: quum interim (præterquã quod Galenus se frequenter corrigit, suamquae negligentiam in quibusdam libris commissam, in alijs, postea exercitatior redditus, non semel indicat, contrariaque frequenter docet) nobis modò ex renata dissectionis arte, diligentiaque Galeni librorum prelectione, & in plerisquae locis eorundem non pænitenda restitutione constet, nunquam ipsum resecuisse corpus humanum: at verò suis deceptum simijs (licet duo ipsi arida hominum cadavera occurrerint) crebro veteres medicos in hominum confectionibus se exercentes immeritò arguere. Quinetiam quam plurima apud Galenum invenias, quæ in simijs quoque minus rectè assecutus est. Ut taceam, mirandum esse maximè, in multiplici infinitaque humani corporis organorum & simiæ differentia, nullam nisi in digitis ac poplitis flexu, Galenum animadvertisse: quam cum cæteris procul dubio omisisset, nisi citra hominis dissectionem ipsi fuisset obvia" 50. Questo è il testo originale.

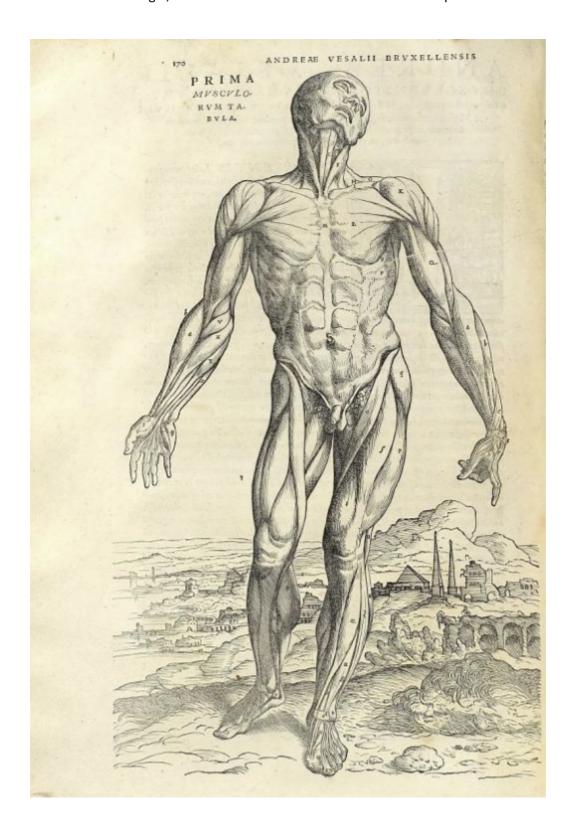
#### AD CAROLVM V. INVICTISS: IMPERATOREM.

quid lectu dignum tradiderunt, ex Galeno id funt mutuati, et per louem studiose secanti, nihil unquam minus aggressi uidentur, quam humani corporis sectionem : adeò mordicus horum primarij nescio cui dicendi generi, aliorum prin resecando oscitantiæ fidentes, Galenum in dispendiosa compendia turpiter redegerunt, nunquam ab illis dum ipsius sensa asseguuntur, ne latum quidem unquem recedentes: imò librorum frontibus adijciunt, ipforum feripta è Galeni placitis penitus confarcinata, suace Galeni esse omnia, ideo etiam subiugentes, si quis forte ea duceret reprehendenda, ob id Galenum quoque effe contemnendum arbitraretur. Ate que ita huic omnes fidem dedere, ut nullus repertus sit medicus, qui in Galeni anatomicis uo. luminibus, ne leuissimum quidem lapsum unquam deprehensum esse, multogs minus deprehendi polle, censuerit: quum interim (præterqua quod Galenus se frequeter corrigit, suamigs · negligentiam in quibusdam libris commissam, in alijs, postea exercitatior redditus, non semel indicat, contrariag frequenter docet) nobis modo ex renata diffectionis arte, diligentics Gale nilibroru prelectione, & in plerifce locis corundem non poenitenda restitutione constet, nun quam ipfum refecuisse corpus humanum: at uero suis deceptum simijs (licet duo ipsi arida hominum cadauera occurrerint) crebro ueteres medicos in hominum confectionibus fe exercentes immeritò arguere. Quinetiam quam plurima apud Galenum inuenias, quæ in simis quoque minus recte affecutus eft. Vt taceam, mirandu effe maxime, in multiplici infinitate humani corporis organorum & simiæ differentia, nullam nisi in digitis ac poplitis flexu, Galenum animaduertisse: quam cum cæteris proculdubio omisisset, nisi citra hominis dissectionem ipli fuillet obuia. Verum in præfentia, haudquaquam institui falsa Galeni, dissectionis

<sup>[49] &</sup>quot;Quanto maggiore è la difficoltà nell'affrontare le varie arti scientifiche, tanto meno accuratamente vengono apprese, tanto meno riescono felicemente nel loro uso".

<sup>[50] &</sup>quot;A tal punto tutti gli prestarono fede, che non si potè trovare nessun medico, che pensasse che nei volumi di anatomia di Galeno, fosse mai stato trovato un sia pur minimo sbaglio, tanto meno che potesse essere trovato in seguito: invece (tanto più che Galeno si corregge spesso, e il suo errore riportato in alcuni libri, dopo averlo corretto, lo lascia in altri, per cui spesso insegna cose l'una all'altra opposte) ci risulta che egli non sezionò mai il corpo umano, questo grazie alla rinata arte della dissezione e a una attenta lettura dei suoi libri oltre che a una buona correzione di essi in molti passi; anzi preso dalle sue scimmie (benchè avesse due cadaveri umani dissanguati) egli accusa spesso senza ragione gli antichi medici che si esercitavano nella dissezione dei corpi. Troverai anzi in Galeno molte affermazioni che non sono esatte nemmeno per le scimmie. Senza contare, cosa che stupisce maggiormente, che Galeno non si accorse di nessuna delle molteplici e sostanziali differenze esistenti fra il corpo della scimmia e quello umano ad eccezione della flessione delle dita e del poplite: e certo egli avrebbe trascurato con le altre anche queste, se non gli fossero risultate ovvie anche senza sezionare il corpo umano".

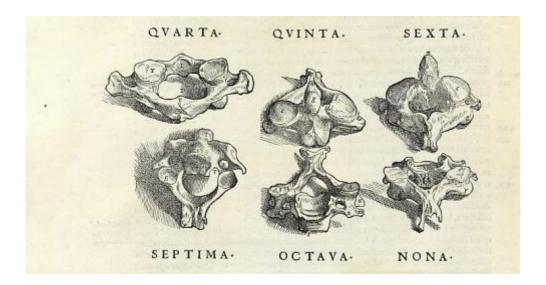
Per Vesalio il problema sono quindi le osservazioni inadeguate di Galeno e la "fede nella dottrina" che, sommate le une all'altra, hanno paralizzato l'anatomia, e con questo l'intera medicina, per tredici secoli. E non ci vuole molto per rendersi conto del fatto che Vesalio non sta solamente battagliando con Galeno per una questione di competenza nel campo della anatomia: sta affrontando una questione di principio più generale - il rifiuto delle ideologie, dell'autorità indiscussa e indiscutibile - valida per i secoli a venire.



Il supporto che il nuovo sviluppo dell'arte può fornire alla rappresentazione scientifica risulta chiaramente guardando le tavole anatomiche contenute nell'opera di Vesalio, realizzate mediante xilografia dall'incisore e pittore fiammingo Jan Stephan van Calcar<sup>51</sup>.

Alla pagina precedente è riportata la prima tavola anatomica contenuta nel <u>liber II</u> dedicato all'anatomia dei muscoli, con una visione d'insieme dal lato anteriore (p. 170).

Qui un dettaglio delle vertebre cervicali (p. 60) tratto dal liber I dedicato all'anatomia delle ossa

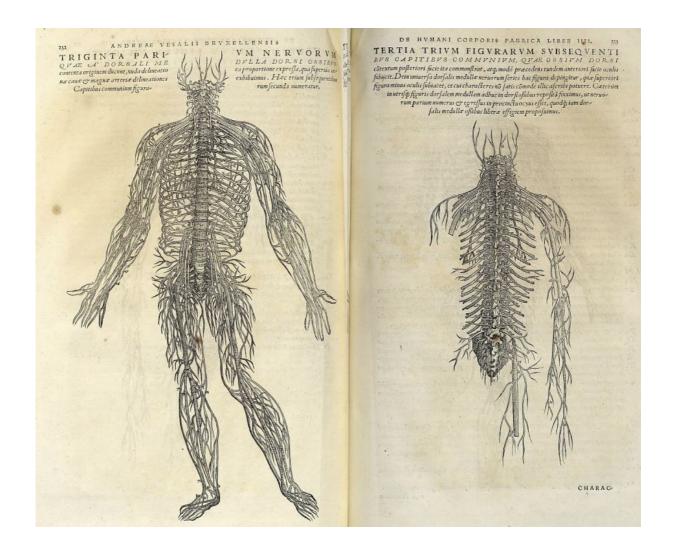


e un dettaglio dei vasi arteriosi e venosi del cervello tratto dal <u>liber III</u> dedicato all'anatomia del sistema vascolare (p. 305).



<sup>[51]</sup> Jan Stephan van Calcar (Kalkar, 1499 - Napoli, 1545).

Questa è la visione d'insieme dei nervi che traggono origine dal midollo dorsale, con vista anteriore e vista posteriore, tratta dal <u>liber IIII</u> (pp. 332-333, la pagina 332 riporta per errore 232).



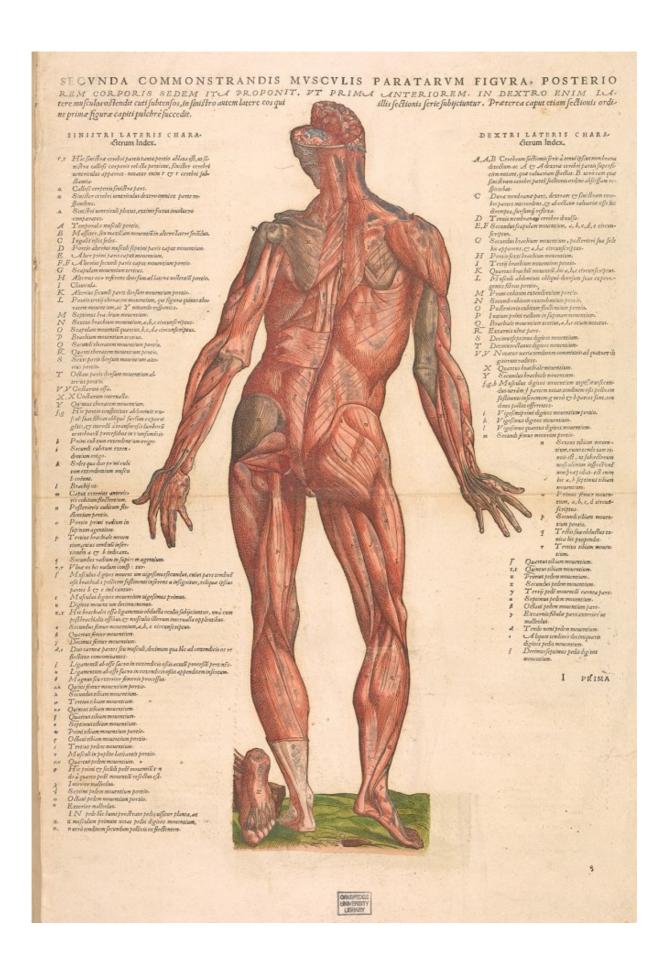
Per rendere l'idea del dettaglio anatomico cui Vesalio giunge qui siamo al <u>liber V</u>, e vediamo la rappresentazione della "bilis vesciculae" isolata, con il coledoco che sbuca nel duodeno (p. 365).

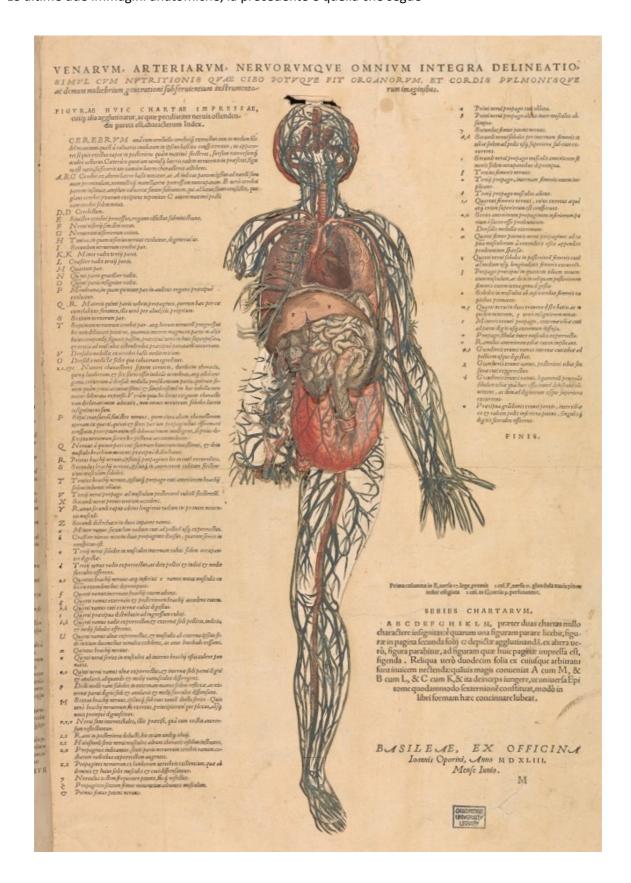




e il <u>liber VII</u> si conclude con l'anatomia del cervello (p. 610). Mentre per le tavole complete rimando necessariamente all'opera originale.







sono tratte dalla "Epitome" cioè dal brevissimo riassunto del "De Humani corporis fabrica", pubblicato a

Basilea nel 1543<sup>52</sup> contestualmente all'opera principale.

La prima delle due riporta una tavola della muscolatura vista dal lato posteriore, con due diversi piani muscolari, quello più superficiale sulla destra e quello sottostante sulla sinistra. La seconda riporta, vista dal lato anteriore, una sintesi della distribuzione di vene, arterie e nervi, con l'aggiunta di organi addominali, cuore e polmoni.

In queste e nelle altre immagini della "*Epitome*", alla quale di nuovo necessariamente si rimanda, la sintesi tra rappresentazione scientifica ed estro e tecnica artistica raggiunge un risultato di una straordinaria modernità, emblematico della *prima rivoluzione* sulla strada dell'affrancamento dalla medicina galenica e del rinnovamento della scienza medica.

[52] Credit: Digital Library, University of Cambridge. Images made available for download are licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported License (CC-BY-NC 3.0).

https://cudl.lib.cam.ac.uk/view/PR-CCF-00046-00036/7

#### 4. Girolamo Fracastoro tra contagi e seminaria

Se l'intuizione di Vesalio era in linea con le tecniche di indagine offerte all'epoca, Gerolamo Fracastoro<sup>53</sup> è l'esempio tipico di una intuizione in anticipo rispetto ai tempi, che per l'assenza all'epoca di strumenti adeguati e di una prassi scientifica improntata alla sperimentazione, ancora di là da venire, non si poté trasformare in una rivoluzione come quella di Vesalio.

Dopo avere composto nel 1531 l'opera in versi "*Syphilis, sive morbus Gallicus*", evidentemente impressionato dalla sifilide<sup>54</sup> apparsa in forma drammaticamente epidemica sul finire del 1400<sup>55</sup>, Fracastoro ritorna sul tema generale del contagio con l'opera del 1546 "*De contagione*"<sup>56</sup>.



Nel LIBER I, Cap. 2 "De prima contagione differentia" a p. 29, su questa copia che qualcuno aveva annotato, Fracastoro riporta:

"Vediamo infatti che la prima differenza tra i contagi è triplice. Alcuni infatti agiscono solo per contatto, altri oltre a questo residuano anche su un fomite e tramite questo sono contagiosi, come scabbia tisi elefantiasi e altro di questo genere: denomino "fomite" le vesti, oggetti di legno e simili, che nonostante rimangano

Lo sviluppo della scienza medica - Breve storia attraverso le evidenze documentali

<sup>[53]</sup> Girolamo Fracastoro (Hieronymus Fracastorius; Verona, 1478 - Incaffi, 1553).

<sup>[54]</sup> French P. Syphilis. BMJ. 2007 Jan 20;334(7585):143-7. doi: 10.1136/bmj.39085.518148.BE. Erratum in: BMJ. 2007 Sep 1;335(7617):0. PMID: 17235095; PMCID: PMC1779891.

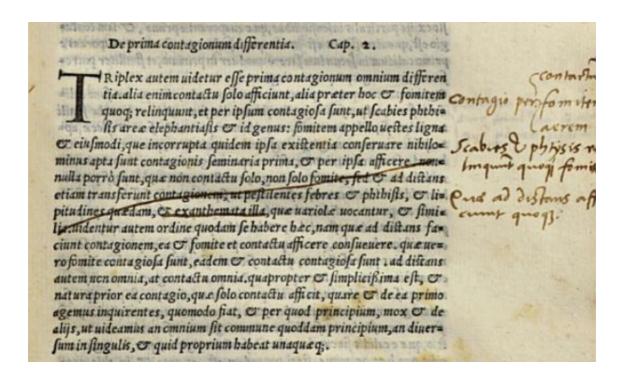
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779891/

<sup>[55]</sup> Foa, Anna. "IL NUOVO E IL VECCHIO: L'INSORGERE DELLA SIFILIDE (1494-1530)." Quaderni Storici, vol. 19, no. 55 (1), 1984, pp. 11–34. JSTOR, http://www.jstor.org/stable/43777222. Accessed 3 June 2023.

https://www.jstor.org/stable/43777222 [56] *De contagione et contagiosis morbis et curatione*. Venezia, 1546.

https://play.google.com/books/reader?id=tStVAAAAcAAJ

inalterati tuttavia sono atti a conservare i "seminaria" originari del contagio, e agiscono tramite questi. Inoltre ve ne sono alcuni che trasferiscono il contagio non solo per contatto, non solo tramite fomite, ma anche a distanza come le febbri perniciose, la tisi, certe infiammazioni agli occhi, e quegli esantemi che sono denominati vaiolo e simili. Si vede anche che queste cose hanno un certo ordine, infatti quelle che causano il contagio a distanza, sono solitamente contagiose sia per fomite sia per contatto. Quelle che sono contagiose per fomite sono anche contagiose per contatto, a distanza invece non tutte, ma per contatto tutte. Per il fatto che è il più semplice, e la natura pone al primo posto il contagio che agisce solo per contatto, indaghiamo prima di esso, come si fa e per quale principio, poi degli altri, per vedere se c'è un certo principio comune a tutti, o se è diverso in ciascuno, e ciò che ciascuno ha di proprio".



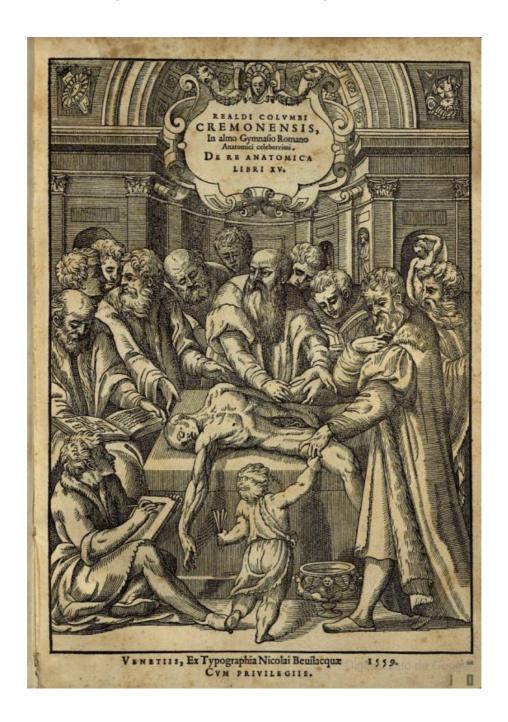
L'intuizione, pur in forma embrionale, è notevole, ma come detto troppo in anticipo: per avere il quadro attuale delle catene di trasmissione della malattie infettive<sup>57</sup> sarà necessario attendere prima la nascita della microbiologia nella seconda metà del XIX secolo e poi i suoi successivi sviluppi del XX secolo, inclusa l'epidemiologia. Il caso di ipotesi e intuizioni troppo in anticipo sui tempi, scartate o osteggiate in mancanza di metodi e strumenti adeguati per dimostrarne il fondamento, si ripeterà numerose altre volte nella storia medica.

Da notare che da Fracastoro è stata mutuata l'espressione "fomite" per indicare oggetti inanimati che se esposti ad agenti patogeni possono trasferire la malattia a un nuovo ospite, anche se in campo epidemiologico l'espressione tradizionale e adeguata è semplicemente "veicoli", per distinguerli dai "vettori" che sono invece esseri viventi che possono trasferire la malattia a un nuovo ospite.

<sup>[57]</sup> CDC. Introduction to Epidemiology. Section 10: Chain of Infection.

### 5. Realdo Colombo descrive il circolo polmonare

La descrizione da parte di Realdo Colombo<sup>58</sup> del circolo polmonare - cioè del ritorno del sangue dai polmoni al cuore sinistro attraverso un vaso, da lui denominato vena arteriosa, anziché attraverso le porosità del setto interventricolare che secondo Galeno permettevano al sangue di passare direttamente dal ventricolo destro al ventricolo sinistro - descrizione citata nei testi di storia della medicina<sup>59</sup>, si può individuare nelle parole dello stesso Colombo, riportate nel suo "*De re anatomica*" pubblicato nel 1559<sup>60</sup>.



<sup>[58]</sup> Matteo Realdo Colombo (Cremona, 1516 - Roma, 1559).

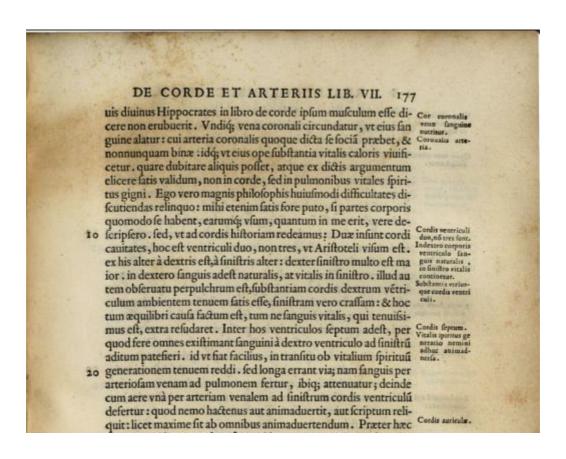
<sup>[59]</sup> Vedere ad esempio Guthrie, op. cit., p. 136 e Cosmacini op. cit. pp. 252 e 273.

<sup>[60]</sup> De re Anatomica Libri XV. Venezia, 1559.

https://play.google.com/books/reader?id=3SxVAAAAcAAJ

Nel "Liber VII De corde et arteriis" a p. 177 dalla riga 10 Colombo riporta:

"Ci sono due cavità nel cuore, cioè due ventricoli, non tre, come pensava Aristotele. di queste l'uno è a destra, l'altro a sinistra: il destro è molto maggiore del sinistro. A destra c'è il sangue naturale, ma a sinistra il sangue vitale. Ed è bello osservare che la sostanza che circonda il ventricolo destro del cuore è alquanto sottile, mentre il sinistro è grosso: e ciò fu fatto sia per amore dell'equilibrio, sia perché il sangue vitale, che è il più sottile, non trasudi. Tra questi ventricoli vi è un setto attraverso il quale quasi tutti pensano che sia aperto il passaggio del sangue dal ventricolo destro al sinistro, questo perché sia più facile il transito a causa della sottile generazione di spiriti vitali: ma sbagliano molto: poiché il sangue viene portato attraverso la vena arteriosa ai polmoni, dove viene diluito: poi, insieme con l'aria, si porta al ventricolo sinistro del cuore per l'arteria venosa: questo nessuno finora lo ha né osservato né lasciato scritto: sebbene possa essere osservato da tutti"61.



Quello di Realdo Colombo è un passo in avanti, non è una rivoluzione, ma nella sua opera - che in 15 libri copre tutta l'anatomia umana e che contiene una serie di osservazioni anatomiche che entrano più volte in contrasto con Galeno e con i suoi seguaci - compaiono due temi importanti: la descrizione del circolo polmonare e il collegamento tra visione anatomica e visione funzionale (fisiologica) degli organi, entrambi propedeutici alla rivoluzione che verrà realizzata settant'anni dopo da Harvey.

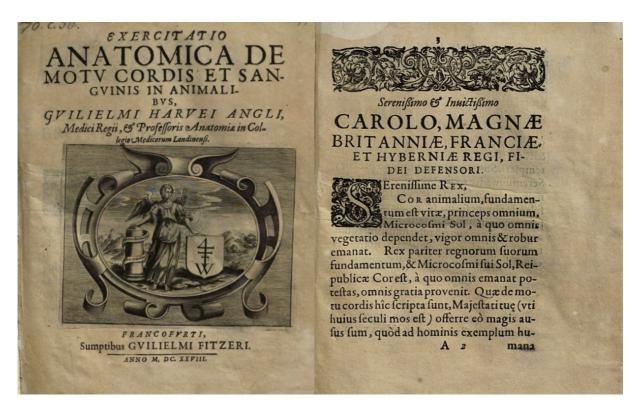
<sup>[61]</sup> Nella traduzione viene rispettata l'interpunzione del testo originale.

#### 6. William Harvey scopre la circolazione del sangue

Nonostante la spallata da parte di Vesalio, e il lavoro ai fianchi da parte di Realdo Colombo, ai primi del 1600 la fonte unica, indiscussa e indiscutibile sia dell'anatomia sia della fisiologia del sistema cardiovascolare, continuava ad essere Galeno.

Quale fosse la dottrina, per semplicità ce la facciamo raccontare da un testo di storia della medicina 62: "Nell'opinione di Galeno il principio vitale, il "pneuma", entrava nel polmone con la respirazione, mescolandosi al sangue. Questo si formava nel fegato dal materiale ingerito, o chilo, che giungeva al fegato attraverso la vena porta. Dal fegato, il sangue, arricchito di Spirito Naturale, passava al ventricolo destro e di lì si distribuiva, per nutrire tutti i tessuti e gli organi, anche i polmoni, facendone esalare le impurità, tramite il respiro. Parte del sangue venoso, raggiungendo il cuore, passava attraverso minuti, invisibili pori nel setto interventricolare, e, mescolandosi col sangue, che arrivava ai polmoni attraverso la "vena arteriale" (come il Nostro chiamava l'arteria polmonare), si caricava di una seconda varietà di pneuma, lo Spirito Vitale. Dal cuore esso veniva distribuito a tutto il corpo, per dar forza agli organi ed ai tessuti. Il sangue che raggiungeva il cervello si impregnava del pneuma dell'anima, lo Spirito Animale, ed era ulteriormente trasportato ai nervi, che si credevano vuoti durante la vita, per dare al corpo sensazioni e movimento. Galeno constatò che le arterie contenevano sangue e non soltanto aria, come si era creduto sino ai suoi giorni e capì che era il cuore a imprimere movimento al sangue. Ma non si rese mai conto che il sangue circola; egli credeva che esso fluisse e refluisse nel vasi, e proprio l'idea che nel cuore esistesse un setto poroso fu uno degli errori ciecamente accettati e creduti per secoli".

Questi sono il frontespizio e l'inizio della dedica a Carlo I<sup>63</sup> dell'opera pubblicata a Francoforte nel 1628<sup>64</sup> con la quale Harvey cerca di rimettere un po' di ordine nella questione.



<sup>[62]</sup> Guthrie, op. cit., p. 84.

https://play.google.com/books/reader?id=LFhcAAAAcAAJ

<sup>[63]</sup> Carlo I Stuart (Dunfermline, 19 novembre 1600 - Londra, 30 gennaio 1649).

<sup>[64]</sup> William Harvey. Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus. Francoforte, 1628.

I testi riportati qui di seguito si possono trovare nell'opera originale e nel facsimile dell'originale incluso nella versione stampata per i trecento anni dell'opera nel 1928, che comprende una traduzione in inglese 65.

La "Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus" consta in totale di 72 pagine e 2 figure. Ma tolti il frontespizio, le due dediche e il proemio, la parte anatomica vera e propria inizia a pagina 20.

Nella "Dedicatio" al Doctor Argent, Presidente del Royal College of Physicians, a pagina 5 si legge:

"... per novem & amplius annos multis ocularibus demonstrationibus in conspectu vestro confirmatam ... in lucem & conspectum omnium hoc libello produximus"<sup>66</sup>. Nove anni di lavoro condensati in 50 pagine ne fanno un'opera straordinariamente concisa per rappresentare, dopo quella di Vesalio, la seconda grande rivoluzione nella scienza medica.

Nel "C A P V T II. Ex vivorum dissectione, qualis sit Cordis motus" <sup>67</sup> a p. 24 Harvey afferma:

"... E similmente non è vero, come comunemente si crede, che il cuore con il suo movimento o distensione attragga il sangue nei ventricoli, perché mentre si muove e si contrae lo espelle: mentre si rilascia, e cessa la contrazione, riceve il sangue nel modo che poi sarà chiarito".

# 24 EXERCITATIO ANATOMICA

Neque verum est similiter, quod vulgo creditur, cor vllo suo motu, aut distentione sanguinem in ventriculis attrahere, dum enim mouetur, & tenditur, expellit: dum laxatur, & concidit, recipit sanguinem co modo, quo postea patebit.

Nel "CAPUT IV. Motus cordis & auricolarum qualis ex vivorum dissectione" a p. 26

Baukin.

Baukin.

Anatomici peritissimi observarut & admonent, quod si in viva sectio loan. Rio. ne alicuius animalis cordis motum studiose observes, quatuor motus lan. lib. 8. loco, & tempore distinctos aspicies: quorum duo sunt proprii auricularum, ventriculorum duo. Pace tantorum virorum, quatuor sunt motus, loco, non vero tempore distincti. Simul enim ambæ auticulæ motus, loco, non vero tempore distincti. Simul enim ambæ auticulæ motus, & simul ambo ventriculi, vt quatuor loco motus distincti sunt duobus tantum temporibus, atque hoc se habet modo.

Duo sunt quasi eodem tempore motus, vnus auricularum, alteriptorum ventriculorum enim simul omnino siunt: sed præcedit motus auricularum, & subsequitur cordis, & motus ab auriculis incipere, & in ventriculos progredi visus est. cum iam languidiora omnia emo-

<sup>[65]</sup> TERCENTENNIAL EDITION. EXERCITATIO ANATOMICA DE MOTU CORDIS ET SANGUINIS IN ANIMALIBUS. By WILLIAM HARVEY, M.D. With an English Translation and Annotations by Chauncey D. Leake, Professor of Pharmacology, University of California. CHARLES C. THOMAS, SPRINGFIELD, ILLINOIS BALTIMORE, MARYLAND. M. C M. X X V I I I. https://ia601605.us.archive.org/12/items/exercitatioanato00harv/exercitatioanato00harv.pdf

<sup>[66] &</sup>quot; ... dopo avere confermato [quanto qui descritto] per nove e più anni con molte dimostrazioni oculari al vostro cospetto ... abbiamo portato questo scritto alla luce e al cospetto di tutti".

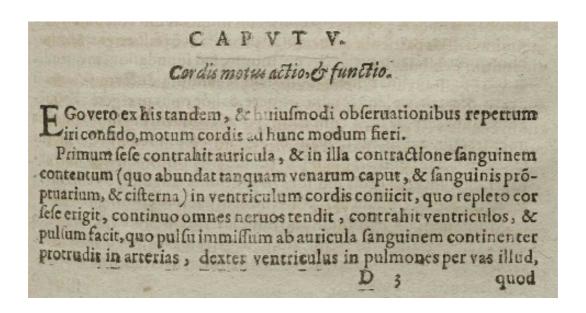
<sup>[67] &</sup>quot;Capitolo II. Quale sia il movimento del cuore [ricavato] dalla dissezione di [animali] viventi". Già nel Caput/Capitolo I Harvey riporta "... & varia animalia viva introspiciendo..." perché per comprendere il movimento di sangue e cuore non aveva a disposizione altro se non la verifica anatomica su animali vivi.

Harvey descrive i movimenti del cuore e delle orecchiette (gli atri) con queste parole (ultime quattro righe del testo riportato):

"Due sono i movimenti che si verificano quasi contemporaneamente, uno delle orecchiette, un altro dei ventricoli: e non sono simultanei, ma precede il moto delle orecchiette, e segue quello del cuore, e il movimento si vede iniziare nelle orecchiette e diffondersi ai ventricoli".

Nel "Caput V. Cordis motui actio & functio" Harvey scrive:

"Tuttavia, confido che alla fine si scoprirà da queste e simili osservazioni che il cuore si muove in questo modo. Prima si contrae l'orecchietta, e con quella contrazione getta il sangue contenuto (del quale abbonda in quanto terminale delle vene e riserva e cisterna del sangue) nel ventricolo del cuore, e quando questo ne è pieno, il cuore si erge, tende immediatamente le sue fibre, contrae i ventricoli, e fa una pulsazione, con la quale pulsazione il sangue immesso dall'orecchietta si incanala nelle arterie, [dal] ventricolo destro nei polmoni per quel vaso che ... [il testo prosegue alla pagina successiva] ... si chiama vena arteriosa, che in verità è un'arteria sia nella struttura che nella funzione: [dal] ventricolo sinistro nell'aorta e attraverso le arterie in tutto il corpo".



Nel "CAPVT XIII. Tertium suppositum confirmatur, & esse sanguinis circuitum ex tertio supposito" Harvey discute del meccanismo che assicura il rientro al cuore del sangue venoso, il testo inizia p. 54 con "Restat, vt, quomodo per venas ab extremitatibus, ad cor, retro san-" e continua a p. 55 [immagine riportata alla pagina seguente]:

"Resta da spiegare come il sangue dalle estremità ritorni al cuore attraverso le vene e come le vene siano i vasi che trasportano il sangue dalle estremità al centro: ciò fatto, possiamo considerare le tre proposizioni fondamentali che provano la circolazione del sangue così ben stabilite, così chiare e ovvie, da imporre di credervi. Questo risulterà perfettamente chiaro da una considerazione delle valvole che si trovano nelle cavità venose, dalle loro funzioni, e da esperienze dimostrabili con esse. Il celebre Hieronymus Fabricius di Aquapendente, competentissimo e venerabile anatomista, o come vuole il dottissimo [loannes] Riolanus, Jacobus Sylvius, descrisse per primo nelle vene le valvole membranose di forma sigmoidea o semilunare, eminenze molto delicate sul rivestimento interno di questi vasi. Sono posizionate in modo diverso in individui diversi, ma sono attaccate ai lati delle vene e sono dirette verso l'alto verso i tronchi venosi principali. Poiché di solito ce ne sono due insieme, si fronteggiano e si toccano, e i loro bordi sono così portati a unirsi o chiudersi che impediscono a qualsiasi cosa di passare dai tronchi principali o dalle vene più grandi ai rami più piccoli. Sono disposte in modo tale che le convessità di una serie siano opposte alla parte cava della serie precedente, e così alternativamente. Lo scopritore di queste valvole e i suoi seguaci non ne apprezzarono

giustamente la funzione. Non è per impedire al sangue di cadere con il suo peso nelle aree più in basso, poiché ce ne sono alcune nella vena giugulare che sono dirette verso il basso e che impediscono al sangue di essere portato verso l'alto. Non guardano quindi sempre in alto, ma più correttamente, sempre verso i principali tronchi venosi e il cuore...".

# DE MOTY CORDIS, &c.

55

guis permeat, & quomodo venæ sint vasa deserentia solum sanguine, ab extremitatibus ad centrum, explicemus: quo sacto, tria illa proposita fundamenta, pro circuitu sanguinis sote aperta, vera, stabilia, ad sidem sufficienter sa iendam existimamus.

Hocautem ex valuulis, quæ in ipsis venarum cauitatibus reperiuntur, & ex illarum vsu, & ocularibus experimentis, satis erit apertum.

Clarissi mus Hieronym. Fabr. ab Aq. pendent : peritissimus Anatomicus & venerabilis senex, vel vt voluit Doctifs. Riolanus IIc. Siluius, primus in venis membraneas valuulas delineauit sigura sigmoides, vel semilunares portiunculas tunicæ interioris vena um eminentes tenuissimas. Sitæ sunt distantibus inlocis vario modo in variis hominibus ad venæ latera connatæ, sursum, versus venarum radices spectantes, & in mediam capacitatem venæ, ambæ (vt plurimum enim duæ sunt) inuicem respicientes, atque se inuicem contingentes, & in extremitatibus ita cohærere, copulari aptæ: vt si quid è radice venarum in ramos vel è maioribus in minores permearer, omnino impediant, & ita sitæ: vt sequentium cornua præcedentium conuexæ medium (& sic alternatis vicibus) respiciant.

Harum valuularum vium rectum inuentor non estassecutus, necalii addiderunt: non est enim ne pondere deorsum sanguis in inferiora totus ruat: Sunt namque in iugularibus deorsum spectantes, & sanguinem sursum prohibentes sieri, & non voique sursum spectantes, sed semper versus radices venarum & voique versus cordis locum: E-

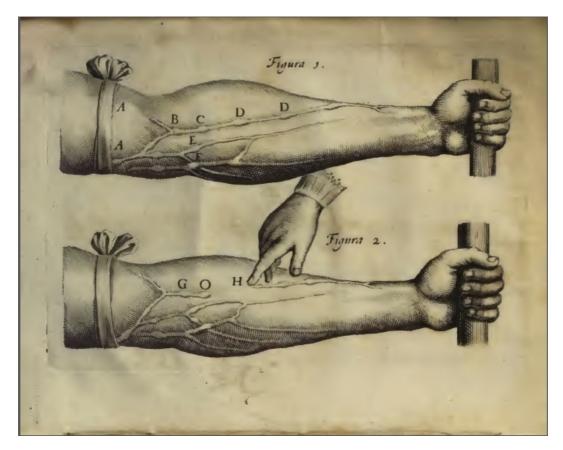
### E continua ancora alla pagina 56:

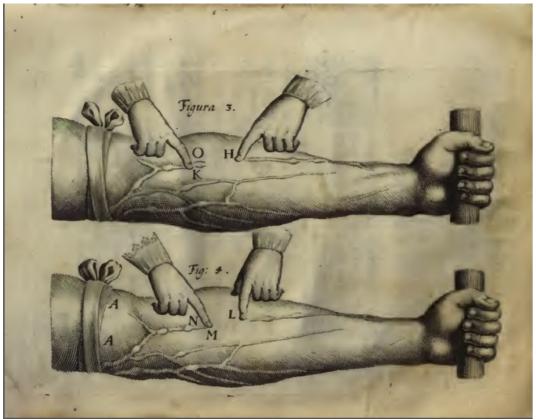
"Né, come dicono alcuni, le valvole delle vene giugulari servono a prevenire l'apoplessia ... Né sono presenti per trattenere il sangue nei rami più piccoli ... Né sono presenti per rallentare il flusso di sangue dal centro del corpo... Le valvole sono presenti solo perché il sangue non si muova dalle vene più grandi a quelle più piccole in modo tale da dilacerarle o renderle varicose, e che non avanzi dal centro del corpo alla periferia attraverso di esse: ma piuttosto progredisca dalle estremità al centro così le sottili valvole si richiudono facilmente a questo movimento, e bloccano quello contrario, e sono posizionate e ordinate in modo tale che sia facilitato il transito attraverso i lembi di quelle superiori, ma se [del sangue] scivolasse attraverso i lembi la convessità di quelle poste in basso di traverso lo intercetterebbe, e impedirebbe di passare oltre" 68.

Harvey dimostra sperimentalmente che il sangue nelle vene segue un percorso a senso unico, diretto verso il cuore, mediante alcune semplici prove che chiunque può fare applicando al braccio un laccio ed

[68] "Nec ob metum Apoplexia (vt alii dicunt) sunt in iugularibus valvulæ ... Nec ut sanguis in divaricationibus subsistat, in ramos exiles ... Nec ut motus sanguinis à centro corporis retardetur solum ... Sed omnino valvulæ factæ sunt ne à venis magnis in minores moveretur sanguis & sic illas dilaceraret, aut variocosas efficeret, neve à centro corporis in extrema: sed potius ab extremitatibus ad centrum progrederetur, ita huic motui valvulæ tenues facile recluduntur, contra ium omnino supprimunt, & sic positæ & ordinatæ ut si quid per cornua superiorum minus prohiberetur transitu, sed quasi per rimas elaberetur convexitas subsequentium transversim posita exciperet, & sisteret ne ulterius transiret".

eseguendo una serie di manovre riportate in dettaglio nel testo, al quale necessariamente si rimanda, che sono illustrate in queste figure, le uniche due riportate nell'opera.





### CAPVT XIV.

# Conclusio demonstrationis de sanguinis circuitu...

I Am denique nostram de circuitu sanguinis sententiam ferre, & ominibus proponere liceat.

Cum hæc confirmata sint omnia, & rationibus & ocularibus experimentis, quod sanguis per pulmones & cor, pulsu ventriculorum pertranseat, & in vniuersum corpus impellatur, & immittatur, & ibi inventas & porositates carnis obrepat, & per ipsas venas vndique de circus serentia ad centrum ab exiguis venis in maiores remeet, & illine in venam cauam, ad auriculam cordis tandem veniat, & tanta copia, tanto suxu, ressuxu, hinc per arterias illue, & illine per venas huc retro, ve ab assumptis suppeditari non possit, atque multo quidem maiori (qua sufficiens erat nutritioni) prouentu. Necessarium est concludere circulari quodam motu in circuitu agitari in animalibus sanguinem; & esse in perpetuo motu, & hanc esse actionem sine sunctionem cordis, quam pulsu peragit, & omnino motus & pulsus cordis cantam vnam esse.

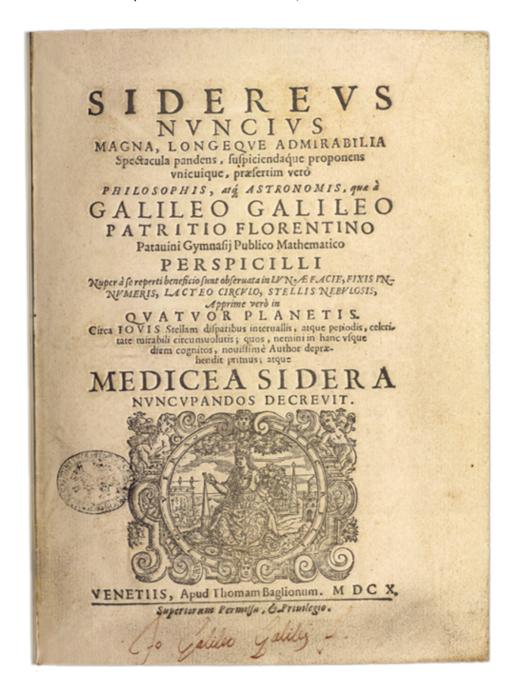
"In conclusione, diamo la nostra opinione sulla questione del sangue, e la proponiamo a tutti. Essendo tutte queste cose confermate, dalla ragione e dagli esperimenti oculari, che il sangue passa attraverso i polmoni e il cuore, per la pulsazione del ventricolo, e viene spinto in tutto il corpo, e li viene immesso, e lì si insinua nelle vene e pori della carne, e attraverso le vene dovunque si ridirige dalla periferia al centro attraverso piccole vene in quelle più grandi, e poi nella vena cava, arrivando infine all'orecchietta del cuore, e in tale quantità, con tanto flusso e riflusso, per le arterie in avanti, e per le vene all'indietro, che non può essere fornita dagli alimenti, e in quantità addirittura molto maggiore (di quella sufficiente alla nutrizione). È necessario concludere che il sangue negli animali è mosso da un movimento circolare; e che è in moto perpetuo, e che questa è l'azione e la funzione del cuore, che svolge per pulsazione, e che il movimento e la pulsazione del cuore ne sono tutti insieme la causa".

La seconda rivoluzione della scienza medica è compiuta. E con la sua descrizione del meccanismo che tiene il "... sanguinem ... in perpetuo motu..." Harvey non è solo un anatomista: è anche il primo grande fisiologo. Gli manca un solo dettaglio: la chiusura del cerchio, o meglio in questo caso del circolo [sanguigno], con il collegamento tra arterie, in uscita, e vene, sulla via di ritorno del sangue al cuore, che Harvey dà per certo, assumendo che il sangue in qualche modo "... porositates carnes obrepat..." cioè "... si insinua nelle porosità della carne...".

Ma sta per arrivare "un occhialino" che consentirà di risolvere il problema.

#### 7. Dall'occhialino di Galileo ai microscopi di Hooke e di Leeuwenhoek

C'è un mondo dentro al mondo. E scienziati con interessi ben diversi, che guardano alle stelle e al Cosmo, stanno per fornire alla medicina un contributo cruciale. Nel 1624, cioè 14 anni dopo avere riportato le scoperte fatte con il suo telescopio nel "*Sidereus nuncius*"<sup>69</sup>,



Galileo Galilei<sup>70</sup> scrive questa lettera indirizzata al principe Federico Cesi, fondatore dell'Accademia dei Lincei: "Firenze, 23 Settembre 1624 - Invio a V. E. un occhialino per vedere da vicino le cose minime, del quale spero ch'ella sia per prendersi gusto e trattenimento non piccolo, che così accade a me. Ho tardato a mandarlo, perchè non l'ho prima ridotto a perfezione, avendo avuto difficoltà nel ritrovare il modo di lavorare i cristalli perfettamente. L'oggetto s'attacca sul cerchio mobile, che è nella base, e si va movendo

<sup>[69]</sup> Galileo Galilei. Sidereus Nuncius. Marsilio Editori, Venezia, 1993, ISBN 978-88-317-6619.

<sup>[70]</sup> Galileo Galilei (Pisa, 15 febbraio 1564 - Arcetri, 8 gennaio 1642).

per vederlo tutto; atteso che quello che si vede in una occhiata è piccola parte. E perchè la distanza fra la lente e l'oggetto vuol essere puntualissima, nel guardare gli oggetti che hanno rilievo bisogna potere accostare e discostare il vetro, secondo che si guarda questa o quella parte, perciò il cannoncino è fatto mobile nel suo piede o guida, che dir la vogliamo. Deesi ancora usarlo in aria molto serena e lucida, e meglio è al Sole medesimo, ricercandosi che l'oggetto sia illuminato assai. Io ho contemplato moltissimi animali con infinita ammirazione: tra i quali la pulce è orribilissima, la zanzara e la tignuola sono bellissime; e con gran contento ho veduto come facciano le mosche ed altri animalucci a camminare attaccati agli specchi, ed anche di sotto in su. Ma V. E. avrà campo larghissimo di osservare mille e mille particolari, de' quali la prego a darmi avviso delle cose più curiose. In somma ci è da contemplare infinitamente la grandezza della natura, e quanto sottilmente ella lavora, e con quanta indicibile diligenza"<sup>71</sup>.

#### ANNO 1624

297

giornata, e il consiglio degli amici, e in particolare il comandamento di V. E., mi ordinerà.

Il Signor Cesare Marsili ha veduto le costituzioni, e continua nel desiderio d'essere ascritto, e continuerà il negozio col Signor Fabri, ed intanto affettuosissimamente fa riverenza a V. E. Ed io conforme agli obblighi infiniti che le tengo, reverentemente le bacio le mani, ed insieme alla Eccellentissima Signora Principessa, augurandole intera felicità.

#### AL MEDESIMO A ROMA (1)

#### Firenze, 23 Settembre 1624

Parla del Microscopio e della risposta all'Ingoli. — A questa risponde il Cesi con sua del 26 Ottobre (autografa, inedita, in Palatina) accusandogli ricevuta dell'oggetto.

Invio a V. E. un occhialino per vedere da vicino le cose minime, del quale spero ch' ella sia per prendersi gusto e trattenimento non piccolo, che così accade a me. Ho tardato a mandarlo, perchè non l'ho prima ridotto a perfezione, avendo avuto difficoltà nel ritrovare il modo di lavorare i cristalli perfettamente. L'oggetto s'attacca sul cerchio mobile, che è nella base, e si va movendo per vederlo tutto; atteso che quello che si vede in una occhiata è piccola parte. E perchè la distanza fra la lente e l'oggetto vuol essere puntualissima, nel guardare gli oggetti che hanno rilievo bisogna potere accostare e discostare il vetro, secondo che si guarda questa o quella parte, perciò il cannoncino è fatto mobile nel suo piede o guida, che dir la vogliamo. Deesi ancora usarlo in aria molto serena e lucida, e meglio è al Sole medesimo, ricercandosi che l'og-

(1) MSS. Gal., Par. VI, T. 6, in copia; edita dal Venturi, Par. II, pag. 90.

Galileo Galilei — T. VI

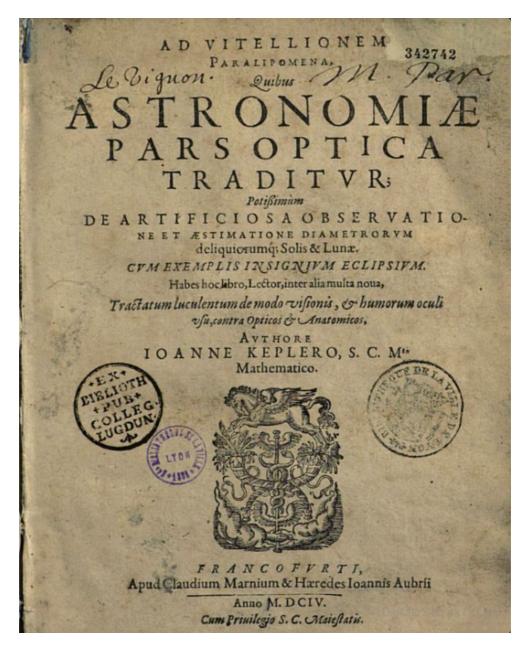
38

<sup>[71]</sup> Galileo Galilei. Lettera a Federico Cesi, Firenze, 23 settembre 1624. In: Le opere di Galileo Galilei. Prima edizione completa condotta sugli autentici manoscritti Palatini e dedicata a S.A.I. e R. Leopoldo II Granduca di Toscana. Tomo VI, Firenze, Società Editrice Fiorentina, 1847, p. 297.

https://play.google.com/books/reader?id=Rv3Pb7orJcUC

Da notare che "... Giovanni Faber, nato a Bamberga nel 1574<sup>72</sup> ... dette il nome di Microscopio all'occhialino di Galileo, come il Cesi aveva dato quello di Telescopio all'occhiale"<sup>73</sup>.

Le leggi dell'ottica, in parte note fin dall'antichità, erano state illustrate da Keplero nella sua "appendice" <sup>74</sup> all'opera di Witelo <sup>75</sup>.



L'opera contiene la trattazione dell'ottica geometrica, con la quale si spiega il funzionamento del telescopio di Galileo e che fornisce gli strumenti teorici necessari per lo sviluppo del microscopio ottico.

Il 28 novembre 1660 viene fondata a Londra la *Royal Society* allo scopo di promuovere l'eccellenza scientifica. Quattro anni dopo, il 23 novembre del 1664 viene emesso dalla Società l'ordine di stampa per la

[72] Giovanni Faber (Johann Schmidt; Bamberga, 1574 - Roma, 17 settembre 1629).

[73] Nel già citato: Le opere di Galileo Galilei. Tomo VI, p. 184, nota (1).

https://play.google.com/books/reader?id=Rv3Pb7orJcUC

[74] Ad Vitellionem Paralipomena, Francoforte, 1604.

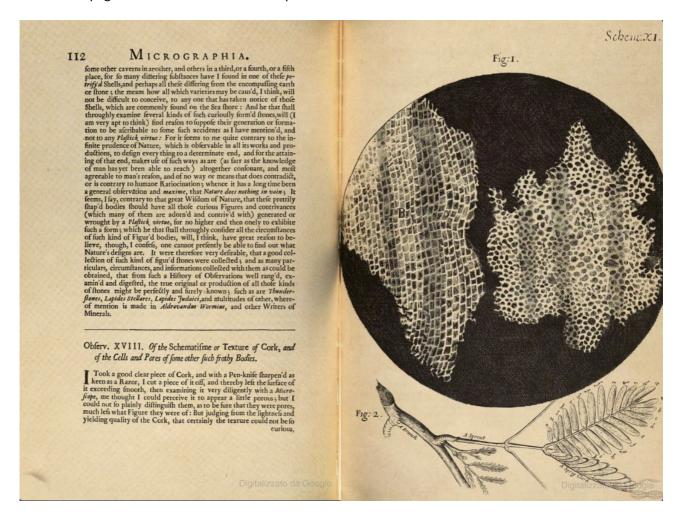
https://plav.google.com/books/reader?id=HuicdJ-iSNsC

[75] Erazmus Ciolek Witelo (Vitellione, Vitellio o Vitello; Legnica presso Breslavia, 1230 circa - tra 1280 e 1314).

Lo sviluppo della scienza medica - Breve storia attraverso le evidenze documentali

prima grande opera, la "Micrographia" di Robert Hooke<sup>76</sup>: "By the Council of the ROYAL SOCIETY of London for Improving of Natural Knowledge. Ordered, That the Book written by Robert Hooke, M.A. Fellow of this Society, Entituled, Micrographia, or some Physiological Descriptions of Minute Bodies, made by Magnifying Glasses, with Observations and Inquiries thereupon, Be printed by John Martyn, and James Allestry, Printers to the said Society. Novem. 23. 1664. - BROUNCKER. P. R.S."

Questa è la pagina 112 che ci interessa dell'opera del 1667<sup>77</sup>.



#### Nel testo si legge:

"Observ. XVIII. Of the Schematisme or Texture of Cork, and of the Cells and Pores of some other such frothy Bodies. I Took a good clear piece of Cork, and with a Pen-knife sharpen'd as keen as a Razor, I cut a piece of it off, and thereby left the surface of it exceeding smooth, then examining it very diligently with a Microscope ..." <sup>78</sup>.

E alla pagina seguente Hooke continua "... our Microscope informs us that the substance of Cork is altogether fill'd with Air, and that that Air is perfectly enclosed in little Boxes or Cells distinct from one

<sup>[76]</sup> Robert Hooke (Freshwater, 18 luglio 1635 - Londra, 3 marzo 1703).

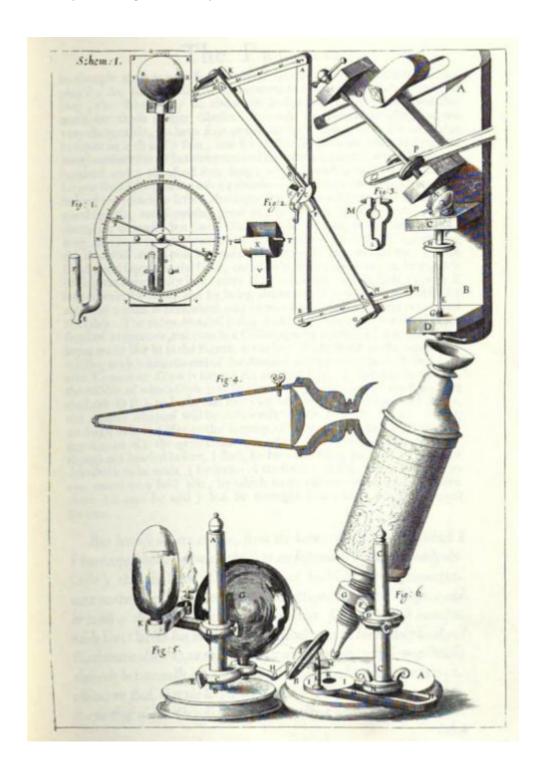
<sup>[77]</sup> Robert Hooke. Micrographia. London, 1667.

https://play.google.com/books/reader?id=W5FqAAAAMAAJ

<sup>[78] &</sup>quot;Osservazione XVIII. Dello Schematismo o Tessitura del Sughero, e delle Cellule e dei Pori di altri simili corpi schiumosi. Ho preso un buon pezzo di sughero chiaro, e con un coltellino affilato come un rasoio, ne ho tagliato un pezzo, lasciandone così la superficie estremamente liscia, quindi esaminandolo molto diligentemente con un microscopio ..."

another..."<sup>79</sup>. Hooke lascia così in eredità la denominazione "cellula" che verrà da allora impiegata per indicare il mattone microscopico con cui sono formati i tessuti (per i mattoni molecolari della cellula sarà necessario ancora molto tempo).

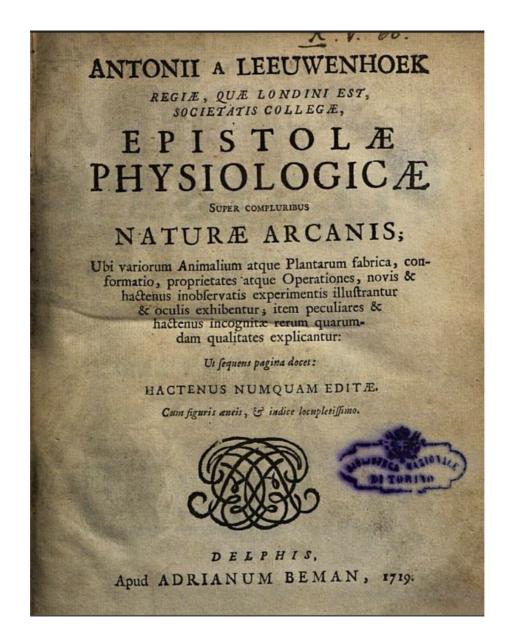
Questo il dispositivo impiegato da Hooke, che lo illustra all'inizio della "Micrografia" spiegandone le modalità di utilizzo (per i dettagli vedere l'opera citata).



<sup>[79] &</sup>quot;... il nostro microscopio ci informa che la sostanza del sughero è completamente piena di Aria, e che quell'Aria è perfettamente racchiusa in piccole Scatole o Cellule distinte l'una dall'altra..."

Alla storia dei contributi allo sviluppo del microscopio manca un tassello, rappresentato dal lavoro dell'olandese Leeuwenhoek<sup>80</sup>. Estraneo alla scienza dell'epoca, semplice commerciante di tessuti, dei quali controllava le caratteristiche impiegando lenti in grado di ingrandire, ma attratto irresistibilmente dalle meraviglie del "piccolo", si costruisce da solo i propri microscopi, li perfeziona incessantemente, e con questi osserva di tutto. Poco più che trentenne nel 1663 invia alla Royal Society, della quale successivamente diverrà membro, una memoria, ed entra in contatto con Robert Hooke. Dal che sembra di poter dedurre l'origine dell'entusiasmo che porta quest'ultimo a realizzare l'anno dopo il suo "Micrographia".

Si dedica per alcuni decenni alle osservazioni microscopiche, pubblicate sotto forma di lettere, per la maggior parte indirizzate alla Royal Society. Qui il frontespizio delle sue "*Epistolae Physiologicae Super Compluribus Naurae Arcanis*".81 che reca il timbro della Biblioteca Nazionale di Torino.



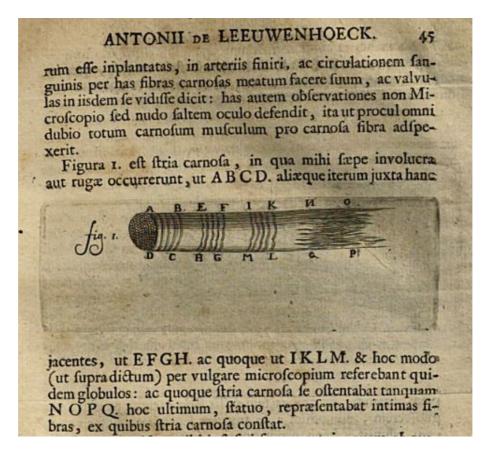
<sup>[80]</sup> Anton van Leeuwenhoek (Delft, 24 ottobre 1632 - Delft, 27 agosto 1723).

https://play.google.com/books/reader?id=fylOgaVf97gC

<sup>[81] &</sup>quot;Epistolæ Physiologicae Super Compluribus Nauræ Arcanis", Delft, 1719.

A pagina 284 di questa opera Leeuwenhoek in una lettera datata "Delphis 5. Novembris 1716." indirizzata a "HERMANNO BOERHAVE, Philosopho & Medico Leidensi, in Alma Batavorum Academia Medicine & Botanices Professori" riporta una osservazione molto interessante: "Retro ad ædes meas, Eruditissime Domine, quoddam est plumbeum planâ superficie tectum; in quo aqua pluvia, per aliquot dies postquam pluere desitum est, inexsiccata superesse solet. In ista aqua quædam compluries animalcula vidi, corpusculo subrotundo, & magnitudine varia. Illorum diameter, cum adultâ magnitudine essent, tribus circiter diametris respondebat globulorum sanguineorum, qui sanguinem humanum colore tingunt rubicundo. In eorum verò corpusculo quatuor rotundi globuli, iique distincti, oculis internosci poterant. Animalcula ista pauculos intra dies sic numero aucta fuerunt, ut visu obstupescerem ... Quod si unicum animalculum octo enitatur pullos; & singuli pulli octo pullos eniti pergant; ex uno Animalculo, intra novenos dies, Animalcula 262144 exorientur"82.

Animaletti (animalcula) di circa tre volte il diametro (tribus circiter diametris) dei globuli rossi del sangue (globulorum sanguineorum), i quali hanno un diametro di circa 8  $\mu$ m, hanno un diametro attorno ai 24  $\mu$ m. Se si trovano in acqua che ristagna, si tratta di protozoi. Leeuwenhoek non solo aveva in precedenza osservato i globuli rossi (eritrociti) del sangue ma, nel caso dei protozoi, estende le sue osservazioni a 9 giorni (novenos dies), un lasso di tempo che permette, considerando una nuova generazione ogni 12 ore, di avere da un singolo "Animalculus" teoricamente una discendenza di  $2^{18}$  = 262 144 "Animalcula" che è esattamente il numero da lui riportato.



<sup>[82] &</sup>quot;Dietro a casa mia, dotto Signore, c'è un tetto di piombo con una superficie piana; in cui l'acqua della pioggia, per diversi giorni dopo che ha cessato di piovere, di solito non si asciuga. In quell'acqua ho visto diversi animaletti, piccoli e rotondi, e di varie dimensioni. Il loro diametro, quando erano di taglia adulta, corrispondeva a circa tre diametri dei globuli sanguigni, che tingono di rosso il sangue umano. Nel loro corpo c'erano quattro sfere rotonde, ed erano distinte e ben visibili. Nel giro di pochi giorni questi animaletti erano aumentati così tanto di numero che rimasi stupito alla vista ... Ma se un solo animale alleva otto pulcini; e ciascuno dei pulcini produce otto pulcini; da un animaletto, in nove giorni, nascono 262.144 animaletti".

Insomma, nelle sue osservazione Leeuwenhoek era metodico e rigoroso (sembra che si vantasse di questo). Lo conferma l'immagine alla pagina precedente con la quale documenta una delle sue numerose lettere, indirizzata "Ad Regia Societatis Collegium Londinense, & data ad Nobilissimum Virum, ROBERTUM HOOKE", riportata nella sua "Opera Omnia" e che fornisce un'ottima descrizione dell'aspetto delle fibre muscolari che formano la muscolatura striata (nel caso specifico si tratta di quella della carne vaccina)<sup>83</sup>.

Nonostante la paternità del microscopio sia oggetto di controversia, per il suo eccellente lavoro, di tipo generalista e non orientato a uno specifico obiettivo scientifico, Leeuwenhoek viene ricordato come uno dei fondatori dell'osservazione microscopica.

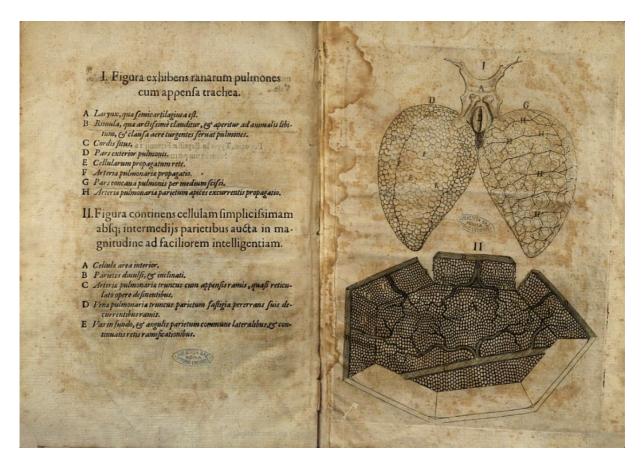
<sup>[83]</sup> *Opera Omnia*. Lugduni Batavorum (Leida). La lettera è riportata nella sezione "*Partis alteræ contentarum*" a pagina 45 dell'edizione del 1722.

https://play.google.com/books/reader?id=WSdnAAAAAAAJ

#### 8. Marcello Malpighi riporta le scoperte dell'anatomia microscopica

Nato e formatosi nell'era della "... iatromeccanica, cresciuta nel Seicento sul terreno fecondato dalla scienza di Galileo e dalla filosofia di Cartesio e di Hobbes..."<sup>84</sup> Marcello Malpighi<sup>85</sup> è il primo a cogliere le opportunità offerte dal microscopio, ricavandone risultati importanti in campo medico, tanto da essere considerato il fondatore della anatomia microscopica<sup>86</sup>.

Questa è l'immagine contenuta nelle sue "De Pulmonibus Observationes Anatomicæ"87 del 1661



nella quale Malpighi riporta la struttura degli alveoli polmonari, che trova la sua miglior descrizione in questo brano che inizia alla riga 10 di pagina 345 dell'opera "De pulmonibus" contenuta nella sua "Opera Omnia":

"E perché non siano riservate a me solo, riferirò al lettore curioso un riassunto delle cose che ho diligentemente osservato sulla sostanza dei polmoni e come mi sembra possano contribuire alle questioni anatomiche e mediche queste nuove e importanti osservazioni. La sostanza del polmone non è affatto carnosa, come mostra un attento esame. Infatti, attraverso una diligente dissezione degli animali, si trova che tutta la massa dei polmoni è un aggregato di leggerissime e sottilissime membrane le quali, estese e sinuose, formano un numero quasi infinito di vescicole rotondeggianti, simili agli alveoli dei favi delle api ... le vescicole sono legate insieme da una meravigliosa rete ... che il microscopio ha scoperto nelle rane e nelle tartarughe essere la confluenza o sinanastomosi dei vasi sanguigni"88.

<sup>[84]</sup> Giorgio Cosmacini, op. cit., pp. 275.

<sup>[85]</sup> Marcello Malpighi (Crevalcore, 10 marzo 1628 - Roma, 29 novembre 1694).

<sup>[86]</sup> Guthrie, op. cit., p. 181.

<sup>[87]</sup> De Pulmonibus Observationes Anatomicæ, 1661. L'opera contiene due lettere indirizzate ad A. Borreli.

https://plav.google.com/books/reader?id=oivCmt0NzbQC

<sup>[88]</sup> Opera Omnia, 1687. Sect. II. De Pulmonibus. p. 345.

#### SECT.II. DE PULMONIBUS.

manes illius, ut obscura explicentur à posteritate, & nonnulla addantur. Verè enim Apulejus in Floridis : in omnibus ferme effet spei rudimentum, quam rei experimentum. Et magno recentiorum folatio Galenus l. 9. de Decret. c. 1. quod fi posthac non negligenter artes excolere voluerimus, nihil vetare, quo minus veteribus meliores erudicioresque efficiamur. Nuper admodum magnum nostris tenebris lumen attulit Marcellus Malpighius Medicinæ Professor in Archigymnasio Bononienti Clariffimus, binis editis de pulmonibus Observationibus Anatomicis, quas beneficio Cateli Dati Viri Illustris Florentini ad nos missas quum obiter primo intuitu pervolverem, Hippocrati non minus quam Rei Anatomica, de hac lucis acceffione gratulabar. Ne verò mihi foli missa videantur, Lectori curioso per compendium referam, quid de Pulmonum substantia observaverit Vir diligens, & quid ad Rem Anatomicam Medicamque conferre posse mihi videatur nova & illustris observatio. Pulmonum substantiam neutiquam esse carnosam, accuratiorisenlu & ratione oftendit. Sensu quidem & diligenti animalium sectione invenit universam pulmonum molem esse aggregatum quid ex levissimis & tenuissimis membranis, qua extensa & finuata pene infinitas vesiculas orbiculares, & finuosas pulmones efformant , veluti in apum favis alveoli conspiciuntur. Has talem habere situm & contiane ex membraneis connexionem, ut ex trachea in ipfas mox ex una in alteram patens fit aditus, & tan-vesiculis, dem definant in continentem membranam, colligari verò vesiculas per rete quoddam mirabile in extimam membranam definens, quod vaforum fanguineorum concurfum effe feu fynanaftomolin, microfcopio in ranis & testudinibus deprehendit. Rationem fensui jungit, quum aër qui à trachea in pulmones irrumpit, con-Pulmon

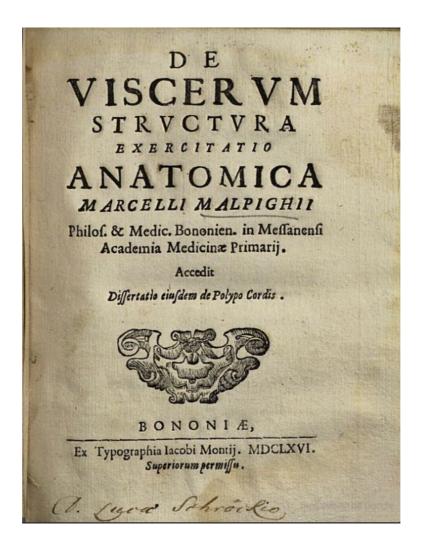
Nel brano precedente c'è solamente un accenno alla presenza dei capillari che collegano il versante arterioso al versante venoso del circolo, mentre nel "De Pulmonibus Observationes Anatomicæ" a pagina 5 abbiamo la prima osservazione della circolazione del sangue nei vasi capillari che Malpighi così riporta (dalla riga 13):

norum ranatum pulmones effinguntur: in grandioribus autem in maiorem altitudinem eleuantur parietes, & à medio contentæ areæ tres vt plurimum fensim augescendo excurrunt, sibiq; occurrunt parietes in minoribus ranis serè inobseruabiles, hi dum sibi inuicem, & maioribus nectuntur in tres alios sinus, vt plurimum sinum maiorem partiuntur. Sinuum area, seu sundus vasas superius tacta admittit, & quo ad arteriam ipsa aliquando non conspicuo desinit in medium surculo, sed vlterius suo maiori ductu exporrigitur, & aliquando manisestè vnum, vel alterum ramum depromit, vena autem parietum interna fastigia alabitur, hiss immissetur, & demissi inferius ramis per parietem tandem excurrit in aream.

His visis ad meram structuram, & compagem attinentibus mirabiliora, microscopica deteget observatio, nam pulsante adhuc corde sanguinis contrarius motus, licet difficulter, in vasis observatur, ita vt euidenter detegatur sanguinis circulatio, qua & soclicius etiam in mesenterio, caterisque venis maioribus abdomine contentis deprehenditur; Sanguis itaq; hoc impetu per arterias in quascunq; cellulas vno, vel altero ramo cospicuo pertranseunte, seu ibi desinente per modum essuuj in minima depluit,
& ita multipliciter diussus rubrum colorem exuit, & sinuosè circumductus, vndiq; spargitur, donec ad parietes, angulos, & venarum ramos resorbentes appellat.

"Viste queste cose riguardo la sola struttura, l'osservazione microscopica rivela cose ancor più mirabili riguardo la giunzione [tra arterie e vene], perché mentre il cuore batte ancora, nei vasi si osserva, sebbene con difficoltà, il movimento in senso contrario del sangue, cosicché risulta evidente la circolazione del sangue, che è anche più facilmente osservata nel mesentere, e nelle vene maggiori contenute nell'addome; il sangue passa per le arterie con impeto per l'uno o per l'altro dei rami più grandi, diffonde nei più piccoli, e così molteplicemente suddiviso perde il colore rosso, e passando attraverso questi dotti sinuosi [i capillari] viene diffuso ovunque, fino a raggiungere le pareti, gli angoli e i rami riassorbenti delle vene"89.

Ma la descrizione del circolo capillare e la descrizione degli alveoli polmonari non restano osservazioni isolate. Nella "De Viscerum Structura Exercitatio Anatomica" del 1667<sup>90</sup> troviamo due altre osservazioni che contribuiscono alla fama di Malpighi (che da quell'anno entra in corrispondenza con la Royal Society).



Le prima è: "... exquisito microscopio deregitur, cuius etiam vsu quandoq; miri vasorum rami cum **appensis globulis**..." alle pp. 75-76.

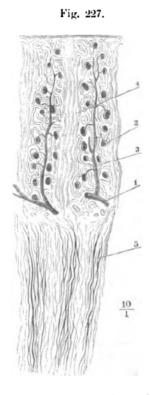
Gli "strani rami di vasi con appesi globuli" li vediamo qui, come devono essere stati osservati da Malpighi, riportati cento anni dopo nella figura a pagina 310 dell'edizione del 1873 dell'anatomia di Henle (che trovate più avanti): i globuli da lui osservati e oggi denominati "corpuscoli di Malpighi" sono i glomeruli

https://play.google.com/books/reader?id=K9lfAAAAcAAJ

<sup>[89]</sup> De Pulmonibus Observationes Anatomicæ, 1661. De Pulmonibus Epistola altera (indirizzata ad A. Borellio), p. 5.

<sup>[90] &</sup>quot;De Viscerum Structura Exercitatio Anatomica", 1666.

renali, visti in sezione con l'intrico di capillari che ciascuno di questi contiene, apparentemente "appesi" ai rami delle arteriole attraverso le quali arriva a loro il sangue. I glomeruli renali verranno successivamente identificati come le strutture anatomiche microscopiche preposte alla filtrazione del plasma, nella prima fase del processo che porta alla formazione dell'urina.



Durchschnitt der Rinden- und Marksubstanz, parallel der Axe der Pyramiden. 1 Zweig der Art. renalis. 2 Glomerulus. 3 Eigentliche Rinden-4 Pyramidenfortsubstanz. Grenzschichte der Marksubstanz.

midenfortsätzen, je ein arterielles Gefässstämmchen, Zweige aussendend, welche die Grenze der Rindensubstanz gegen die Pyramidenfortsätze fast erreichen und an ihrem Ende je einen Glomerulus tragen, der sich zum Gefässzweig verhält, wie die Frucht zum Stiel (Fig. 227). So kommen die Glomeruli reihenweise zu den Seiten der Pyramidenfortsätze zu liegen und darin hat auch das erwähnte faserige Anschen, welches die Bruchfläche der Rindensubstanz darbietet, seinen Grund. Gesonderte, gegen die äussere Oberfläche senkrecht gestellte Abtheilungen existiren übrigens, abgesehen von den Pyramidenfortsätzen, nicht. Nur auf einem der Axe der letzteren parallelen Durchschnitt (Fig. 228) gewähren die Abtheilungen der Rindensubstanz das Bild abwärts gegen die Marksubstanz gerichteter Fortsätze. In der That macht sie, wie ein der Oberfläche parallel geführter Durchschnitt (Fig. 229) lehrt, eine zusammenhängende Masse aus, die nur mit cylindrischen gegen die Marksubstanz offenen Lücken zur Aufnahme der Pyramidenfortsätze 1) versehen ist. Peripherisch enden diese Lücken blind, d.h. die eigentliche Rindensubstanz stellt unter der Kapsel der Niere eine continuirliche Schichte dar, die sich als ein Ueberzug von allerdings geringer Mächtigkeit über die Spitzen der Pyramidenfortsätze erstreckt und zwischen dieselben eindringt. Die Glomeruli, die auf einem der Axe der Pyramiden und ihrer Fortsätze pasatz. 5 Gefässbüschel der rallelen Durchschnitt in Längsreihen geordnet sind, stehen auf einem rechtwinklig gegen die Axe der Pyramidenfortsätze geführten Schnitt in mäandrischen Linien?).

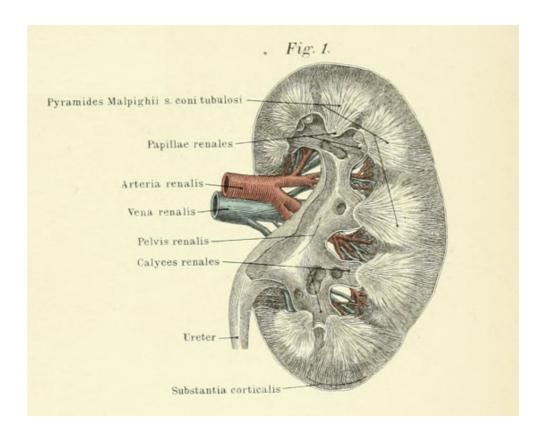
La seconda è: "... in formam papillæ desinunt ... pyramidem plurium laterum referre videaturs ... ubi per oblonga guædam foramina in **pelvim** exsudat urina..." alla p. 86.

Le piramidi "... che terminano sotto forma di papille ... [dalle quali] .... l'urina essuda nella pelvi..." che si osservano nella sezione longitudinale del rene sono oggi denominate "piramidi del Malpighi", e sono costituite principalmente da tubuli che trasportano l'urina dalla parte corticale, o esterna, del rene, dove viene prodotta, ai calici, o cavità a forma di coppa in cui l'urina si raccoglie prima di passare attraverso l'uretere alla vescica. L'apice della piramide è denominato papilla.

Qui vediamo l'immagine tratta della anatomia del Bock<sup>91</sup> che illustra la struttura macroscopica del rene riportando testualmente le "Piramidi del Malpighi ovvero coni tubolosi" ("Pyramides Malpighii s. coni

<sup>[91]</sup> HAND-ATLAS DER ANATOMIE DES MENSCHEN. PROFESSOR DR- C. E. BOCK. SIEBENTE AUFLAGE. LEIPZIG, 1890. https://archive.org/details/handatlasderanat00bock

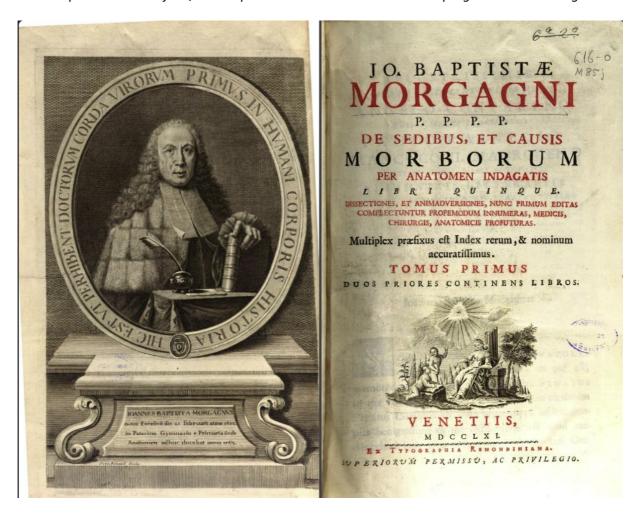
tubolosi") - con le papille renali dalle quali l'urina essuda nella pelvi: per i dettagli della struttura microscopica dell'unità funzionale deputata alla produzione dell'urina, il nefrone, si rimanda di nuovo all'opera di Henle.



Il lavoro di Malpighi viene riconosciuto e apprezzato al punto che avrà l'onore di avere, mentre è ancora in vita, pubblicata la sua "Opera omnia" da parte della Royal Society nel 1687. Da notare che il 5 luglio dello stesso anno la Royal Society pubblica i "Philosophiæ Naturalis Principia Mathematica" di Isaac Newton. Probabilmente non è un caso: i tempi sono maturi per due rivoluzioni coeve, quella di Malpighi in direzione del sempre più piccolo, del mondo dentro il mondo, e quella di Newton in direzione del sempre più grande, del cosmo.

#### 9. Giovanni Battista Morgagni fonda l'anatomia patologica

Per capire l'importanza dell'opera di Giovanni Battista Morgagni<sup>92</sup> dobbiamo ripartire ancora una volta da Galeno che, come Guthrie ci ricorda, "... seguiva i metodi di Ippocrate, accettando la dottrina degli "umori" come componenti del corpo: sangue, flemma, bile e atrabile. Nel medioevo, gli umori si trasformarono in "temperamenti": sanguigno, flemmatico, melanconico e collerico, nomenclatura che dura ancora oggi. Quattro erano gli elementi: aria, fuoco, terra e acqua, e quattro le qualità: freddo, caldo, umido e secco. Le cure erano basate sulla prevalenza e sulle relazioni reciproche fra elementi e qualità"<sup>93</sup>. Per inciso Galeno "... appoggiò la teoria della "maturazione" introdotta da Ippocrate e, applicandola alla cura delle ferite, considerò il pus come "benefico", errore questo che ritardò notevolmente il progresso della chirurgia"<sup>94</sup>.



In contrapposizione alla imperversante e dogmatica medicina galenica, il messaggio contenuto nell'opera di Morgagni<sup>95</sup>, è concettualmente semplice ma rivoluzionario: "... è inutile cercare le cause di una malattia tra i nebbiosi vapori dei quattro umori o in qualunque altra variante di tali teorie. Le malattie non sono squilibri

<sup>[92]</sup> Giovanni Battista Morgagni (Giovan Battista Morgagni, o anche Giambattista Morgagni; Forlì, 25 febbraio 1682 - Padova, 5 dicembre 1771).

<sup>[93]</sup> Guthrie, op. cit., p. 83.

<sup>[94]</sup> Guthrie, ibidem.

<sup>[95]</sup> De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Venezia, 1761.

Tomo I, libri 1 e 2

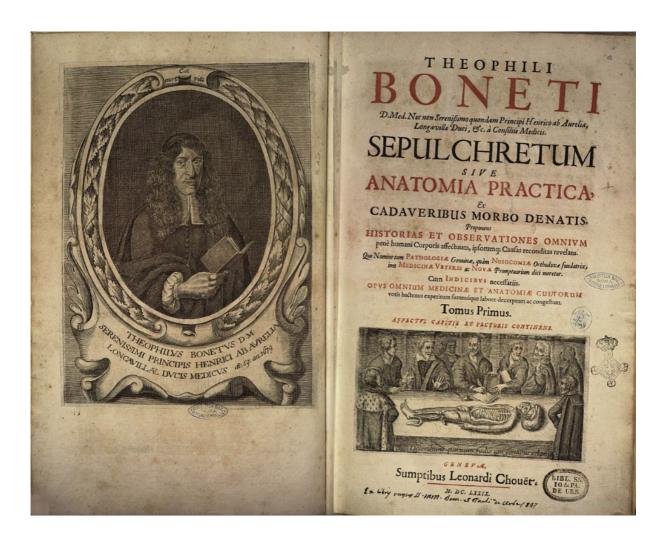
https://play.google.com/books/reader?id=9G8daYDIDYMC

Tomo II, libri 3, 4 e 5

https://play.google.com/books/reader?id=zf3rMQ-SBTwC

generali [degli umori] nell'organismo di un paziente ma, piuttosto, sconvolgimenti molto specifici di particolari strutture all'interno dell'organismo. Qualunque malattia, in altre parole, è localizzata in un organo che ha smesso di funzionare a dovere. È compito del medico identificare tale localizzazione ... nessun medico di oggi metterebbe mai indubbio, neppure nella fantasia più peregrina, l'affermazione ovvia che alla base di ogni processo morboso ci sono precise modificazioni anatomiche o biochimiche in organi, tessuti e cellule ... ma è comodo ricordare il 1776<sup>96</sup>, anno del riconoscimento degli Stati Uniti come nazione sovrana e indipendente, come la data approssimativa in cui molti medici cominciarono a prendere in considerazione l'ipotesi che i sintomi della malattia siano dovuti a un qualche male verificatosi in un particolare organo. Fino a qual momento avevano dominato, in genere, le teorie basate su umori e spirito, o su eziologie ancor più esoteriche"<sup>97</sup>.

In realtà l'opera di Morgagni era stata preceduta nel 1679 dal "Sepulchretum sive Anatomia Practica" di Théophile Bonet<sup>99</sup>, che Morgagni cita ripetutamente nell'edizione ampliata curata da Johann Jacob Mangetus<sup>100</sup> e stampata nel 1700<sup>101</sup>.



<sup>[96]</sup> Cioè 15 anni dopo la pubblicazione dell'opera di Morgagni.

https://play.google.com/books/reader?id=y5-Mi Tt16IC

https://play.google.com/books/reader?id=-hDq8dmMGK4C

<sup>[97]</sup> Sherwin B. Nuland, op. cit., pp. 151-152.

<sup>[98]</sup> SEPULCHRETUM, edizione 1679.

<sup>[99]</sup> Théophile Bonet (Ginevra, 6 marzo 1620 - Ginevra, 29 marzo 1689).

<sup>[100]</sup> Jean-Jacques Manget (Johann Jacob Mangetus; Ginevra 1652 - 1742).

<sup>[101]</sup> SEPULCHRETUM, edizione 1700.

Morgagni nella introduzione (paragrafo 2) riconosce a Bonet che i risultati da lui riportati - che dispersi nei numerosi volumi dei vari Autori, "per innumera Auctorum volumina", non stavano portando grande utilità "non magnam afferebant utilitatem" - una volta riuniti e ordinati nel "Sepolchretum" erano invero divenuti di utilità massima "conjunctæ, ordinatæque maximam afferrent".

# BENIGNE LECTURO AUCTORA



UÆ duo C. Lucilius, ut est apud Tullium (a), dicere solebat, ea que scriberet, neque ab indoctissimis, neque ab doctissimis legi velle, horum ego pariter utrumque hic dicerem, si ut juvare cupio non indoctissimos, sic me vicissim ab doctissimis adjuvari non averem. Duo enim mihi in his edendis Scriptis proposui, alterum illud, ut Studiofæ Juventuti, alterum hoc, & præcipuum, ut omnibus, fed doctorum accedente auxilio, prodessem. Id quale sit, ex Præsatione hac ap-

parebit.

2. Theophilus Bonetus de Medica Facultate, atque adeo de universo hominum genere egregie, fiquis alius, meritus est, cum anno 1679. libros qui Sepulchretum inscribuntur, vulgavit. Eorum enim quos morbi sustulerant, dissectiones, quot-quot potuit, colligens, & in ordinem redigens, corpus ex omnibus unum confe-cit; ut quæ per innumera Auctorum volumina dispersæ non magnam afferebant utilitatem, conjunctæ, ordinatæque maximam afferrent. Cum editum Opus plerisque omnibus, ut par erat, perplacuisset; idem, sed parte minimum tertia auctius, prodiit anno 1700. cura, & studio Jo. Jacobi Mangeti. De hac igitur nos, ut pleniori, editione loquemur.

3. Et primum fiqui funt qui utriusque illorum confilium, animum, laborem magnis efferant laudibus, cum his ultro facimus, & faciendum censemus. Sed cum apud Viros, cæteroquin Præstantissimos, legimus, Sepulchretum diligentia incomparabili, ex omnibus optima colligendo, & redigendo ad capita, esse consectum, atque alia hujusmodi; utinam in his quoque adstipulari possemus. Cur vero me quidem non posse, credam, mox indicabo, semper tamen eorum memor que modo ultro dedi, & præterea novæ, ac vaste adeo susceptæ provinciæ duos, hand appolius, homines quantumvis industrios pon esse quandoquidem haud amplius, homines, quantumvis industrios, non esse pares, quandoquidem, ut est in Iliadis, opinor, quarto, non fimul omnia Dii dederunt hominibus, & in duodecimo, multorum autem opus melius.

Tuttavia se dobbiamo dar retta alla storia della medicina, l'opera di Bonet, a fronte di un roboante titolo programmatico, risultò carente nei contenuti, tanto che "... in un secolo successivo, René Lannec avrebbe liquidato l'intera opera come «un cumulo di notizie mal digerite e incoerenti»..."102 lasciando a Morgagni la completa paternità della fondazione dell'anatomia patologica 103.

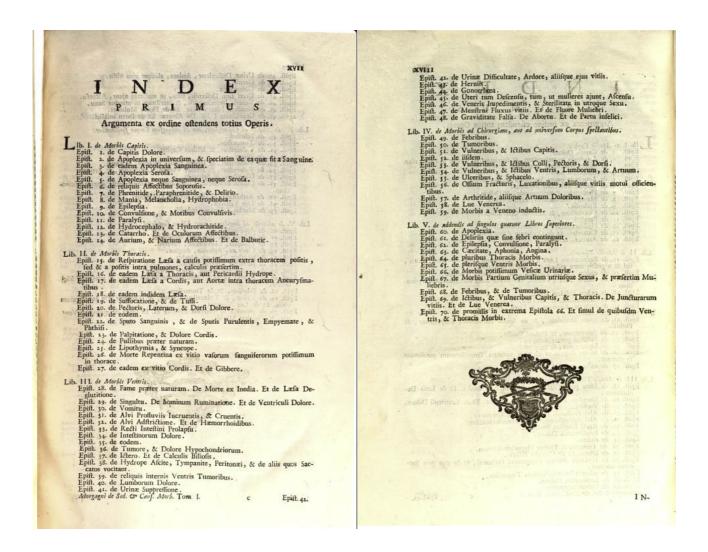
Il "De Sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis", oltre all'indice generale "Argumenta ex ordine ostendens totius Operis" degli argomenti delle 70 lettere che compongono i cinque libri, include:

<sup>[102]</sup> Sherwin B. Nuland, op. cit., p. 161.

<sup>[103]</sup> Dice Guthrie (op. cit., p. 232) a proposito di Morgagni: "A lui si deve soprattutto la visione unitaria dell'anatomia e della patologia da una prte e dei dati clinici dall'altra. Si cominciò a vedere il nesso tra il reperto autoptico e i sintomi clinici. Margagni fu infatti il fondatore dell'anatomia patologica".

- un "INDEX SECUNDUS Morbos, & Symptomata exhibens, illorumque externas causas, ætates extremas, vitæ genus, artes, & alia ejusmodi";
- un "INDEX TERTIUS Eorum est quæ præter naturam in cadaveribus intus, extraque observata sunt";
- un "INDEX QUARTUS Nominum, & Rerum magis notabilium";

quindi ben tre indici analitici che consentono di incrociare malattie, loro cause, sintomi, organi ed apparati e reperti anatomici, con un approccio di grande modernità.



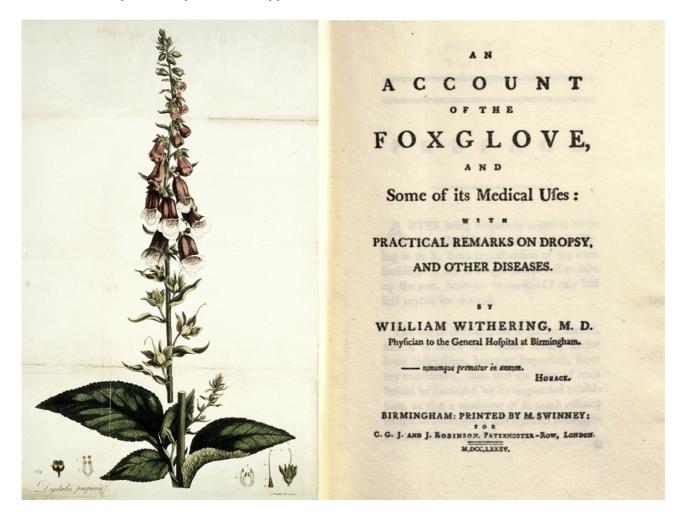
Dopo l'anatomia di Vesalio, la circolazione del sangue di Harvey e l'anatomia microscopica di Malpighi, l'anatomia patologica di Morgagni consegna alla storia la quarta rivoluzione sulla strada della moderna scienza medica.

#### 10. William Withering cura l'idropisia con l'infuso di digitale

Fino ad ora abbiamo descritto solamente i primissimi successi conoscitivi nelle scienze di base, anatomia e fisiologia, cui per arrivare a oggi ne dovranno seguire molti altri, ma qualcosa inizia a muoversi anche nell'ambito della terapia.

Nel 1785 viene pubblicata da William Withering<sup>104</sup> una raccolta di osservazioni sull'impiego di un infuso di Digitale<sup>105</sup>. Si tratta di un evento molto speciale, se si considera che dalle osservazioni di Withering sono derivati i farmaci digitalici<sup>106</sup> che trovano ancora applicazione per la loro attività farmacologica - aumentano la forza di contrazione delle fibre muscolari cardiache - nel trattamento della insufficienza cardiaca in casi opportunamente selezionati.

Questo il frontespizio dell'opera, con la rappresentazione dell'arbusto e dei relativi fiori.



Withering tratta dell'impiego della Digitale nei casi di "idropisia" 107 cioè nei casi di ritenzione patologica di

<sup>[104]</sup> William Withering FRS (17 marzo 1741 - 6 ottobre 1799), Fellow of the Royal Society.

<sup>[105]</sup> An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. Printed by M. Swinney for G. G. J. and J. Robinson, London, 1785.

https://play.google.com/books/reader?id=2ElHAQAAMAAJ

<sup>[106] &</sup>quot;Digitalici". Wikipedia, l'enciclopedia libera.

https://it.wikipedia.org/wiki/Digitalici

<sup>[107] &</sup>quot;dropsy"

liquidi il cui segno caratteristico è l'edema. Allora non si era in grado di identificare i diversi tipi di edema in base al meccanismo che li origina, di qui la difficoltà, allora, di capire perché in taluni casi la Digitale era efficace e in altri non lo era. La segnalazione nell'opera di Withering di molti casi di nausea, vomito e diarrea è determinata dal fatto che la digossina ha un basso indice terapeutico e a livelli di digossina circolante appena superiori alle concentrazioni terapeutiche efficaci si manifestano effetti indesiderati. E questo può con estrema frequenza accadere somministrando infusi come si faceva allora invece che il farmaco perfettamente dosato come si fa oggi con le compresse.

Scrive Withering a p. 2: "In the year 1775, my opinion was asked concerning a family receipt for the cure of the dropsy. I was told that it had long been kept a secret by an old woman in Shropshire, who had sometimes made cures after the more regular practitioners had failed. I was informed also that the effects produced were violent vomiting and purging; for the diuretic effects seemed to have been overlooked. This medicine was composed of twenty or more different herbs; but it was not very difficult for one conversant in these subjects, to perceive, that the active herb could be no other than the Foxglove" 108.

Il nucleo dell'opera è rappresentato dalla descrizione di casi clinici come questo che riporto come esempio, il primo di una serie di "CASI comunicati dal sig. J. FREER, jun. Chirurgo, a Birmingham".

### from CORRESPONDENTS.

123

CASES communicated by Mr. J. FREER, jun. Surgeon, in Birmingham.

#### CASE I.

Nov. 1780. Mary Terry, aged 60. Had been subject to althma for feveral years; after a fevere fit of it her legs began to fwell, and the quantity of urine to diminish. In fix weeks she was much troubled with the fwellings in her thighs and abdomen, which decreased very little when the lay down: the made not quite a pint of water in the twenty-four hours. I ordered her to take two spoonfuls of the infusion of Foxglove every three hours. By the time she had taken eight doses her urine had increased to the quantity of two quarts in the day and night, but as the complained of naufea, and had once vomited, I ordered the use of the medicine to be sufspended for two days. The nausea being then removed, she again had recourse to it, but at intervals of fix hours. The urine continued to discharge freely, and in three weeks the was perfectly cured of her fwellings.

<sup>[108] &</sup>quot;Nell'anno 1775 fu chiesto il mio parere su una ricetta di famiglia per la cura dell'idropisia. Mi fu detto che era stata a lungo tenuto segreta da un'anziana donna nello Shropshire, che a volte aveva curato dopo che i medici avevano fallito. Fui anche informato che gli effetti prodotti erano violenti vomiti ed effeti purgativi; gli effetti diuretici sembravano essere stati trascurati. Questa medicina era composta da venti o più erbe diverse; ma non fu molto difficile per un esperto di questi argomenti capire che l'erba attiva non poteva essere altro che la Digitale".

#### "CASO I.

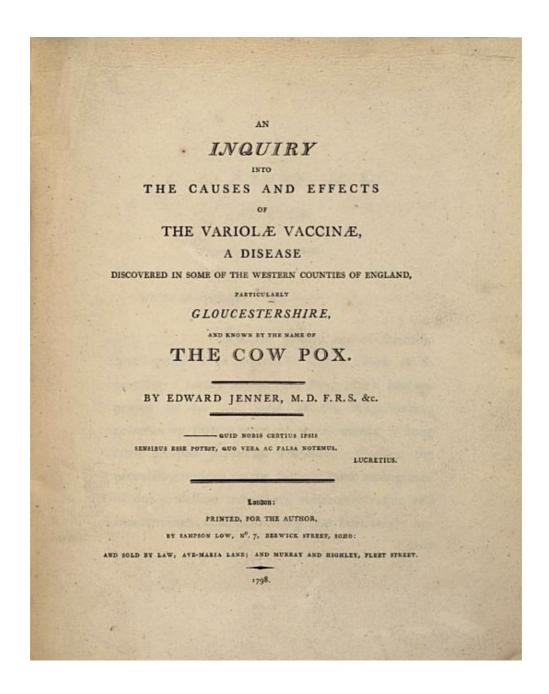
Novembre 1780. Mary Terry, 60 anni. Soffriva di asma da diversi anni; dopo un grave attacco le sue gambe cominciarono a gonfiarsi e la quantità di urina a diminuire. In sei settimane fu molto disturbata da gonfiori alle cosce e all'addome, che diminuivano molto poco quando si sdraiava: nelle ventiquattro ore produceva meno di mezzo litro di urina. Le ordinai di prendere due cucchiai di infuso di Digitale ogni tre ore. Quando aveva preso otto dosi la sua urina era aumentata alla quantità di due litri durante giorno e notte, ma siccome si lamentava di nausea e una volta aveva vomitato, ordinai che l'uso della medicina fosse sospeso per due giorni. Passata poi la nausea, vi ricorse di nuovo, ma a intervalli di sei ore. L'urina continuava ad essere eliminata in abbondanza e in tre settimane era perfettamente guarita dai gonfiori".

Oggi diremmo che da un lato si tratta di un caso da manuale di edemi determinati da insufficienza cardiaca conseguente a malattia asmatica non curata (né poteva esserlo, allora), confermato "ex post" dalla efficacia della terapia digitalica, e dall'altro lato il medico aveva dato prova di grande professionalità sospendendo temporaneamente la Digitale alla prima comparsa degli effetti collaterali, quindi riducendone la dose.

A fronte di questo fortunato successo clinico, realizzato su base puramente empirica, bisognerà attendere ancora molto per un approccio scientifico alla realizzazione, alla sperimentazione e all'impiego dei farmaci: bisognerà attendere i chimici e la chimica del XX secolo, la disponibilità di strumentazione analitica, che va dal gascromatografo allo spettrometro di massa, realizzata sulla base delle conoscenze della fisica del XX secolo, la possibilità di confrontare gli effetti di un potenziale farmaco con quelli di un placebo per mezzo di studi clinici controllati onde dimostrarne l'efficacia, per arrivare finalmente alla moderna farmacologia.

#### 11. Edward Jenner pratica la prima vaccinazione

Riportato in uno stile semplice e piano, che rende ancor più notevole il contenuto, destinato a cambiare per sempre la storia della medicina, vede la luce nel 1798 il lavoro 109 di Jenner 110.



Il contesto nel quale Jenner si muove è ben descritto da Guthrie<sup>111</sup> che ricorda che nel 1700 il vaiolo era: "... un diffusissimo morbo ad alta mortalità cui si dovevano ancora, in caso di sopravvivenza, molti volti deturpati e molti casi di cecità. Ben si comprende come qualunque mezzo atto a combattere simile flagello

<sup>[109]</sup> An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae: A Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox. London, 1798. https://play.google.com/books/reader?id=tj3h3ZAOppAC

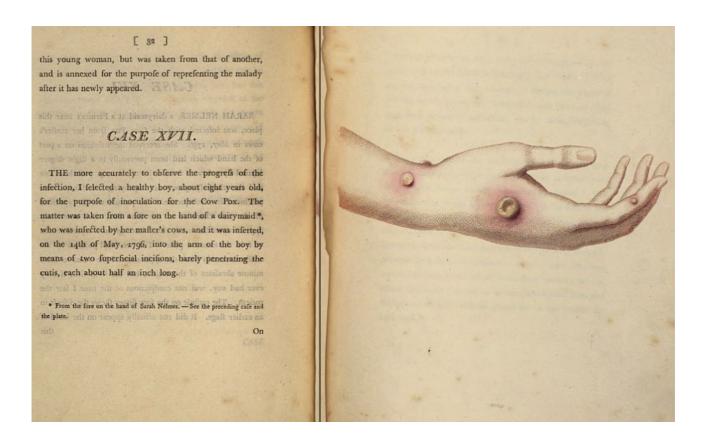
<sup>[110]</sup> Edward Jenner (Berkeley, 17 maggio 1749 - Berkeley, 26 gennaio 1823).

<sup>[111]</sup> Guthrie, op. cit., pp. 233-234.

fosse il benvenuto e come, quando, nel 1717, Lady Mary Wortley Montagu, consorte dell'ambasciatore britannico in Turchia, introdusse l'inoculazione in Inghilterra, il metodo fosse accolto con entusiasmo. Dopo la prova superata da sei condannati, vennero sottoporti a inoculazione diversi membri della casa reale. In Europa all'inizio del secolo, Emanuele Timoni era stato tra i primi a descrivere e a raccomandare l'inoculazione.

In Oriente la pratica era in uso da tempo immemorabile. Ma mentre in Cina si insufflavano o aspiravano attraverso il naso le croste polverizzate prelevate da un vaioloso, il metodo usato in Inghilterra fu quello di fare scorrere, entro un'incisione superficiale del braccio, un filo, intriso nel secreto di una pustola vaiolosa, producendo così il morbo in forma mite, ma atta a salvaguardare il paziente da future infezioni. I medici di tutto il paese diventarono esperti dell'inoculazione, istituendo anche ospedali di isolamento o "case di inoculazione" per questo scopo.

Fra gli specialisti del metodo ebbe molto successo Thomas Dimsdale (1712-1800), un medico quacquero ... La sua fama giunse fino in Russia, dove fu convocato per una missione quanto mai pericolosa: applicare l'inoculazione a Caterina e allo zarevič. Il viaggio di Dimsdale a Pietroburgo, i suoi preparativi di fuga nel caso che il trattamento avesse avuto conseguenze disastrose, il trionfo successivo e il premio di diecimila sterline più una pensione di cinquecento e il titolo di barone, formano uno degli episodi più romanzeschi della nostra storia, e possiamo immaginare con quale sollievo il Dimsdale annotasse nel diario: "Sua Maestà ha avuto il vaiolo nel modo più desiderabile, e ora, grazie a Dio, è guarita!". Oltre all'augusta paziente, inoculò il vaiolo a più di duecento persone tra Pietroburgo e Mosca, ottenendo in tutti un ottimo risultato. Egli usava praticare un'incisione piccolissima o anche un semplice graffio, procedura cui sottoponeva i bambini nel sonno. Tuttavia questo metodo, pur benefico per i singoli, non frenava il dilagare delle epidemie, né diminuiva la mortalità...".



Quello che ci interessa maggiormente dell'opera di Jenner è il caso XVII la cui descrizione inizia a p. 32: "THE more accurately to observe the progress of the infection, I selected a healthy boy, about eight years old, for the purpose of inoculation for the Cow Pox. The matter was taken from a sore on the hand of a dairymaid\*, who was infected by her master's cows, and it was inserted, on the 14th of May, 1796, into the

arm of the boy by means of two superficial incisions, barely penetrating the cutis, each about half an inch long.

\* From the fore on the hand of Sarah Nelmes. See the preceding case and the plate"112.

L'immagine illustra la pustola della mano della casara contagiata da vaiolo vaccino descritta alla pagina precedente (Caso XVI) dalla quale Jenner ha prelevato il materiale poi inoculato al ragazzo.

[ 33 ] [ 34 ] On the feventh day he complained of uneafiness in the In order to afcertain whether the boy, after feeling fo axilla, and on the ninth he became a little chilly, loft his flight an affection of the fystem from the Cow-pox virus, appetite, and had a flight head-ach. During the whole of was fecure from the contagion of the Small-pox, he was this day he was perceptibly indifposed, and spent the night inoculated the 1st of July following with variolous matter, with some degree of restlessness, but on the day following immediately taken from a pullule. Several flight punctures he was perfectly well. and incifions were made on both his arms, and the matter was carefully inferted, but no difeafe followed. The fame The appearance of the incisions in their progress to a appearances were observable on the arms as we commonly state of maturation were much the same as when profee when a patient has had variolous matter applied, after duced in a fimilar manner by variolous matter. The having either the Cow-pox or the Small-pox. Several months only difference which I perceived was, in the flate of the afterwards, he was again inoculated with variolous matter, limpid fluid arifing from the action of the virus, which but no fensible effect was produced on the constitution. affumed rather a darker hue, and in that of the efflorescence fpreading round the incifions, which had more of an eryfi-Here my refearches were interrupted till the fpring of the pelatous look than we commonly perceive when variolous year 1798, when from the wetness of the early part of the matter has been made use of in the same manner; but the feafon, many of the farmers' horfes in this neighbourhood whole died away (leaving on the inoculated parts fcabs and were affected with fore heels, in confequence of which the fubfequent eschars) without giving me or my patient the Cow-pox broke out among feveral of our dairies, which least trouble, redired poisson to viintinoquo afforded me an opportunity of making further observations upon this curious difeafe. of structure ale so my exp A mare.

#### Continua Jenner a p. 33:

"On the feventh day he complained of uneafines in the axilla, and on the ninth he became a little chilly, lost his appetite, and had a slight head-ach. During the whole of this day he was perceptibly indisposed, and spent the night with some degree of restless but on the day following he was perfectly well. The appearance of the incisions in their progress to a state of maturation were much the same as when produced in a similar manner by variolous matter. The only difference which I perceived was, in the state of the limpid fluid arising from the action of the virus, which assumed rather a darker hue, and in that of the efflorescence spreading round the incisions, which had more of an erysipelatous look than we commonly perceive when variolous matter has been made use of in the same manner; but the whole died away (leaving on the inoculated parts scabs and subsequent eschars) without giving me or my patient the least trouble "113".

<sup>[112] &</sup>quot;CASO XVII. Per osservare più accuratamente l'andamento dell'infezione, ho scelto un ragazzo sano, di circa otto anni, con il proposito di inoculargli il vaiolo bovino. Il materiale fu prelevato da una pustola sulla mano di una casara\*, contagiata dalle mucche del suo padrone, e fu inoculato, il 14 maggio 1796, nel braccio del ragazzo per mezzo di due incisioni superficiali, appena penetrando la cute, ciascuno lungo circa mezzo pollice.

<sup>\*</sup> Dal davanti della mano di Sarah Nelmes. Vedi il caso precedente e la figura [riportata a fianco]".

<sup>[113] &</sup>quot;Il settimo giorno si lamentò di malessere all'ascella, e il nono divenne un po' freddoloso, perse l'appetito ed ebbe un leggero mal di testa. Durante tutta la giornata fu percettibilmente indisposto e trascorse la notte con un certo grado di irrequietezza, ma il giorno seguente stava perfettamente bene. L'aspetto delle incisioni nel loro progredire verso uno stato di maturazione era molto simile a quando erano prodotte in modo analogo da materiale vaioloso. L'unica differenza che ho risontrato era, nello stato del fluido limpido scaturito dall'azione del virus, che questo assumeva una tonalità piuttosto più scura, e in quello delle efflorescenze che si diffondevano intorno alle incisioni, che avevano un aspetto più erisipelato di quanto comunemente riscontriamo quando materiale vaioloso è stato impiegato con le stesse modalità; ma il tutto si estinse (lasciando sulle parti inoculate croste e successive escare) senza dare a me o al mio

#### E conclude a p. 34:

"In order to ascertain whether the boy, after feeling so slight an affection of the system from the Cow-pox virus, was secure from the contagion of the Small-pox, he was inoculated the 1st of July following with variolous matter, immediately taken from a pustule. Several slight punctures and incisions were made on both his arms, and the matter was carefully inserted, but no disease followed. The same appearances were observable on the arms as we commonly see when a patient has had variolous matter applied, after having either the Cow-pox or the Small-pox. Several months afterwards, he was again inoculated with variolous matter, but no sensible effect was produced on the constitution" 114.

La vaccinazione è quindi ispirata alla variolizzazione, ma impiega una fonte virale meno pericolosa, il virus del vaiolo vaccino. Con questa rivoluzione, della quale siamo debitori a Jenner, l'incidenza del vaiolo progressivamente si riduce, ai primi del 1900 è scomparso da varie nazioni europee, e la rivoluzione arriva a totale compimento quando con l'applicazione a tappeto della vaccinazione antivaiolosa il vaiolo viene dichiarato completamente eradico nel modo nel 1980<sup>115</sup>.

Ma il lascito di Jenner, "uno dei massimi benefattori dell'umanità"<sup>116</sup>, va oltre, perché le ricerche avviate per identificare le basi biologiche della resistenza alle malattie indotta dalla vaccinazione porteranno alla scoperta del sistema immunitario e dei meccanismi alla base dell'immunità, una rivoluzione nella rivoluzione<sup>117</sup>.

paziente la minima preoccupazione".

[114] "Per accertare se il ragazzo, dopo aver avvertito una così lieve affezione dell'organismo da parte del virus del vaiolo bovino, fosse al sicuro dal contagio del vaiolo, questi fu inoculato il 1° luglio seguente con materiale vaioloso, prelevata al momento da una pustola. Diverse piccole punture e incisioni furono praticate su entrambe le braccia e il materiale fu inserito con cura, ma non ne seguì alcuna malattia. Sulle braccia furono osservati gli stessi aspetti che comunemente vediamo quando un paziente ha avuto applicato materiale vaioloso, dopo aver avuto o il vaiolo bovino o il vaiolo. Diversi mesi dopo, fu nuovamente inoculato con materiale vaioloso, senza nessun effetto sensibile sullo stato di salute".

[115] World Health Organization. *History of the smallpox vaccine*.

https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-smallpox-vaccination

[116] Guthrie, op. cit., p. 234.

[117] Per rendere l'idea dell'importanza di questi temi riporto i premi Nobel assegnati per ricerche nel campo dell'immunologia: 1908 llya llyich Mechnikov e Paul Ehrlich "in riconoscimento del loro lavoro sulla immunità"; 1919 Jules Bordet "per le sue scoperte riguardanti l'immunità"; 1960 Sir Frank Macfarlane Burnet e Peter Brian Medawar "per la scoperta della tolleranza immunologica acquisita"; 1972 Gerald M. Edelman e Rodney R. Porter "per le loro scoperte riguardanti la struttura chimica degli anticorpi"; 1980 Baruj Benacerraf, Jean Dausset e George D. Snell "per le loro scoperte riguardanti le strutture geneticamente determinate sulla superficie della cellula che regolano le reazioni immunologiche"; 1984 Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler e César Milstein "per le teorie riguardanti la specificità nello sviluppo e nel controllo sistema immunitario e la scoperta del rpincipio per la produzione degli anticorpi monoclonali"; 1987 Susumu Tonegawa "per la sua scoperta del principio genetico alla base della generazione dell'eterogeneità anticorpale"; 1996 Peter C. Doherty e Rolf M. Zinkernagel "per le loro scoperte riguardanti la specificità della difesa immunitaria cellulo mediata"; 2011 Bruce A. Beutler e Jules A. Hoffmann "per le loro scoperte concernenti l'attivazione della immunità innata".

## Die Aetiologie, der Begriff

and'

## die Prophylaxis

dos

## Kindbettfiebers.

Von

#### Ignaz Philipp Semmelweis,

Dr. der Medicin und Chirurgie, Magister der Geburtshilfe, o. ö. Professor der theoretischen und practischen Geburtshilfe an der kön, ung. Universität zu Pest etc. etc.

### Pest, Wien und Leipzig.

C. A. Hartleben's Verlags-Expedition. 1861.

Anche se la storia di Semmelweis<sup>118</sup> è probabilmente una delle più note e divulgate, è anche una di quelle più romanzate, quindi è importante rileggere le vicende del 1847 con le sue parole, nel libro "*L'eziologia, il concetto e la profilassi della febbre da parto*"<sup>119</sup> pubblicato quattordici anni dopo.

Il punto di partenza è l'osservazione che riporta a p. 3 i dati sulla mortalità per febbre puerperale dai quali Semmelweis fu colpito durante la sua attività presso la prima divisione della clinica ostetrica all'Ospedale

https://play.google.com/books/reader?id=DFldAAAACAAJ

<sup>[118]</sup> Ignaz Philipp Semmelweis (Ignác Fülöp Semmelweis; Buda, 1 luglio 1818 - Döbling, 13 agosto 1865).

<sup>[119]</sup> Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers.

generale di Vienna, riportati nella Tabella 1: sulla sinistra l'anno, nelle due colonne che seguono il totale dei parti e dei decessi nelle puerpere, nella quarta colonna la percentuale dei decessi nel Dipartimento dei medici (*Abtheilung für Aerzte*), nelle ultime tre colonne gli stessi dati (totale parti, totale decessi, percentuale decessi) rilevati nel Dipartimento delle ostetriche (*Abtheilung für Hebammen*).

Semmelweis scrive: "Il tasso di mortalità nella prima sezione, adibito esclusivamente all'istruzione degli ostetrici [medici], costante fino al giugno 1847, nel 1846 fu addirittura cinque volte superiore<sup>120</sup>, e nell'arco di sei anni in media triplo rispetto alla seconda sezione<sup>121</sup>, in cui vengono formate solo le ostetriche, come mostrato nella tabella sottostante".

3

Abtheilung wöchentlich drei Aufnahmstage, mithin hat die erste Abtheilung jährlich 52 Aufnahmstage mehr.

Die Sterblichkeit war an der ersten Abtheilung, seit selbe ausschliesslich dem Unterrichte für Geburtshelfer bestimmt ist, bis Juni 1847 constant, im Jahre 1846 sogar um das Fünffache grösser, und innerhalb sechs Jahren durchschnittlich dreimal so gross als an der zweiten Abtheilung, an welcher nur Hebammen gebildet werden, wie nachfolgende Tabelle zeigt.

Tabelle Nr. I.

Abtheilung für Aerzte. Abtheilung für Hebammen.

Jahr	Anzahl der Ent- bundenen	Anzahl der Ver- storbenen	Die Anzahl der Ent- bundenen verhält sich zur Anzahl der Ver- storbenen wie 100 zu	Anzahl der Ent- bundenen	Anzahl der Ver- storbenen	Die Anzahl der Ent- bundenen verhält sich zur Anzahl der Ver- storbenen wie 100 zu
1841	3036	237	7.7	2442	86	3.2
1842	3287	518	15.8	2659	202	7.5
1843	3060	274	8.9	2739	164	5.9
1844	3157	260	8.2	2956	68	2.3
1845	3492	241	6.8	3241	66	2.03
1846	4010	459	11.4	3754	105	2.7
Summa	20042	1989	9 · 92	17791	691	3.38

Seguono numerose pagine di dati in forma di tabelle e pagine di ipotesi sulle possibili cause delle febbre puerperale: si rimanda ovviamente al testo originale per approfondire questi dettagli. Il fatto interessante è descritto a p. 53 e alle pagine seguenti, ed inizia alla terza riga di p. 53 con le parole "Die Krankheitsgeschichte ist folgende" ovvero "La storia medica è la seguente" riferite alla storia medica che ispira a Semmelweis la soluzione, tanto più geniale in quanto assolutamente semplice e immediatamente praticabile, che gli consentirà di ridurre drasticamente l'incidenza della mortalità per febbre puerperale.

<sup>[120] 11.4%</sup> contro 2.7%

<sup>[121] 9.92%</sup> contro 3.38%

55

chen. Alles war in Frage gestellt, Alles war unerklärt, Alles war zweifelhaft, nur die grosse Anzahl der Todten war eine unzweifelhafte Wirklichkeit.

Der Leser kann sich einen Begriff von meiner Rathlosigkeit während meiner ersten Dienstzeit machen, wenn ich ihm
erzähle, dass ich einem Ertrinkenden gleich, welcher sich an
einem Strohhalme anklammert, die Rücklage, welche bei Entbindungen an der ersten Gebärklinik üblich war, abschaffte,
und dafür die Seitenlage einführte, aus keinem anderen Grunde,
als weil sie auf der zweiten Abtheilung üblich war; ich glaubte
zwar nicht, dass die Rückenlage im Vergleiche zur Seitenlage
so nachtheilig sei, dass man ihr das Plus der Sterblichkeit an
der ersten Abtheilung zuschreiben müsse, allein an der zweiten Gebärklinik entbanden sie in der Seitenlage und der Gesundheitszustand der Wöchnerinnen war ein besserer, folglich
sollen sie auch an der ersten Abtheilung in der Seitenlage entbinden, damit ja nur Alles so geschehe wie auf der zweiten
Abtheilung.

Den Winter 1846/7 benützte ich zur Erlernung der englischen Sprache, um die Zeit, welche ich noch wegen Wiederübernahme der Stelle eines Assistensarztes durch meinen Vorfahren, Dr. Breit, warten musste, grösstentheils im grossen Dubliner Gebärhause zubringen zu können; allein Dr. Breit wurde Ende Februar 1847 zum Professor der Geburtshilfe an der Hochschule zu Tübingen ernannt, ich unternahm daher, meinen Reiseplan ändernd, in Gesellschaft zweier Freunde am 2. März 1847 eine Reise nach Venedig, um an den Kunstschätzen Venedigs meinen Geist und mein Gemüth zu erheitern, welche durch die Erlebnisse im Gebärhause so übel affieirt wurden.

Am 20. März desselben Jahres wenige Stunden nach meiner Rückkehr nach Wien übernahm ich mit verjüngten Kräften die Stelle eines Assistensarztes an der ersten Gebärklinik, aber bald überraschte mich die traurige Nachricht, dass Pro-

53

fessor Kolletsehka, von mir hochverehrt, inzwischen gestorben sei.

Die Krankheitsgeschichte ist folgende: Kolletschka, Professor der gerichtlichen Medicin, nahm häufig in gerichtlicher Beziehung mit seinen Schülern Sectionsübungen vor; bei einer derartigen Uebung wurde er von einem Schüler mit dem Messer, welches zur Section benützt wurde, in einen Finger gestochen, in welchen? ist mir nicht mehr erinnerlich. Professor Kolletschka bekam hierauf Lymphangoitis, Phlebitis an der entsprechenden oberen Extremität, und starb während meines Aufenthaltes in Venedig an beiderseitiger Pleuritis, Pericarditis, Peritonitis, Meningitis, und es bildete sich noch einige Tage vor dem Tode eine Metastase in einem Auge. Noch begeistert durch die Kunstschätze Venedigs, durch die Nachricht des Todes Kolletschka's noch mehr erregt, drängte sich in diesem aufgeregten Zustande meinem Geiste mit unwiderstehlicher Klarheit die Identität der Krankheit, an welcher Kolletschka gestorben, mit derjenigen, an welcher ich so viele hundert Wöchnerinnen sterben sah, auf. Die Wöchnerinnen starben ja auch an Phlebitis, Lymphangoitis, Peritonitis, Pleuritis, Pericarditis, Meningitis, und es bilden sieh auch bei Wöchnerinnen Me-

Tag und Nacht verfolgte mich das Bild von Kolletschka's Krankheit, und mit immer grösserer Entschiedenheit musste ich die Identität der Krankheit, an welcher Kolletschka gestorben, mit derjenigen Krankheit, an welcher ich so viele Wöchnerinnen sterben sah, anerkennen.

Aus der Identität des Leichenbefundes in den Leichen der Neugebornen mit dem Leichenbefunde der am Kindbettfieber verstorbenen Wöchnerinnen haben wir früher, und wie wir glauben, mit Recht geschlossen, dass auch die Neugebornen am Kindbettfieber, oder mit andern Worten, dass die Neugebornen an derselben Krankheit wie die Wöchnerinnen gestorben seien. Da wir aber dieselben identischen Producte in

con il coltello che serviva per la sezione, chi era ? non ricordo più. Il professor Kolletschka sviluppò poi linfangite e flebite nell'arto superiore corrispondente, e morì durante il mio soggiorno a Venezia di pleurite bilaterale, pericardite, peritonite, meningite, e pochi giorni prima della morte si formò una metastasi in un occhio. Ancora affascinato dai tesori d'arte di Venezia e ancora più agitato dalla notizia della morte di Kolletschka, in questo stato di eccitazione mi si è presentata alla mente con irresistibile chiarezza l'identità della malattia da cui era morto Kolletschka e quella sviluppata da tante centinaia di donne che hanno partorito. Anche le puerpere muoiono di flebiti, linfangiti, peritoniti, pleuriti, pericarditi, meningiti e le metastasi si formano anche nelle puerpere.

Giorno e notte l'immagine della malattia di Kolletschka mi perseguitava, e con crescente determinazione dovevo riconoscere l'identità della malattia di cui Kolletschka era morto con la malattia di cui ho visto morire tante donne che hanno partorito da poco.

Dall'identità dei reperti anatomopatologici nei cadaveri dei neonati con i reperti delle donne che hanno partorito da poco e che sono morte di febbri da parto, abbiamo precedentemente concluso, e crediamo di aver ragione, che anche i neonati hanno febbre da parto, ovvero che i neonati sono morti della stessa malattia delle donne che avevano partorito da poco. Ma poiché abbiamo trovato gli stessi identici prodotti..." [continua a p. 54...]

[continua da pagina 53] "... nei reperti anatomopatologici di Kolletschka e nelle donne che hanno partorito di recente, la conclusione è che Kolletschka è morto della stessa malattia per la quale ho visto morire tante

54

dem Leichenbefunde bei Kolletschka antrafen wie bei den Wöchnerinnen, so ist der Schluss, dass Kolletschka an derselben Krankheit gestorben, an welcher ich so viele hundert Wöchnerinnen sterben sah, ebenfalls ein berechtigter. Die veranlassende Ursache der Krankheit bei Professor Kolletschka war bekannt, nämlich es wurde die Wunde, welche ihm mit dem Sectionsmesser beigebracht wurde, gleichzeitig mit Cadavertheilen verunreiniget. Nicht die Wunde, sondern das Verunreinigtwerden der Wunde durch Cadavertheile hat den Tod herbeigeführt. Kolletschka ist ja nicht der Erste, der auf diese Weise gestorben. Ich musste anerkennen: wenn die Voraussetzung, dass die Krankheit Kolletschka's und die Krankheit, an welcher ich so viele Wöchnerinnen sterben sah, identisch seien, so müsse sie bei den Wöchnerinnen durch dieselbe erzeugende Ursache, durch welche erzeugende Ursache sie bei Kolletschka hervorgebracht wurde, erzeugt werden. Bei Kolletschka waren die erzeugende Ursache Cadavertheile, welche ihm in's Gefässsystem gebracht wurden. Ich musste mir die Frage aufwerfen: Werden denn den Individuen, welche ich an einer identischen Krankheit sterben sah, auch Cadavertheile in das Gefässsystem eingebracht? Auf diese Frage musste ich mit Ja antworten.

Bei der anatomischen Richtung der Wiener medicinischen Schule haben die Professoren, Assistenten und Schüler häufig Gelegenheit, mit Leichen in Berührung zu kommen. Dass nach der gewöhnlichen Art des Waschens der Hände mit Seife die an der Hand klebenden Cadavertheile nicht sämmtlich entfernt werden, beweist der cadaveröse Geruch, welchen die Hand für längere oder kürzere Zeit behält. Bei der Untersuchung der Schwangeren, Kreissenden und Wöchnerinnen wird die mit Cadavertheilen verunreinigte Hand mit den Genitalien dieser Individuen in Berührung gebracht, dadurch werden die Genitalien dieser Individuen mit Cadavertheilen in Berührung gebracht, dadurch die Möglickeit der Resorption, und mittelst Resorption Einbringung von Cadaver-

55

theilen in das Gefässsystem der Individuen bedingt und dadurch bei den Wöchnerinnen dieselbe Krankheit hervorgerufen, welche wir bei Kolletschka gesehen.

Wenn die Voraussetzung, dass die an der Hand klebenden Cadavertheile bei den Wöchnerinnen dieselbe Krankheit hervorbringen, welche die am Messer klebenden Cadavertheile bei Kolletschka hervorgebracht haben, richtig ist, so muss, wenn durch eine chemische Einwirkung die Cadavertheile an der Hand vollkommen zerstört werden, und daher bei Untersuchungen von Schwangeren, Kreissenden und Wöchnerinnen, deren Genitalien blos mit den Fingern und nicht gleichzeitig mit Cadavertheilen in Berührung gebracht werden, diese Krankheit verhindert werden können, in dem Masse, als sie durch Einwirkung von Cadavertheilen mittelst des untersuchenden Fingers bedingt war. Mir schien dies im Vorhinein um so wahrscheinlicher, als mir das Factum, dass zersetzte organische Stoffe mit lebenden Organismen in Berührung gebracht, in denselben einen Zersetzungsprocess hervorrufen, bekannt war.

Um die an der Hand klebenden Cadavertheile zu zerstören, benützte ich, ohne mich jedoch des Tages zu erinnern, beiläufig von Mitte Mai 1847 angefangen, die Chlorina liquida, mit welcher ich und jeder Schüler vor der Untersuchung seine Hände waschen musste. Nach einiger Zeit verliess ich die Chlorina liquida wegen ihres hohen Preises und ging zu dem bedeutend billigeren Chlorkalk über. Im Monate Mai 1847, in dessen zweiter Hälfte erst die Chlorwaschungen eingeführt wurden, starben noch 36 oder 12. Percent von 294 Wöchnerinnen; in den übrigen sieben Monaten des Jahres 1847 verhielt sich das Mortalitätsverhältniss unter den an der ersten Gebärklinik verpflegten Wöchnerinnen wie folgt:

contaminata da parti cadaveriche. Non è stata la ferita, ma la contaminazione della ferita con parti cadaveriche a provocare la morte. Kolletschka non è il primo ad essere morto in questo modo. Ho dovuto riconoscere che se è valido il presupposto che la malattia di Kolletschka e la malattia da cui ho visto tante donne che hanno partorito da poco sono identiche, allora nelle donne che hanno partorito da poco la malattia deve essere causato dalla stessa causa che l'ha prodotto nel caso di Kolletschka. Nel caso di Kolletschka, la causa furono parti cadaveriche, che furono introdotte nel suo sistema vascolare. Ho dovuto chiedermi: le parti cadaveriche vengono introdotte nel sistema vascolare anche negli individui che ho visto morire per una malattia identica? Ho dovuto rispondere di sì a questa domanda.

Nella direzione anatomica della Scuola Medica di Vienna, professori, assistenti e studenti hanno spesso l'opportunità di entrare in contatto con i cadaveri. L'odore cadaverico che la mano trattiene per un tempo più o meno lungo prova che dopo essersi lavate le mani nel modo consueto con il sapone le parti cadaveriche aderenti alla mano non sono tutte asportate<sup>122</sup>. Nell'esaminare la donna incinta, la donna in travaglio e la donna che ha partorito da poco, la mano contaminata con parti cadaveriche viene messa in contatto con i loro genitali, da cui quindi la possibilità di assorbimento, e l'introduzione per assorbimento da parte del loro sistema vascolare, che causa nelle donne che hanno partorito da poco la stessa malattia che abbiamo visto in Kolletschka.

Se l'ipotesi che le parti cadaveriche che si attaccano alla mano causano nelle donne che hanno partorito di

<sup>[122]</sup> Questo è un punto molto delicato, in quanto leggendo i libri di storia della medicina e quant'altro scritto su Semmelweis si potrebbe essere indotti a credere che prima di visitare le puerpere professori, assistenti e studenti non si lavassero le mani. Semmelweis ha invece prescritto di disinfettarsi le mani che, in base a questa sua testimonianza, erano già state lavate con il sapone.

recente la stessa malattia che le parti cadaveriche che si attaccano al coltello hanno causato a Kolletschka è corretta, allora se le parti cadaveriche presenti sulla mano vengono completamente distrutte da un agente chimico negli esami di donne incinte e puerpere, i cui genitali vengono portati solo a contatto con le dita e non contemporaneamente con parti cadaveriche, questa malattia può essere prevenuta nella misura in cui può essere prevenuta la trasmissione di parti cadaveriche mediante l'esame digitale [dei genitali]. Ciò mi sembrava tanto più probabile, in quanto conoscevo il fatto che sostanze organiche decomposte messe a contatto con organismi viventi inducono in essi un processo di decomposizione.

Per distruggere le parti cadaveriche attaccate alla mano, usai, senza ricordare il giorno, casualmente dalla metà di maggio 1847, la clorina liquida, con la quale io e ogni studente dovevamo lavarci le mani prima dell'esame. Dopo un po' ho lasciato la clorina liquida a causa del suo prezzo elevato e sono passata alla calce clorata molto più economica. Nel maggio 1847, nella seconda metà del quale fu introdotto per la prima volta il lavaggio con cloro, 36 donne ovvero il 12,24 per cento delle 294 donne che avevano partorito morì; nei restanti sette mesi del 1847, il tasso di mortalità tra le donne che avevano partorito da poco nella prima clinica di maternità era il sequente ..."

1	8	4	2

1	8	4	7
•	•	•	•

Geburten	Todesfalle	Percente
Juni 268	6	2.38
Juli 250	3	1.20
August264	5	1.89
September 262	12	5.23
October	11	3.00
November 246	11	4.47
December 273	8	2.93
1841	56	3 .

Es starben mithin von den innerhalb sieben Monaten verpflegten 1841 Wöchnerinnen 56, 3. Im Jahre 1846, in welchem die Chlorwaschungen noch nicht im Gebrauche waren, starben von 4010 an der ersten Gebärklinik verpflegten Wöchnerinnen 459, d. i. 11.4 Percent. An der zweiten Abtheilung starben im Jahre 1846 von 3754 Wöchnerinnen 105, d. i. 2., Percent. Im Jahre 1847, wo gegen Mitte Mai die Chlorwaschungen eingeführt wurden, starben an der ersten Abtheilung von 3490 verpflegten Wöchnerinnen 176, d. i. 5. Percent. An der zweiten Abtheilung starben von 3306 Entbundenen 32, d. i. 0., Percent. Im Jahre 1848, wo das ganze Jahr hindurch die Chlorwaschungen emsig geübt wurden, starben von 3556 Wöchnerinnen 45, 1., Percent. An der zweiten Abtheilung starben im Jahre 1848 von 3219 Entbundenen 43, d. i. 1.33 Percent.

Die einzelnen Monate des Jahres 1848 verhielten sich an der ersten Abtheilung wie folgende Tabelle zeigt:

57

Tabelle Nr. XVI.

	184	8.	
G	eburten	Todesfälle	Percente
Jänner	283	10	3.50
Februar	291	2	0.66
März	276	0	0.00
∆pril	305	2	0.65
Mai	313	3	0.00
Juni	264	3	1.,,
Juli	269	1	0.37
August	26 t	0	11.00
September	312	3	0.94
October	299	7	2.34
November	310	9	2.00
December	373	õ	1.34
	3556	45	1.27

Im Jahre 1848 kommen also zwei Monate vor, nämlich März und August, in welchen nicht eine einzige Wöchnerin gestorben.

Im Jahre 1849 ereigneten sich im Monat Jänner 403 Geburten, wovon 9 starben, d. i. 2., Percent. Im Monat Februar fanden 389 Geburten statt, davon starben 12, d. i. 3. as Percent. Im Monat März ereigneten sich 406 Geburten, davon starben 20, 4., Percent.

Vom 20. d. M. angefangen fungirte mein Nachfolger, Dr. Carl Braun, als Assistent.

Wir haben oben erwähnt, dass die zur Ermittlung der Ursache der grösseren Sterblichkeit an der ersten Gebärklinik im Vergleich zur zweiten exmittirten Commissionen bald eine oder die andere oder mehrere der oben angeführten endemischen Ursachen als diejenigen beschuldigten, welche die an der ersten Gebärklinik herrschende grössere Sterblichkeit hervorbringen. Dem entsprechend wurden die geeigneten Massregeln ergriffen, ohne dass es dadurch gelungen ware, die Sterblichkeit an der ersten Gebärklinik in die Grenzen einzuengen, innerhalb welcher sie auch an der zweiten Gebärklinik

Dopo la tabella di p. 56 Semmelweis continua:

"... di conseguenza, delle 1841 donne che avevano partorito da poco e che erano state accudite in questi sette mesi [giugno-dicembre 1847], ne morirono 56 cioè il 3,04%. Nel 1846, quando il lavaggio con il cloro non era ancora in uso, morirono 459 delle 4010 donne che avevano partorito e che erano state assistite nella prima clinica di maternità, ovvero l'11,4 per cento. Nel 1846 nella seconda sezione, morirono 105 delle 3.754 donne che avevano partorito di recente, ovvero il 2,7 per cento. Nell'anno 1847, quando verso la metà di maggio fu introdotto il lavaggio con il cloro, morirono [in totale, nella prima sezione] 176 di 3490 degenti ovvero il 5,0% percento. Nella seconda sezione morirono 32 su 3.306 degenti, ovvero lo 0,9 per cento. Nel 1848, quando il lavaggio con il cloro veniva praticato diligentemente durante tutto l'anno, morirono 45 delle 3556 donne che avevano partorito, ovvero l'1,27%. Nel 1848 nella seconda sezione morirono 43 degenti su 3.219, ovvero l'1,33%".

Vale la pena di concludere con le parole riportate a p. 266:

"Profilassi della febbre da parto. Poiché l'unica causa della febbre da parto, cioè una sostanza animaleorganica decomposta, viene introdotta negli individui o dall'esterno, oppure perché tale sostanza può originarsi anche negli individui, il compito della profilassi della febbre da parto consiste nel prevenire l'introduzione di sostanze in decomposizione dall'esterno, prevenire la formazione di sostanze decomposte negli individui, e infine rimuovere le sostanze decomposte che si sono effettivamente formate dall'organismo il più rapidamente possibile, al fine di impedirne il più possibile l'assorbimento e quindi prevenire l'insorgenza della febbre da parto"<sup>123</sup>.

La storia<sup>124</sup> conferma che Semmelweis fu osteggiato sia per rancori personali, sia perché non si riuscì a capire che il lavaggio delle mani con sapone non era sufficiente per rimuovere la "sostanza animaleorganica" causa da lui ipotizzata della febbre puerperale, che andò incontro a problemi psichici legati a una qualche malattia, e che per le ferite conseguenti alle percosse ricevute durante il ricovero in manicomio probabilmente morì di sepsi.

Quella di Semmelweis resta quindi una rivoluzione incompiuta ma paradossalmente lo stesso anno, il 1861, in cui egli pubblica la sua opera un chimico, Louis Pasteur, sta ponendo le basi della microbiologia, mentre nel 1867, incredibilmente due soli anni dopo la morte di Semmelweis, prendendo spunto da Pasteur un chirurgo britannico, Joseph Lister, inizierà, con risultati che scuoteranno il mondo medico, a disinfettare le ferite.

<sup>[123] &</sup>quot;Prophylaxis des Kindbettfiebers. Da die alleinige Ursache des Kindbettfiebers, nämlich ein zersetzter thierisch organischer Stoff, den Individuen entweder von Aussen eingebracht wird, oder da dieser Stoff auch in den Individuen entstehen kann, so besteht die Aufgabe der Prophy laxis des Kindbettfiebers darin, die Einbringung zersetzter Stoffe von Aussen zu verhüten, die Entstehung zersetzter Stoffe in den Individuen hintanzuhalten, und endlich die wirklich entstandenen zersetzten Stoffe so schnell wie möglich aus dem Organismus zu entfernen, um wo möglich deren Resorption, und dadurch den Ausbruch des Kindbettfiebers zu verhüten".

<sup>[124]</sup> Per la storia completa vedere Nuland (op. cit.), capitolo IX "La teoria dei germi prima dei germi. L'enigma di Ignac Semmelweis", pp. 244-269.

#### 13. Rudolf Virchow sancisce il principio 'omnis cellula e cellula'

Nel 1858 Rudolf Virchow<sup>125</sup> pubblica venti lezioni tenute nei mesi di febbraio, marzo e aprile 1858 all'Istituto patologico di Berlino in un libro che intitola "*Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*"<sup>126</sup>.

DIE

## CELLULARPATHOLOGIE

in ihrer Begründung auf

physiologische und pathologische Gewebelehre.

Zwanzig Vorlesungen,

gehalten

während der Monate Februar, März und April 1858 im pathologischen Institute zu Berlin

von

#### RUDOLF VIRCHOW,

o. ö. Prof. der pathologischen Anatomie, der allgemeinen Pathologie u. Therapie an der Universität, Direktor des patholog. Instituts u. dirigirendem Arzte z. d. Charité.

Mit 144 Holzschnitten.

BERLIN, 1858.

Verlag von August Hirschwald.

69 Unter den Linden (Ecke der Schadowstr.).

[125] Rudolf Ludwig Karl Virchow (Świdwin, 13 ottobre 1821 - Berlino, 5 settembre 1902) [126] "La Patologia cellulare fondata sull'istologia fisiologica e patologica".

https://play.google.com/books/reader?id=Ybpfu5w0614C

Lo scopo che Virchow si propone è indicato già nelle prime righe della prefazione: dimostrare che la cellula è il denominatore comune di tutti i processi vitali, fisiologici e patologici, animali e vegetali. <sup>127</sup>.

## Vorrede.

Die Vorlesungen, welche ich hiermit dem weiteren ärztlichen Publicum vorlege, wurden im Anfange dieses Jahres vor einem grösseren Kreise von Collegen, zumeist praktischen Aerzten Berlin's, in dem neuen pathologischen Institute der Universität gehalten. Sie verfolgten hauptsächlich den Zweck, im Anschlusse an eine möglichst ausgedehnte Reihe von mikroskopischen Demonstrationen eine zusammenhängende Erläuterung derjenigen Erfahrungen zu geben, aut welchen gegenwärtig nach meiner Auffassung die biologische Doctrin zu begründen und aus welchen auch die pathologische Theorie zu gestalten ist. Sie sollten insbesondere in einer mehr geordneten Weise, als dies bisher geschehen war, eine Anschauung von der cellularen Natur aller Lebenserscheinungen, der physiologischen und pathologischen, der thierischen und pflanzlichen zu liefern versuchen, um gegenüber den einseitigen humoralen und neuristischen (solidaren) Neigungen, welche sich aus den Mythen des Alterthums bis in unsere Zeit fortgeflanzt haben, die Einheit des Lebens in allem Organischen wieder dem Bewusstsein näher zu bringen, und zugleich den ebenso einseitigen Deutungen einer grob-mechanischen und chemischen Richtung die feinere Mechanik und Chemie der Zelle entgegen zu halten.

Questo si rende necessario per liberarsi non solo dalle dottrine che si sono propagate dall'antichità ai tempi di Virchow, ma anche dalle più recenti teorie che assumono come elementi costitutivi dei tessuti le "fibre" [del connettivo] e/o fantomatici "granuli", "globuli" e "molecole".

https://play.google.com/books/reader?id=jjXgLVuN1cAC

<sup>[127] &</sup>quot;Le lezioni, che offro al ceto medico, furon dettate nel principio di quest'anno a un gran numero di Colleghi, la maggior parte Medici pratici di Berlino, nel nuovo Istituto patologico della Università. Furono dirette principalmente allo scopo di espor loro quei fatti, sui quali a mio avviso devonsi al presente fondare la Dottrina biologica e la Teoria patologica, e a tal uopo si aggiunse il maggior numero possibile di microscopiche dimostrazioni. Tendono, dimostrando la natura cellulare di tutti i processi della vita, fisiologici e patologici, animali e vegetali, in una maniera più precisa e ordinata che non fu fatto finora, a convincere gli animi della unità della vita in tutti gli organismi contro le dottrine umorale e nevristica (solidistica) che si sono propagate dai miti dell'antichità a giorni nostri, e in pari tempo a sostituire alla grossolana meccanica e chimica dei tessuti la più fine meccanica e chimica delle cellule".

Una traduzione dell'opera si trova nella "*Prima traduzione italiana fatta sull'ultima edizione tedesca dal Dott. Gio. Batt. Mugna*" pubblicata da Dottor Francesco Vallardi Tipografo-Editore, Milano, 1865.

24 Zweite Vorlesung.

Diese Kügelchen (Körnchen, Moleküle) haben sich sonderbarer Weise auch in der modernen Histologie immer noch erhalten, und es gibt wenige histologische Werke, welche nicht mit den Elementarkörnchen anfingen. Hier und da sind noch vor nicht langer Zeit diese Ansichten von der Kugelnatur der Elementartheile so überwiegend gewesen, dass auf sie die Zusammensetzung, sowohl der ersten Gewebe im Embryo, als auch der späteren begründet wurde. Man dachte sich, dass eine



Zelle in der Weise entstände, dass die Kügelchen sich sphärisch zur Membran ordneten, innerhalb deren sich andere Kügelchen als Inhalt erhielten. Noch von Baumgärtner und Arnold ist in diesem Sinne gegen die Zellentheorie gekämpft worden.

In einer gewissen Weise hat diese Auffassung sogar in der Entwicklungsgeschichte eine Stütze

gefunden: in der sogenannten Umhüllungstheorie, — einer Lehre, die eine Zeit lang stark in den Vordergrund getreten war. Danach dachte man sich, dass während ursprünglich eine Menge von Elementar-Kügelchen zerstreut vorhanden wäre, diese sich unter bestimmten Verhältnissen zusammenlagerten, nicht in Form blasiger Membranen, sondern zu einem com-



pacten Haufen, einer Kugel (Klümpchen), und dass diese Kugel der Ausgangspunkt der weiteren Bildung werde, indem durch Differenzirung der Masse, durch Apposition oder Intussusception aussen eine Membran, innen ein Kern entstehe.

Gegenwärtig kann man weder die Faser noch das Kügelchen oder das Elementarkörnchen als einen histologischen Ausgangspunkt betrachten. So lange als man sich die Entstehung von lebendigen Elementen aus vorher nicht geformten Theilen, also aus Bildungsflüssigkeiten oder Bildungsstoffen (plastiDas Gesetz der continuirlichen Entwicklung.

25

scher Materie, Blastem, Cytoblastem) hervorgehend dachte, so lange konnte irgend eine dieser Auffassungen allerdings Platz finden, aber gerade hier ist der Umschwung, welchen die allerletzten Jahre gebracht haben, am ausgesprochensten gewesen. Auch in der Pathologie können wir gegenwärtig so weit gehen, dass wir es als allgemeines Princip hinstellen, dass überhaupt keine Entwicklung de novo beginnt, dass wir also auch in der Entwicklungsgeschichte der einzelnen Theile, gerade wie in der Eutwicklung ganzer Organismen, die Generatio aequivoca zurückweisen. So wenig wir noch annehmen, dass aus saburralem Schleim ein Spulwurm entsteht, dass aus den Resten einer thierischen oder pflanzlichen Zersetzung ein Infusorium oder ein Pilz oder eine Alge sich bilde, so wenig lassen wir in der physiologischen oder pathologischen Gewebelehre es zu, dass sich aus irgend einer unzelligen Substanz eine neue Zelle aufbauen könne. Wo eine Zelle entsteht, da muss eine Zelle vorausgegangen sein (Omnis cellula e cellula), ebenso wie das Thier nur aus dem Thiere, die Pflanze nur aus der Pflanze entstehen kann. Auf diese Weise ist, wenngleich es einzelne Punkte im Körper gibt, wo der strenge Nachweis noch nicht geliefert ist, doch das Princip gesichert, dass in der ganzen Reihe alles Lebendigen, dies mögen nun ganze Pflanzen oder thierische Organismen oder integrirende Theile derselben sein, ein ewiges Gesetz der continuirlichen Entwicklung besteht. Es gibt keine Discontinuität der Entwicklung in der Art, dass eine neue Generation von sich aus eine neue Reihe von Entwickelungen begründete. Alle entwickelten Gewebe können weder auf ein kleines, noch auf ein grosses einfaches Element zurückgeführt werden, es sei denn auf die Zelle selbst. In welcher Weise diese continuirliche Zellenwucherung, denn so kann man den Vorgang bezeichnen, vor sich gehe, das werden wir später betrachten; für heute lag mir nur daran, zunächst das zurückzuweisen, dass man als Grundlage für irgend eine Auffassung über die Zusammensetzung der Gewebe jene Theorien von einfachen Fasern oder einfachen Kügelchen (Elementarfibern oder Elementarkörnchen) annehmen dürfe. -

"... Questi globuli (granuli, molecole) furono in singolare maniera conservati anche nella moderna istologia, ed avvi poche opere istologiche, che non comincino dai granuli elementari ... Al presente non si può considerare come punto di partenza istologico né la fibra, né il globulo o il granulo elementare. Fino a tanto che si pensava che la produzione di elementi viventi derivasse da parti non preformate, si da un liquido formativo, o materia formativa (sostanza plastica, Blastema, Citoblastema), poteva ammettersi questa teoria. Ma in questo appunto gli ultimi anni hanno recato il più notabile rivolgimento. Per la qual cosa anche nella patologia oggidì possiamo stabilire come generale principio che nessuno sviluppo comincia ex novo ... Se noi non ammettiamo che dal muco saburrale si formi un lombrico, che dalle reliquie della decomposizione d'un animale, o di una pianta si formi un infusorio, un fungo od un'alga, tanto meno nella formazione dei tessuti fisiologici o patologici possiamo ammettere che da una sostanza non cellulare si possa formare una cellula. Dove una cellula si forma ivi deve preesistere una cellula (Omnis cellula e cellula), non altrimenti che l'animale non può derivare che da un altro animale, e una pianta da un'altra pianta. In questa maniera è stabilito il principio, quantunque in alcune parti del corpo non se ne possa dare rigorosa dimostrazione, in tutta la serie degli esseri viventi, siano interi organismi vegetali, o animali, o parti di essi

Fig. 12, Schema der Giobulartheorie. a. Faser aus linear aufgereihten Elementarkörnehen (Molecularkörnehen). b. Zelle mit Kern und sphärisch geordneten

Fig. 13. Schema der Umhüllungs (Klümpchen-) Theorie. a. getrennte Elementar-körnchen. b. Körnchenbaufen (Klümpchen). c. Körnchenzelle mit Membran und Kern.

integranti, essere legge costante lo sviluppo continuo. Non vi è discontinuità di sviluppo per modo che una nuova generazione si stabilisca da sé per una nuova serie di svolgimenti. Tutti i tessuti già sviluppati, possono ridursi ad un elemento semplice, picciolo o grande, e questo è la cellula. In quale maniera questa continua prolificazione di cellule succeda (poiché cosi può designarsi questo processo) si può conoscere nelle parti che crescono, così delle piante come degli animali"<sup>128</sup>.

Anche se ci vorrà qualche tempo perché questo fatto, che noi diamo per ovvio e scontato, sia accettato come indiscutibile, Virchow fa piazza pulita di tutte le dottrine precedenti con un secco "Omnis cellula e cellula"<sup>129</sup>. La sua è una rivoluzione poco rumorosa ma molto sottile, perché arriva ai fondamenti della scienza medica, spostandone il campo d'azione verso il piccolo e contemporaneamente definendone il nuovo baricentro. Dalla rivoluzione di Virchow nascono le linee di ricerca che porteranno nell'arco di un secolo a riconoscere la struttura e la fisiologia della cellula<sup>130</sup>: a livello ultrastrutturale<sup>131</sup> con l'impiego del microscopio elettronico e a livello biochimico con l'identificazione del processi soggiacenti al suo metabolismo e alla sua capacità di replicazione - fatti che infine sposteranno il baricentro della scienza medica dal livello cellulare al livello molecolare.

National Human Genome Research Institute. Cell.

https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cell

<sup>[128]</sup> Adattamento dalla traduzione del Dott. Gio. Batt. Mugna citata poco sopra.

<sup>[129]</sup> Da notare che l'espressione non compare nell'edizione del 1858 citata all'inizio, ma compare nella seconda edizione dell'opera di Virchow, Berlino, 1859.

https://play.google.com/books/reader?id=C3npWSSdVbIC

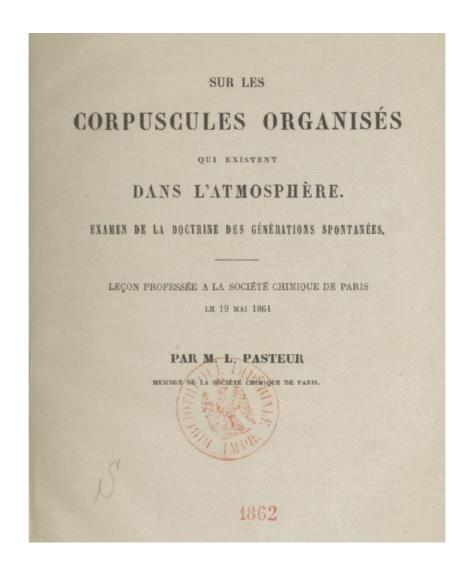
<sup>[130]</sup> National Institute of General Medical Sciences. Inside the Cell.

https://nigms.nih.gov/education/Booklets/Inside-the-Cell

<sup>[131]</sup> Nel 1974 verrà assegnato il premio Nobel ad Albert Claude, Christian de Duve e George E. Palade "per le loro scoperte riguardanti l'organizzazione strutturale e funzionale della cellula".

#### 14. Louis Pasteur e la nascita della microbiologia

Lo stesso anno in cui Semmelweis pubblica la sua opera, il 19 maggio 1861 a Parigi Louis Pasteur<sup>132</sup>, un chimico che dopo essersi occupato di dissimmetrie molecolari<sup>133</sup> da qualche anno si sta occupando della fermentazione applicata alla produzione industriale di birra, vino e aceto, tiene una lezione alla "Società chimica di Parigi" sul tema: "Sui corpuscoli organizzati che esistono nell'atmosfera, esame della dottrina delle generazioni spontanee"<sup>134</sup>.



<sup>[132]</sup> Louis Pasteur (Dole, 27 dicembre 1822 - Marnes-la-Coquette, 28 settembre 1895).

<sup>[133]</sup> Il fenomeno concerne le molecole che presentano un asse di simmetria ordinario, che per questo non sono sovrapponibili alla loro immagine speculare e sono otticamente attive. Nel mondo inorganico esistono soltanto molecole achirali, cioè sovrapponibili alla loro immagine speculare, e mescolanze racemiche di molecole chirali (in cui i due opposti enantiomeri sono presenti in quantità uguali). Invece le sostanze otticamente attive estratte da organismi viventi sono alcune solo destrogire, altre solo levogire (ad esempio sulla Terra nelle proteine di <u>tutti</u> gli organismi conosciuti sono presenti solo L-amminoacidi). Pasteur contribuì alla comprensione di questo problema che sta alla base della biochimica.

https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k7356c

<sup>[134]</sup> Sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère, examen de la doctrine des générations spontanées: leçon professée à la Société chimique de Paris, le 19 mai 1861.

https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9761522s

Che nel 1861 Semmelweis dovesse lottare per la disinfezione delle mani e Pasteur per smontare la dottrina che assumeva la generazione spontanea di esseri viventi, è una cosa che, ogni volta che ci penso, mi lascia sconvolto. Ma se è un segno significativo delle grandi difficoltà che la scienza medica ha dovuto affrontare, è anche la spiegazione del successivo tumultuoso sviluppo della batteriologia.

Scrive Pasteur a p. 3: "Ci sono circostanze in cui abbiamo visto avvenire generazioni spontanee, in cui abbiamo visto la materia appartenuta a esseri viventi conservare in qualche modo un residuo di vita e autoorganizzarsi? Questa è la questione da risolvere. Non si tratta qui di religione, né di filosofia, né di alcun sistema. Le asserzioni o le opinioni a priori non contano. È una questione di fatto. E, noterete, non pretendo di stabilire che le generazioni spontanee non esistano mai. In questioni di questo ordine non si può provare il negativo. Ma pretendo di dimostrare con rigore che in tutti gli esperimenti in cui si è creduto di riconoscere l'esistenza di generazioni spontanee, negli esseri più inferiori, a cui oggi è relegato il dibattito, l'osservatore è stato vittima di illusioni o cause di errore che non percepiva o che non poteva evitare" 135.

E continua a p. 4: "Redi, famoso membro dell'Accademia del Cimenta, dimostrò che i vermi della carne in putrefazione erano le larve delle uova di mosca. Le sue prove furono tanto semplici quanto decisive, poiché dimostrò che bastava avvolgere una garza fine sul materiale in putrefazione per impedire assolutamente la nascita di queste larve. Ma ben presto, nella seconda metà del Seicento e nella prima metà del Settecento, le osservazioni si moltiplicarono a volontà, con l'ausilio del prezioso e nuovo strumento che era appena stato scoperto e a cui avevamo dato il nome di microscopio. Ricomparve allora la dottrina delle generazioni spontanee"<sup>136</sup>.

Dopo avere mostrato i risultati dei suoi esperimenti Pasteur conclude a p. 35: "Le teorie sull'origine delle generazioni spontanee non sono più applicabili... In materie così delicate, dobbiamo saperci fermare laddove l'esperienza si ferma... Ritengo rigorosamente dimostrato dai miei esperimenti che tutti gli infusori e tutte le crittogame... [derivano] da germi sospesi nell'aria"<sup>137</sup>.

Sono trascorsi 17 anni ed abbiamo questo verbale della seduta dell'Accademia di medicina alla quale è stato invitato anche Pasteur<sup>138</sup>. Particolarmente interessante è il fatto che questo verbale risulta incluso nel Tomo VI della raccolta delle opere di Pasteur<sup>139</sup> ed è preceduto dai verbali di altre sedute<sup>140</sup> nelle quali Pasteur è

[135] "Existe-t-il des circonstances dans lesquelles on ait vu se produire des générations spontanées, dans lesquelles on ait vu la matière ayant appartenu à des êtres vivants conserver en quelque sorte un reste de vie et s'organiser d'ellemême? Voilà la question à résoudre. Il ne s'agit ici ni de religion, ni de philosophie, ni de systèmes quelconques. Peu importent les affirmations ou les vues à priori. C'est une question de fait. Et, vous le remarquerez, je n'ai pas la prétention d'etablir que jamais il n'existe de générations spontanées. Dans les sujets de cet ordre on ne peut pas prouver la négative. Mais j'ai la prétention de démontrer avec rigueur que dans toutes les expériences où l'on a cru reconnaître l'existence de générations spontanées, chez les êtres les plus inférieurs, où le débat se trouve aujourd'hui relégué, l'observateur a été victime d'illusions ou de causes d'erreur qu'il n'a pas aperçues ou qu'il n'a pas su éviter".

[136] "Redi, membre célèbre de l'Académie del Cimenta, fit voir que les vers de la chair en putréfaction étaient des larves d'oeufs de mouches. Ses preuves étaient aussi simples que décisives, car il montra qu'il suffisait d'entourer d'une gaze fine la matière en putréfaction pour empêcher d'une manière absolue la naissance de ces larves.

Mais bientôt dans la seconde partie du dix-septième siècle et la première moitié du dix-huitième, les observations se multiplièrent à l'envi, à l'aide du précieux et nouvel instrument que l'on venait de découvrir et auquel on avait donné le nom de microscope. La doctrine des générations spontanées reparut alors".

[137] "Les théories sur l'origine des générations spontanées ne sont plus applicables ... Dans des sujets aussi délicats, sachons nous arrêter là où s'arrête l'expérience ... je regarde comme rigoureusement démontré par mes expériences que tous les infusoires et toutes les cryptogames ... proviennent de germes qui sont en suspension dans l'air".

[138] Bulletin de l'Académie nationale de médecine, séance du 19 février 1878, 3e sér., VII, p, 139-167.

https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k408668z

[139] Oeuvres de Pasteur réunies par Pasteur Vallery-Radot. Tome VI - Maladies virulentes, Virus-Vaccins et Prophylaxie de la Rage. Masson et Cie Éditeurs, Paris, 1933.

https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6211139g/f13.item

[140] Bulletin de l'Académie nationale de médecine, sono disponibili i verbali a partire dal 1836.

Lo sviluppo della scienza medica - Breve storia attraverso le evidenze documentali

intervenuto presentando prove dell'origine batterica delle infezioni, ricevendo in sede di discussione <sup>141</sup> osservazioni come questa: "M. L. LE FORT (3): Questa teoria [dei germi] nelle sue applicazioni alla clinica chirurgica è assolutamente inaccettabile. I fatti, gli esiti della fasciatura all'aria aperta gli hanno dato da tempo una formale smentita. La benda del M. <sup>142</sup> Alph. Guérin, la medicazione di Lister non ha impedito la comparsa dell'infezione purulenta, nessuna delle nostre medicazioni poteva avere questa virtù. È che l'infezione purulenta primaria, sebbene a partire dalla ferita, sorge sotto l'influenza di fenomeni locali e generali interni e non esterni al paziente".

## DISCUSSION (2)

[LA THÉORIE DES GERMES ET SES APPLICATIONS A LA CHIRURGIE]

M. L. Le Fort (3):... Cette théorie [des germes] dans ses applications à la clinique chirurgicale est absolument inacceptable. Les faits, les résultats du pansement à l'air libre lui ont donné depuis longtemps un démenti formel. Le pansement de M. Alph. Guérin, le pansement de Lister n'ont pas empêché l'apparition de l'infection purulente, aucun de nos pansements ne saurait avoir cette vertu. C'est que l'infection purulente primitive, bien que partant de la plaie, naît sous l'influence de phénomènes locaux et généraux intérieurs et non extérieurs au malade. La réunion immédiate profonde la prévient efficacement, mais cette réunion, pouvons-nous compter l'obtenir lorsque nous amputons dans des parties molles contuses par le traumatisme, ou

- 1. Cohn (F.). Untersuchungen über Bakterien. Beiträge zur Biologie der Pflanzen. I, 1875, Heft 2, p. 129-224; Heft 3, p. 141-207.
  - 2. Bulletin de l'Académie de médecine, séance du 19 février 1878, 3e sér., VII, p. 139-167.
  - 3. Communication de L. Le Fort: Ibid., p. 139-166. (Notes de l'Édition.)

Quella di Pasteur è la risposta di uno scienziato che sa di avere trovato la chiave di uno dei maggiori problemi della medicina:

"M. PASTEUR (t): Prima che l'Accademia accetti le conclusioni della lettura che ha appena ascoltato e la condanna della teoria dei germi in patologia, sarei felice se fosse disposta ad attendere la presentazione della ricerca che sto portando avanti in collaborazione con MM. Joubert e Chamberland. M. Léon Le Fort ci dice che ammette la dottrina di M. Pasteur nella spiegazione dei fenomeni di fermentazione e putrefazione, ma che la rifiuta nella applicazione che i dottori Lister e Alph. Guerin vogliono farne in chirurgia.

Alle dieci proposte della mia Nota della seduta del 22 gennaio (2), aggiungo queste:

XI. La teoria dei germi ha diritto alle incessanti preoccupazioni del chirurgo e del medico.

XII. Dimostrerò che un piccolo essere microscopico, finora non descritto, introdotto nell'organismo vivente, provoca l'abbondante formazione di pus; che non è l'unico con questa proprietà; che l'acqua comune contiene i germi di questi organismi e di altri più pericolosi; che il semplice lavaggio di una ferita con una spugna bagnata può presentare gravissimi inconvenienti che non hanno mai richiamato l'attenzione del chirurgo.

XIII. Dimostrerò che se qualsiasi amputazione, qualsiasi ferita non porta necessariamente alla morte quando ci si libera dalle precauzioni antisettiche ispirate dai risultati del mio lavoro degli ultimi ventuno anni, ciò è dovuto principalmente alla vita, alla resistenza vitale: ne darò prove lampanti.

XIV. Mostrerò che la pratica della medicazione aperta con ampia esposizione delle ferite all'aria, quel

https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/cb34348109k/date

<sup>[141]</sup> Oeuvres de Pasteur réunies par Pasteur Vallery-Radot. Tome VI, p. 108.

<sup>[142]</sup> Qui e altrove sono stati lasciati M. e MM. laddove Pasteur intendeva rispettivamente Monsieur e Messieurs.

déjà très altérées par une inflammation de mauvaise nature? Nous la préviendrons en soutenant les forces, en amenant par les aliments ou les alcooliques la réplétude du système circulatoire, mais combien de fois nous sera-t-il impossible de ranimer les forces épuisées, de raviver l'appétit? Nous connaissons l'influence, sur la santé générale, d'un milieu salubre où le malade conserve l'appétit et le sommeil; ce milieu nous ne pouvons le trouver dans nos hôpitaux comme nous pouvons le trouver au domicile du malade. Et d'ailleurs, comment agirons-nous sur ces diathèses dont l'influence ne doit pas être exagérée, mais ne saurait être niée? Je crois à l'intériorité du principe de l'infection purulente chez certains malades, c'est pour cela que je repousse l'extension à la chirurgie de la théorie des germes qui proclame l'extériorité constante de ce principe.

M. Pasteur (4): Avant que l'Académie accepte les conclusions de la lecture qu'elle vient d'entendre et la condamnation de la théorie des germes en pathologie, je serais heureux qu'elle voulût bien attendre l'exposé des recherches que je poursuis en collaboration avec MM. Joubert et Chamberland.

M. Léon Le Fort nous dit qu'il admet la doctrine de M. Pasteur dans l'explication des phénomènes de fermentation et de putréfaction, mais qu'il la rejette dans l'application que les docteurs Lister et Alph. Guérin veulent en faire à la chirurgie.

Aux dix propositions de ma Note de la séance du 22 janvier (2), j'ajoute celles-ci:

XI. La théorie des germes a droit aux préoccupations incessantes du chirurgien et du médecin.

XII. Je prouverai qu'un petit être microscopique, non signalé jusqu'à ce jour, introduit dans l'organisme vivant, provoque la formation abondante de pus; qu'il n'est pas le seul ayant cette propriété; que l'eau commune renferme les germes de ces organismes et d'autres plus dangereux; que le simple lavage d'une plaie avec une éponge mouillée peut présenter des inconvénients très graves qui n'ont jamais appelé l'attention du chirurgien.

XIII. Je démontrerai que si toute amputation, toute plaie n'entraîne pas nécessairement la mort lorsqu'on s'affranchit des précautions antiseptiques inspirées par les résultats de mes travaux de ces vingt et une dernières années, cela est dû principalement à la vie, à la résistance vitale : j'en donnerai des preuves saisissantes.

XIV. Je montrerai que la pratique du pansement ouvert avec une large exposition des plaies à l'air, que le lavage continu des plaies

- 1. Communication de Pasteur : Ibid., p. 166-167.
- 2. Voir p. 107-108 du présent volume. (Notes de l'Édition.)

e continua alla pagina seguente (p. 110):

"... con acque comuni, lungi dall'essere, come pensa M. Léon Le Fort e come si potrebbe dedurre da quanto ho appena detto io stesso sulla natura di queste acque, lungi dall'essere, dico, un'obiezione all'accettazione chirurgica della teoria dei germi, sono per certi aspetti forti supporti di questa teoria.

XV. Infine dimostrerò che sulla superficie delle ferite, sotto le medicazioni, possono sciamare vibrioni innocui e che a priori non c'è nulla da dedurre dalla presenza accidentale di certi organismi sotto le medicazioni di Lister e Alph. Guerin. Tutto è oscuro e discutibile quando si ignorano le cause dei fenomeni. Tutto è chiaro quando le conosci".

Con Pasteur assistiamo alla nascita della **microbiologia** - intesa in senso lato, perché Pasteur è fondamentalmente focalizzato sulle applicazione in campo industriale e alimentare delle ricerche sui microrganismi, e il suo intervento in campo medico è di fatto una invasione di campo che ha rappresentato una imprevista fortuna per la scienza medica - che a breve grazie a Koch si svilupperà nella **batteriologia medica** e nelle sue formidabili scoperte di fine secolo sulle malattie infettive. I contributi di Pasteur e di Koch, piuttosto che, come furono visti all'epoca, la contrapposizione di due nazionalismi alla ricerca del primato nella paternità della microbiologia, rappresentano invece i due momenti sinergici di un'unica rivoluzione dopo la quale il mondo non sarà più lo stesso.

## 15. Joseph Lister introduce l'antisepsi in chirurgia

Per capire la portata dell'intervento di Lister bisogna avere chiaro lo stato in cui versava la chirurgia: ce lo testimonia Frederick Treves<sup>143</sup>, nel libro del 1923<sup>144</sup> nel quale riporta ricordi di quando, cinquant'anni prima, quindi ai tempi di Lister, lavorava come chirurgo in ospedale a Londra:

"L'ospedale nei giorni di cui parlo era la bestia nera. La povera gente lo odiava. Lo temevano. Lo consideravano principalmente come un luogo in cui le persone morivano. Era difficile indurre un paziente a entrare in reparto. Temevano un intervento, e con una buona ragione, perché allora un intervento era una questione molto dubbia...

... Il trattamento era molto rude. Il chirurgo era rude. Aveva ereditato quell'atteggiamento dai tempi in cui gli interventi si facevano senza anestetici, e quando aveva bisogno di essere rude, forte e veloce, oltre che molto indifferente al dolore. Il dolore era per lui una cosa che doveva essere. Era una deplorevole caratteristica della malattia. Bisognava sottomettersi. Al giorno d'oggi il dolore è una cosa che non deve esistere. Deve essere alleviato e non essere semplicemente sopportato...

... In questa sala operatoria c'era una stufa che veniva tenuta sempre accesa, inverno ed estate, notte e giorno. Lo scopo era quello di avere sempre pronto un fuoco dove scaldare i ferri usati per arrestare l'emorragia come era prassi fin dai tempi di Elisabetta. Gli antisettici non erano ancora in uso. La sepsi era la condizione prevalente nei reparti. Praticamente tutte le ferite principali suppuravano. Il pus era l'argomento più comune di conversazione, perché era la caratteristica più importante nel lavoro del chirurgo. Era classificato secondo i gradi di gravità. Il pus "lodevole" era considerato piuttosto una bella cosa, qualcosa di cui essere orgogliosi. Il pus "sanioso" non era solo brutto in apparenza ma deplorevole, mentre il pus "icoroso" rappresentava le profondità più maligne che la materia potesse raggiungere...

... Non c'era scopo nell'essere puliti. In effetti, la pulizia era fuori luogo. Era considerata pignoleria e affettazione. Un carnefice avrebbe potuto altrettanto bene curarsi le unghie prima di tagliare una testa. Il chirurgo operava con una redingote di stoffa nera che faceva pensare a un mattatoio. Era indurita dal sangue e dalla sporcizia degli anni. Quanto più era fradicio, tanto più convincentemente testimoniava l'abilità del chirurgo. Naturalmente, ho iniziato la mia carriera chirurgica con una veste del genere, di cui ero molto orgoglioso. Le ferite venivano medicate con "charpie" imbevuti nell'olio. Sia l'olio che il tampone erano francamente ed esultantemente settici. Charpie era una specie di cascame di cotone ottenuto dal lino di scarto. Probabilmente ora verrebbe scartato da un meccanico di automobili perché troppo sporco per essere usato su un'auto...

... A causa delle ferite in suppurazione, il fetore nelle corsie era di un tipo che non si dimentica facilmente. Posso ricordarlo fino ad oggi con fastidiosa facilità. In un reparto c'era una sola spugna. Con questo articolo putrido e una bacinella di acqua un tempo limpida tutte le ferite della corsia venivano lavate a turno due volte al giorno. Con questo rituale ogni possibilità che un paziente aveva di guarire veniva eliminata. Ricordo un intero reparto decimato dalla cancrena dell'ospedale. Lo studente moderno non è a conoscenza di questa malattia. Non l'ha mai visto e, grazie al cielo, non lo vedrà mai. La gente spesso dice com'era meraviglioso che i pazienti chirurgici sopravvivessero in quei giorni. In realtà non vivevano, o almeno solo pochi di loro. Lord Roberts mi ha assicurato che sul Ridge a Delhi durante l'ammutinamento indiano non si è salvato alcun caso di amputazione. Questo è un caso estremo, poiché le condizioni in cui operavano i chirurghi del Ridge erano eccezionali e irrimediabilmente sfavorevoli...

... L'atteggiamento che il pubblico assumeva nei confronti degli ospedali e del loro lavoro all'epoca di cui scrivo può essere illustrato dal seguente episodio. Ero stato incaricato dal mio chirurgo di ottenere il permesso di una donna per un'operazione su sua figlia. L'operazione era di non grande entità. Avevo intervistato la madre nella sala di accoglienza. Avevo discusso la procedura con lei in modo molto dettagliato e, spero, in modo comprensivo e pieno di speranza. Dopo che ebbi finito il mio discorso le chiesi

https://archive.org/details/elephantmanother00trevuoft/ https://www.fadedpage.com/link.php?file=20151212-a5.pdf

<sup>[143]</sup> Sir Frederick Treves (Dorchester, 15 febbraio 1853 - Losanna, 7 dicembre 1923).

<sup>[144]</sup> *The Elephant Man And Other Reminiscences*. Cassel and Company Ltd., London, New York, Toronto and Melbourne, 1923, pp. 54-58.

se avrebbe acconsentito all'esecuzione dell'operazione. Lei ha risposto: "Ah! va benissimo parlare di consenso, ma chi deve pagare il funerale?" <sup>145</sup>

In questo contesto a dir poco drammatico Lister scrive nel suo lavoro pubblicato nel 1867<sup>146</sup>:

"Nel corso di un'estesa indagine sulla natura dell'infiammazione e sulle condizioni sane e morbose del sangue in relazione ad essa, sono giunto diversi anni fa alla conclusione che la causa essenziale della suppurazione nelle ferite è la decomposizione, provocata dalla influenza dell'atmosfera sul sangue o sul siero trattenuti al loro interno e, nel caso di ferite contuse, su porzioni di tessuto distrutte dalla violenza della lesione.

Prevenire il verificarsi della suppurazione con tutti i rischi che ne conseguono era un obiettivo manifestamente desiderabile, ma fino a tempi recenti apparentemente irraggiungibile, poiché sembrava inutile tentare di escludere l'ossigeno, che era universalmente considerato l'agente mediante il quale veniva effettuata la putrefazione. Ma quando fu dimostrato dalle ricerche di Pasteur che la proprietà settica dell'atmosfera non dipendeva dall'ossigeno, o da qualsiasi costituente gassoso, ma da minuscoli organismi sospesi in esso, i quali dovevano la loro energia al fatto di essere vivi, mi venne in mente che la decomposizione nella parte lesa avrebbe potuto essere evitata senza escludere l'aria, ma applicando come medicazione del materiale in grado di distruggere la vita delle particelle sospese nell'aria. Su questo principio ho basato una pratica di cui cercherò ora di dare un breve resoconto.

[145] "The hospital in the days of which I speak was anothema. The poor people hated it. They dreaded it. They looked upon it primarily as a place where people died. It was a matter of difficulty to induce a patient to enter the wards. They feared an operation, and with good cause, for an operation then was a very dubious matter... Treatment was very rough. The surgeon was rough. He had inherited that attitude from the days when operations were carried through without anæsthetics, and when he had need to be rough, strong and quick, as well as very indifferent to pain. Pain was with him a thing that had to be. It was a regrettable feature of disease. It had to be submitted to. At the present day pain is a thing that has not to be. It has to be relieved and not to be merely endured... In this theatre was a stove which was always kept alight, winter and summer, night and day. The object was to have a fire at all times ready whereat to heat the irons used for the arrest of bleeding as had been the practice since the days of Elizabeth. Antiseptics were not yet in use. Sepsis was the prevailing condition in the wards. Practically all major wounds suppurated. Pus was the most common subject of converse, because it was the most prominent feature in the surgeon's work. It was classified according to degrees of vileness. "Laudable" pus was considered rather a fine thing, something to be proud of. "Sanious" pus was not only nasty in appearance but regrettable, while "ichorous" pus represented the most malignant depths to which matter could attain... There was no object in being clean. Indeed, cleanliness was out of place. It was considered to be finicking and affected. An executioner might as well manicure his nails before chopping off a head. The surgeon operated in a slaughterhouse-suggesting frock coat of black cloth. It was stiff with the blood and the filth of years. The more sodden it was the more forcibly did it bear evidence to the surgeon's prowess. I, of course, commenced my surgical career in such a coat, of which I was quite proud. Wounds were dressed with "charpie" soaked in oil. Both oil and dressing were frankly and exultingly septic. Charpie was a species of cotton waste obtained from cast linen. It would probably now be discarded by a motor mechanic as being too dirty for use on a car... Owing to the suppurating wounds the stench in the wards was of a kind not easily forgotten. I can recall it to this day with unappreciated ease. There was one sponge to a ward. With this putrid article and a basin of once-clear water all the wounds in the ward were washed in turn twice a day. By this ritual any chance that a patient had of recovery was eliminated. I remember a whole ward being decimated by hospital gangrene. The modern student has no knowledge of this disease. He has never seen it and, thank heaven, he never will. People often say how wonderful it was that surgical patients lived in these days. As a matter of fact they did not live, or at least only a few of them. Lord Roberts assured me that on the Ridge at Delhi during the Indian Mutiny no case of amputation recovered. This is an extreme instance, for the conditions under which the surgeons on the Ridge operated were exceptional and hopelessly unfavourable... The attitude that the public assumed towards hospitals and their works at the time of which I write may be illustrated by the following incident. I was instructed by my surgeon to obtain a woman's permission for an operation on her daughter. The operation was one of no great magnitude. I interviewed the mother in the Receiving Room. I discussed the procedure with her in great detail and, I trust, in a sympathetic and hopeful manner. After I had finished my discourse I asked her if she would consent to the performance of the operation. She replied: «Oh! it is all very well to talk about consenting, but who is to pay for the funeral?»".

[146] Lister J. *On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery*. Br Med J. 1867 Sep 21;2(351):246-8. doi: 10.1136/hmi 2.351.246. PMID: 20744875; PMCID: PMC3310614

10.1136/bmj.2.351.246. PMID: 20744875; PMCID: PMC2310614.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2310614/

Il materiale che ho impiegato è l'acido carbolico o fenico, un composto organico volatile, che sembra esercitare un'influenza particolarmente distruttiva sulle forme inferiori di vita, e quindi è il più potente antisettico di cui siamo attualmente a conoscenza...

... da quando il trattamento antisettico è stato messo a pieno regime e ferite e ascessi non avvelenano più l'atmosfera con esalazioni putride, i miei reparti, sebbene per altri aspetti esattamente nelle stesse condizioni di prima, hanno completamente cambiato il loro carattere; in modo tale che durante gli ultimi nove mesi non si è verificato in loro un solo caso di piemia, cancrena ospedaliera o erisipela"<sup>147</sup>.

THE BRITISH MEDICAL JOURNAL.

[Sept\_21\_1867]

246

## ON THE ANTISEPTIC PRINCIPLE IN THE PRACTICE OF SURGERY.\*

BY JOSEPH LISTER, F.R.S., Professor of Surgery in the University of Glasgow.

In the course of an extended investigation into the nature of inflammation, and the healthy and morbid conditions of the blood in relation to it, I arrived several years ago at the conclusion that the essential cause of suppuration in wounds is decomposition, brought about by the influence of the atmosphere upon blood or serum retained within them, and, in the case of contused wounds, upon portions of tissue destroyed by the violence of the injury.

To prevent the occurrence of suppuration with all its attendant risks was an object manifestly desirable, but till lately apparently unattainable, since it seemed hopeless to attempt to exclude the oxygen, which was universally regarded as the agent by which putrefaction was effected. But when it had been shown by the researches of Pasteur that the septic property of the atmosphere depended not on the oxygen, or any gaseous constituent, but on minute organisms suspended in it, which owed their energy to their vitality, it occurred to me that decomposition in the injured part might be avoided without excluding the air, by applying as a dressing some material capable of destroying the life of the floating particles. Upon this principle I have based a practice of which I will now attempt to give a short account.

now attempt to give a short account.

The material which I have employed is carbolic or phenic acid, a volatile organic compound, which appears to exercise a peculiarly destructive influence upon low forms of life, and hence is the most powerful antiseptic with which we are at present acquainted.

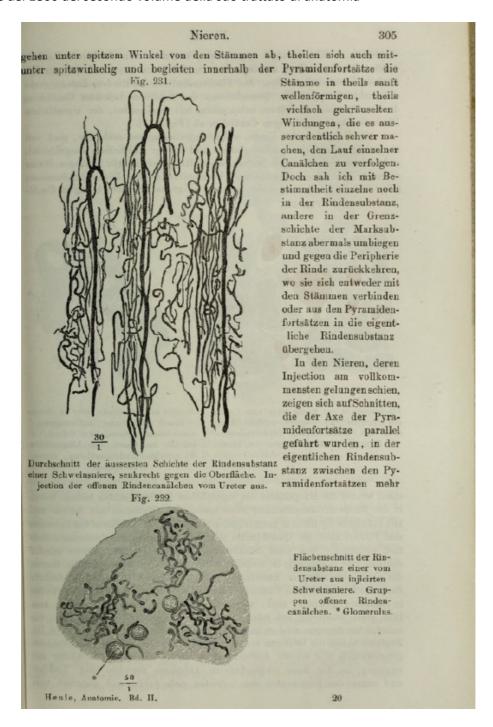
skin for a very considerable distance, and this was inadmissible by the method described above, on account of the extensive sloughing of the surface of the cutis which it would involve. This difficulty has, however, been overcome by employing a paste composed of common whiting (carbonate of lime), mixed with a solution of one part of carbolic acid in four parts of boiled linsced oil, so as to form a firm putty. This application contains the acid in too dilute a form to exceriate the skin, which it may be made to cover to any exteat that may be thought desirable, while its substance serves as a reservoir of the antiseptic material. So long as any discharge continues, the paste should be changed daily, and, in order to prevent the chance of mischief occurring during the process, a piece of rag dipped in the solution of carbolic acid in oil is put on next the skin, and maintained there permanently, care being taken to avoid raising it along with the putty. This rag is always kept in an antiseptic condition from contact with the paste above it, and destroys any germs that may fall—upon—it—during—the—short—time—that should alone be allowed to pass in the changing of the dressing. The putty should be in a layer about a quarter of an inch thick, and may be advantageously applied rolled out between two pieces of thin calico, which maintain it in the form of a continuous sheet, which may be wrapped in a moment round the whole circumference of a limb if this be thought desirable, while the putty is prevented by the calico from sticking to the rag which is next the skin. When all discharge has ceased, the use of the paste is discontinued, but the original rag is left adhering to the skin till healing by scabbing is supposed to be complete. I have at present in the hospital a man with severe compound fracture of both bones of the left leg, caused by direct violence, who, after the cessation of the sanious discharge under the use of the paste, without a drop of pus appearing, has been treated for the last two weeks exactly

L'impiego da parte di Lister della disinfezione (antisepsi) è una rivoluzione che apre la strada ad altre due rivoluzioni: l'introduzione della asepsi, cioè l'insieme delle procedure che assicurano l'effettuazione dell'intervento chirurgico in condizioni di sterilità per prevenire le infezioni, e l'impiego dell'anestesia, con le quali si apre finalmente la strada alla chirurgia moderna.

<sup>[147] &</sup>quot;... since the antiseptic treatment has been brought into full operation, and wounds and abscesses no longer poison the atmosphere with putrid exhalations, my wards, though in other respects under precisely the same circumstances as before, have completely changed their character; so that during the last nine months not a single instance of pyemia, hospital gangrene or erysipelas has occurred in them".

## 16. Jacob Henle descrive le basi anatomiche della fisiologia renale

Nell'edizione del 1866 del secondo volume della suo trattato di anatomia<sup>148</sup>



Henle<sup>149</sup> riporta le immagini ottenute iniettando per via retrograda, dall'uretere nel rene, delle sostanze colorate. Nella parte superficiale (zona corticale) del rene oltre ai glomeruli, si vedono strutture tubulari contorte (Fig. 232), mentre in una sezione trasversale del rene si vede un intrico di piccolissimi dotti che convergono verso le strutture tubulari che via via confluiscono in canali più ampi all'interno della piramidi di

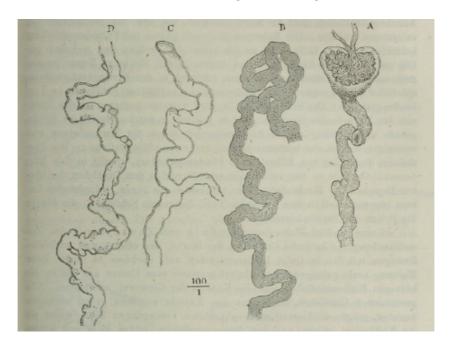
<sup>[148]</sup> Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen. Braunschweig, Friedrich Vieweg, 1855-1871. https://wellcomecollection.org/works/m7zgat4e

<sup>[149]</sup> Friedrich Gustav Jakob Henle (Fürth, 9 luglio 1809 – Gottinga, 13 maggio 1885).

Malpighi e diretti verso le papille renali (fig. 231). Il problema è capire quale sia la logica strutturale di quello che nelle sezioni istologiche appare come un labirinto inestricabile.

Nell'edizione successiva dello stesso volume<sup>150</sup> Henle identifica la soluzione:

"I sottili tubuli corticali sono ... in connessione con tubuli più stretti; quelli più scuri si vedono in numero maggiore, quanto più accuratamente li si prepara, terminando da un lato mediante una costrizione in un allargamento vescicolare, che racchiude strettamente il glomerulo (Fig. 243 A)...



... Questa estensione è ciò che Bowman chiamava la capsula del glomerulo. La forma è essenzialmente sferica, spesso ellittica o cuoriforme in larghezza, con il diametro maggiore perpendicolare all'asse longitudinale del tubulo urinario, che emerge dalla metà del lato largo ellittico o dall'apice della capsula cuoriforme. Il diametro più lungo delle capsule è di 0,2 mm. I canali o giunzioni di colore chiaro sono anche quelli in cui, dopo un'iniezione ragionevolmente riuscita, la massa penetra dai canali di collegamento. Si scopre che costituiscono solo una parte relativamente piccola della sostanza corticale e che la massa principale di quest'ultima è costituita dai tubuli corticali veri e propri più scuri, che possono essere iniettati dall'uretere solo in condizioni particolarmente favorevoli e quindi si visualizzano solo molto raramente. Il fatto che la secrezione dei reni raggiunga i dotti collettori dai tortuosi tubuli corticali in un flusso ininterrotto, può essere provato dal seppur raro ma indubbio successo di iniezioni riuscite e per analogia con la più netta disposizione dei tubuli urinari nei reni più semplici dei vertebrati inferiori, e non può essere messo in discussione. Ma poiché ogni tipo di preparazione dai reni dei mammiferi porta alla luce solo frammenti dei tubuli, la connessione può essere visualizzata solo in immagini schematiche"<sup>151</sup>.

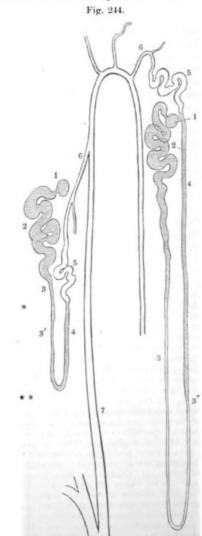
[150] L'edizione del 1873.

https://books.google.it/books?id=KnHXY6Zxyg4C

[151] "Die hellen Rindencanälchen sind abgerissen oder in Zusammenhang mit engeren Canälchen; die dunkeln sieht man, je vorsichtiger man präparirt, in um so grösserer Zahl nach einer Seite hin mittelst einer Einschnürung in eine blasenförmige Erweiterung enden, die den Glomerulus engumschliesst (Fig. 243 A). Diese Erweiterung ist die von Bowman sogenannte Kapsel des Glomerulus. Ihre Gestalt ist im Wesentlichen kuglig, häufig auch elliptich oder in die Breite gezogen herzförmig, mit dem längsten Durchmesser senkrecht gegen die Längsaxe des Harncanälchens, das aus der Mitte der breiten Seite der elliptischen oder aus der Spitze der herzförmigen Kapseln hervorgeht. Der längste Durchmesser der Kapseln beträgt et 0,2 Mm. Die hellen Canälchen oder Schaltstücke sind auch diejenigen, in welche nach einigermaassen gelungener Injection die Masse von den Verbindungscanälchen aus vordringt. Dabei zeigt sich, dass sie nur einen verhältnissmässig geringen Theil der Rindensubstanz ausmachen und dass die Hauptmasse der letzteren aus den dunkleren, eigentlichen Rinden canälchen besteht, welche sich nur unter besonders günstigen

324 Nieren.

eingebettet sind, wird durch Injections- wie Macerationspräparate bezeugt. Auf der anderen Seite spricht die Gleichmässigkeit des Epithels dafür, dass



die eigentlichen Rindencanälchen mit den schleifenförmigen Canalchen der Marksubstanz zusammenhängen; aus dem Mangel der Anastomosen und Verästelungen im Gebiete der eigentlichen Rindencanälchen ist zu erschliessen, dass jedes derselben, während es in seinem angeschwollenen blinden Ende, der sogenannten Kapsel, einen Glomerulus birgt, abwärts in je einen Schenkel der schleifenförmigen Canälchen sich fortsetzt; die Verjüngung der Canalchen an der Grenze der Rinden - und Marksubstanz und die Abänderung des geschlängelten Verlaufs in den geraden ist an Macerationspräparaten leicht zu constatiren. Dem aufwärts umbiegenden Schenkel des schleifenförmigen Canälchens bleibt, um die Verbindung mit dem Sammelrohr herzustellen, nichts übrig, als in das Schaltstück einzumünden und in der That sind Schaltstücke, einerseits in helle Verbindungscanälchen, andererseits in körnige Canälchen auslau-

## Zu Fig. 244.

Schema des Verlaufs der Harncanälchen in der menschlichen Niere. 1 Kapsel des Glomerulus. 2 Rindencanälchen. 3 Absteigender Schenkel des schleifenförmigen Canälchen. 3' Isthmus desselben im oberen Theil der Pyramide. 3" Derselle in der Papille. 4 Aufsteigender Schenkel des schleifenförmigen Canälchen. 5 Schaltstück. 6 Verbirdungscanälchen. 7 Sammelrohr.

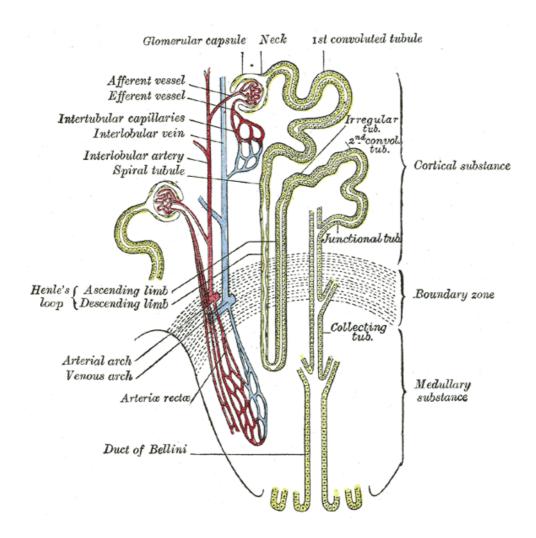
La ricostruzione schematica, a partire dalle sezioni di tessuto, della struttura tridimensionale riportata nella figura 244 a p. 324 è un punto cruciale per la comprensione della fisiologia renale, che verrà completata molti decenni dopo. Quello che compare nell'immagine ricostruita de Henle è il nefrone, la struttura filtrante elementare del rene, qui più modernamente rappresentato nella anatomia del Gray<sup>152</sup>.

Bedingungen und deshalb nur sehr selten vom Ureter aus injiciren lassen. Dass das Secret der Niere aus den gewundenen eigentlichen Rindencanälchen in un unterbrochenem Laufe bis in die Sammelröhren gelange, darf nach dem, wenngleich seltenen, doch unzweifelhaften Erfolg glücklicher Injectionen und nach der Analogie mit der übersichtlicheren Anordnung der Harn canälchen in den einfacher gebauten Nieren niederer Wirbelthiere nicht in Frage gestellt werden. Da aber jede Art der Präparation aus der Säuge thierniere nur Bruchstücke der Canälchen zu Tage fördert, so ist der Zu sammenhang nicht anders als in schematischen Bildern zur Anschauung zu bringen".

<sup>[152]</sup> Henry Gray (1825-1861). Anatomy of the Human Body. 1918, fig. 1128.

https://www.bartleby.com/lit-hub/anatomy-of-the-human-body/fig-1128

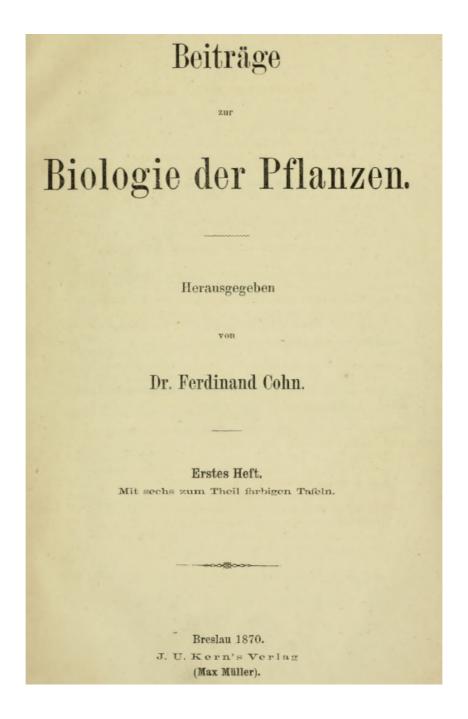
I due reni includono ciascuno oltre un milione di nefroni, ognuno dei quali è una microscopica macchina filtrante: punto di partenza sono i glomeruli all'interno dei quali sono prodotti nelle 24 ore circa 180 litri di filtrato glomerulare che - a livello delle strutture tubulari contorte, prossimale e distale, connesse da un'ansa denominata "ansa di Henle" - viene rielaborato e riassorbito per oltre il 99% producendo in un giorno circa 1.5 litri di urina con la quale sono eliminati principalmente i prodotti del metabolismo azotato, oltre ad altre sostanze idrosolubili.



Con Henle siamo arrivati alle basi della moderna sintesi tra struttura e funzione, tra anatomia e fisiologia. La sua non è una rivoluzione, ma di nuovo un esempio calzante della crescita della conoscenza medica, tra una rivoluzione e l'altra, attraverso quel progresso incrementale che la approfondisce e la consolida in attesa di nuovi imprevedibili sviluppi.

## 17. Robert Koch fonda la batteriologia medica

Nel 1870 il botanico Ferdinand Julius Cohn<sup>153</sup> pubblica la prima edizione del suo "Contributi alla biologia delle piante" <sup>154</sup>



che verrà ristampato nel 1875 come primo volume<sup>155</sup> dell'opera definitiva in due volumi.

https://play.google.com/books/reader?id=wBBufxtaoeUC

[155] Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Breslau, 1875.

https://play.google.com/books/reader?id=3Y\_PAAAAMAAJ

<sup>[153]</sup> Ferdinand Julius Cohn (Breslavia, 24 gennaio 1828 – Breslavia, 25 giugno 1898).

<sup>[154]</sup> Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Breslau, 1870.

Cosa ha a che fare un botanico con Robert Koch<sup>156</sup> è presto detto: in questo primo volume compaiono tre capitoli dedicati a "Untersuchungen über Bacterien"<sup>157</sup> - i batteri allora erano classificati come appartenenti al regno vegetale - con i quali Cohn inizia a mettere ordine in questo nuovo argomento.

Nel secondo volume dell'opera<sup>158</sup> a pagina 277 compare il contributo dal titolo "Die Aetiologie der Milzbrand- Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis"<sup>159</sup> da parte di "Dr. Koch, Medico distrettuale a Wollstein" e datata "Wollstein, Grossherzogthum Posen, 27. Mai 1876".

Inhalt des zweiten Bandes.
Heft, Seite,
Zelle und Zellkern. Bemerkungen zu Strasburger's Schrift; "Ueber Zellbildung und Zelltheilung." Von Dr. Leopold Auerbach I. 1
Anatomie der vegetativen Organe von Dionaea muscipula Ell. Von Dr. A. Fraustadt. (Mit Tafel I-III.)
- Ueber die Entwickelung und die systematische Stellung von Tulostoma Pers. Von Dr. J. Schröter
Beitrag zur Kenntniss der Chytridiaeeen. Von Dr. Leon Nowa- kowski. (Mit Tafel IV-VI.)
- Bemerkungen über Organisation einiger Schwärmzellen. Von Dr. Ferd. Cohn
Ueber die biologischen Verhältnisse des Thallus einiger Krusten- flechten. Von Dr. A. B. Frank. (Mit Tafel VII.) II. 123
Beitrag zur Kenntniss der Chytridiaceen. Von Dr. Leon Nowa- kowski. II. Polyphagus Euglenae, eine Chytridiacee mit
geschlechtlicher Fortpflanzung. (Mit Tafel VIII und IX.) II. 201
- Die Keimung der Sporen und die Entstehung der Fruchtkörper bei den Nidularieen. Von Dr. Eduard Eidam. (Mit Tafel X.). II. 221
-Untersuchungen über Bacterien. IV. Beiträge zur Biologie der Bacillen. Von Dr. Ferd. Cohn. (Mit Tafel XI.) II. 249
Untersuchungen über Bacterien. V. Die Aetiologie der Milzbrand- Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacil-
lus Anthracis. Von Dr. Koch, Kreisphysikus in Wollstein. (Mit Tafel XI.)

A 16 anni dalla lezione di Pasteur sui "corpuscoli organizzati che esistono nell'atmosfera"<sup>160</sup> Koch collega per primo con prove scientifiche una specie batterica ben definita ad una specifica malattia e la microbiologia [orientata all'industria alimentare] di Pasteur diventa microbiologia medica (o, se si preferisce, la moderna batteriologia).

Scrive tra le molte altre cose Koch:

[p. 279] "Storia evolutiva del Bacillus Anthracis. Secondo il sistema degli schizofiti del Prof. F. Cohn, i batteri dell'antrace appartengono al genere Bacillus e ricevono il nome speciale Bacillus Anthracis, che userò in

https://play.google.com/books/reader?id=INHInmMwPQwC

https://ia800204.us.archive.org/1/items/beitrgezurbiolog02berl/beitrgezurbiolog02berl.pdf

https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9761522s

<sup>[156]</sup> Heinrich Hermann Robert Koch (Clausthal-Zellerfeld, 11 dicembre 1843 - Baden-Baden, 27 maggio 1910).

<sup>[157] &</sup>quot;Studi sui batteri".

<sup>[158]</sup> Beiträge Biologie der Pflanzen. Zweiter Band. Breslau 1877.

<sup>[159] &</sup>quot;L'eziologia della malattia dell'antrace basata sulla storia dello sviluppo del Bacillus anthracis".

<sup>[160]</sup> Sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère, examen de la doctrine des générations spontanées: leçon professée à la Société clinique de Paris, le 19 mai 1861.

seguito invece del termine molto più completo batteri. Nel sangue e nei fluidi tissutali dell'animale vivente, i bacilli si moltiplicano estremamente rapidamente, nello stesso modo che si osserva in varie altre specie di batteri, cioè per allungamento e continua divisione trasversale ... Ho usato principalmente i topi come oggetto di inoculazione molto comodo e facile da ottenere..."<sup>161</sup>

[p. 280] "Ora, in parte per essere sempre provvisti di materiale fresco, ma in parte anche per controllare se dopo un certo numero di generazioni i bacilli non mutassero in altra forma, si inoculavano più volte di seguito dei topi, in modo che la successione fosse ininterrotta: il topo veniva sempre infettato con un estratto della milza di quelli che erano morti poco prima di antrace..."<sup>162</sup>

[p. 282] Descrive la camera umida impiegata per le colture: "Il contenuto d'acqua dell'aria nella camera umida deve essere regolato in modo tale che il liquido non fuoriesca dal coprioggetto e che il siero non si asciughi sul bordo del coprioggetto. Nel primo caso i bacilli vengono spazzati via da sotto il coprioggetto e sfuggono all'osservazione; nel secondo l'aria non perviene ai bacilli a causa dello strato superficiale secco del siero e ogni ulteriore sviluppo è impedito. Le preparazioni così preparate rimangono nell'incubatrice alla temperatura di 35-37° per 15-20 ore..."<sup>163</sup>

[p. 287] "In determinate condizioni (determinate temperature, liquido nutriente e accesso all'aria), le spore di Bacillus Anthracis si sviluppano immediatamente nei bacilli originariamente presenti nel sangue..." <sup>164</sup>

[p. 297] "Per quanto tempo le spore essiccate rimangono capaci di germinare non può essere stabilito con certezza al momento attuale; è probabile che questo periodo si estenderà su una serie più lunga di anni; almeno di recente ho effettuato inoculazioni con sangue di pecora, che si è asciugato quasi quattro anni fa, che invariabilmente ha portato all'antrace fatale..." <sup>165</sup>

Da questi brevi estratti dal lavoro, al quale necessariamente si rimanda per gli eventuali approfondimenti, è evidente la messa a punto di una metodologia sperimentale oramai moderna. Che è quella che porterà pochi anni dopo alla scoperta del bacillo della tubercolosi, che Koch riporta nel 1882 nel "Settimanale clinico di Berlino" nell'articolo "L'eziologia della tubercolosi"<sup>166</sup>.

[161] "Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis. Die Milzbrandbacterien gehören nach Prof. F. Cohn's System der Schizophyten zur Gattung Bacillus und sind mit dem speciellen Namen Bacillus Anthracis belegt, dessen ich mich im Folgenden statt des viel umfassenden Ausdrucks Bacterien bedienen werde. Im Blute und in den Gewebssäften des lebenden Thieres vermehren sich die Bacillen ausserordentlich schnell in derselben Weise, wie es bei verschiedenen andern Arten Baeterien beobachtet ist, nämlich durch Verlängerung und fortwährende Quertheilung ... Als sehr bequemes und leicht zu habendes Impfobjekt benutzte ich meistens Mäuse...".

[162] "Theils nun, um immer mit frischem Material versehen zu sein, theils aber auch um zu prüfen, ob nicht nach einer bestimmten Zahl von Generationen die Bacillen in eine andere Form übergehen, wurden mehrere Male Mäuse in aufeinanderfolgender Reihe geimpft, so dass ohne Unterbrechung die folgende Maus immer mit der Milzsubstanz der kurz vorher an Milzbrand gestorbenen inficirt wurde".

[163] "Der Wassergehalt der Luft in dem feuchten Raum muss so regulirt werden, dass die Flüssigkeit nicht unter dem Deckglase hervordringt und dass das Serum am Rande des Deckyzlases nicht eintrocknet. Im ersteren Falle werden die Bacillen unter dem Deckgläschen weggeschwemmt und entgehen der Beobachtung, im letzteren wird durch die trockne Randschicht des Serums die Luft von den Bacillen abgesperrt und jede weitere Entwickelung derselben damit verhindert. Die so zubereiteten Präparate bleiben 15—20 Stunden im Brütapparat bei einer Temperatur von 35—37°".

[164] "Die Sporen des Bacillus Anthracis entwickeln sich unter gewissen Bedingungen (bestimmte Temperatur, Nährflüssigkeit und Luftzutritt) wieder unmittelbarzuden ursprünglich im Blute vorkommenden Bacillen..."

[165] "Wie lange sich die getrockneten Sporen keimfähig halten, lässt sich zur Zeit nicht mit Bestimmtheit angeben; wahrscheinlich wird dieser Zeitraum eine längere Reihe von Jahren umfassen; wenigstens habe ich mit Schafblut, welches vor fast vier Jahren getrocknet ist, noch in letzter Zeit vielfach Impfungen ausgeführt, welehe ausnahmslos tödtlichen Milzbrand bewirkten...".

[166] Dr. R. Koch. *Die Ätiologie der Tuberkulose*. Berliner klinische Wochenschrift, 19 Jg., Montag del 10 April 1882, pp. 221-230.

https://hdl.handle.net/2027/mdp.39015020075001

\_

Lo sviluppo della scienza medica - Breve storia attraverso le evidenze documentali

Lie Berliner Klinische Wochenschrift erscheint jeden Mantag in der Stärke von wenigstens 14 Bogen gr. 4. Preis viertelijthrlich 6 Mark. Bestellungen nehmen alle Buchhandlungen und Post-Anstalten an.

## BERLINER

Einsendungen wolle man portofrei an die Reduction (W. Königgrätzerstrasse 125.) oder an die Verlagsbuchhandlung von August Hirschwald in Berlin (N.W. Unter den Linden 66.) adressiren.

## KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.

## Organ für practische Aerzte.

Mit Berücksichtigung der preussischen Medicinalverwaltung und Medicinalgesetzgebung nach amtlichen Mittheilungen.

Redacteur: Professor Dr. C. A. Ewald.

Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Montag, den 10. April 1882.

.№ 15.

Neunzehnter Jahrgang.

Inhalt: I. Koch: Die Actiologie der Tuberculose. — II. Müller: Ueber einen Fall von Wanderleber. — III. Küster: Ueber antiseptische Pulververbände (Schluss). — IV. Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften (Berliner medicinische Gesellschaft). — V. Feuilleton (Maximaldosentabelle der Pharmacopoea Germanica, ed. II — Tagesgeschichtliche Notizen). — VI. Amtliche Mittheilungen. — Inserate.

## I. Die Actiologie der Tuberculose.

(Nach einem in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März er. gehaltenen Vortrage.)

#### Von Dr. **Robert Koch,**

Regierungsrath im Kaiserl. Gesundheitsamt.

Die von Villemin gemachte Entdeckung, dass die Tuberculose auf Thiere übertragbar ist, hat bekanntlich vielfache Bestätigung, aber auch anscheinend wohlbegründeten Widerspruch
gefunden, so dass es bis vor wenigen Jahren unentschieden
bleiben musste, ob die Tuberculose eine Infectionskrankheit sei
oder nicht. Seitdem haben aber die zuerst von Gohnheim
und Salomonsen, später von Baumgarten ausgeführten
Impfungen in die vordere Augenkammer, ferner die Inhalationsversuche von Tappeiner und Anderen die Uebertragbarkeit
der Tuberculose gegen jeden Zweifel sicher gestellt und es muss
ihr in Zukunft ein Platz unter den Infectionskrankheiten angewiesen werden.

und die zum Zwecke der Isolirung und Züchtung des Tuberkel-Virus angestellten Versuche konnten bis jetzt nicht als gelungen angesehen werden, so dass Cohnheim in der soeben erschienenen neuesten Auflage seiner Vorlesungen über allgemeine Pathologie "den directen Nachweis des tuberculösen Virus als ein bis heute noch ungelöstes Problem" bezeichnen musste.

Bei meinen Untersuchungen über die Tuberculose habe ich mich anfangs auch der bekannten Methoden bedient, ohne damit eine Aufklärung über das Wesen der Krankheit zu erlangen. Aber durch einige gelegentliche Beobachtungen wurde ich dann veranlasst, diese Methoden zu verlassen und andere Wege einzuschlagen, die schliesslich auch zu positiven Resultaten führten.

Das Ziel der Untersuchung musste zunächst auf den Nachweis von irgend welchen, dem Körper fremdartigen, parasitischen Gebilden gerichtet sein, die möglicherweise als Krankheitsursache gedeutet werden konnten. Dieser Nachweis gelang auch in der That durch ein bestimmtes Färbungsverfahren, mit Hülfe dessen in allen tuberculös veränderten Organen characte-

Koch riesce a coltivare il bacillo tubercolare [p. 225]: "I bacilli tubercolari possono essere coltivati anche su altri substrati nutritivi se questi ultimi hanno proprietà simili a quelle del siero del sangue solidificato. Ad esempio, crescono su una gelatina preparata con agar-agar e che rimane solida alla temperatura di incubazione, a cui sono stati aggiunti infuso di carne e peptone. Ma su questo mezzo di coltura formano solo grumi informi, mai vegetazioni così caratteristiche come sul siero del sangue..." 167

Effettua inoltre una lunga serie di prove per riprodurre la malattia inoculando gli animali con colture del bacillo, questa è una delle tante riportate nel testo [p. 226] "4" tentativo. Un certo numero di animali (topi, ratti, ricci, un criceto, piccioni, rane), la cui suscettibilità alla tubercolosi non è ancora nota, è stata inoculata con coltura ottenuta dal polmone tubercolare di una scimmia e cresciuta al di fuori del corpo dell'animale per 113 giorni. 4 topi selvatici uccisi 53 giorni dopo l'inoculazione presentavano numerosi noduli tubercolari nella milza, nel fegato e nei polmoni, così come un criceto ucciso 53 giorni dopo l'inoculazione..." 168

[167] "Die Tuberkelbacillen lassen sich auch noch auf anderen Nährsubstraten kultiviren, wenn letztere ähnliche Eigenschaften wie das erstarrte Blutserum besitzen. So wachsen sie beiSpielsweise auf einer mit Agar-Agar bereiteten, bei Brutwärme hart bleibenden Gallerte, welche einen Zusatz von Fleischinfus und Pepton erhalten hat. Doch bilden sie auf diesem Nähr boden nur unförmliche kleine Brocken, niemals so characte ristische Vegetationen, wie auf dem Blutserum...".

[168] "4. Versuch. Eine Anzahl Thiere (Mäuse, Ratten, Igel, ein Hamster, Tauben, Frösche), über deren Empfänglichkeit

Le prove che porta sono incontrovertibili e la scoperta dell'eziologia della malattia del secolo, come era nel XIX secolo la tubersolosi, gli procurerà il premio Nobel per la Medicina nel 1905.

Quattro anni dopo è la volta del colera con il lavoro "Il colera nel suo punto di vista più recente"

Die

# Cholera

auf ihrem neneften Standpunkte.

Bon

Sanitätsrath Dr. R. Koch.

Berlin. Berlag von Martin Sampel. 1886.

"Il colera, una delle più terribili epidemie, che da sola negli anni 1816-1860 ha spazzato via 40 milioni di

für Tuberculose noch nichts bekannt ist, wurden mit Cultur geimpft, welche von tuberculöser Lunge eines Affen gewonnen und 113 Tage lang ausserhalb des Thierkörpers fortgezüchtet war. 4 Feldmäuse, welche 53 Tage nach der Impfung getödtet wurden, hatten zahlreiche Tuberkelknötchen in der Milz, Lebe und Lunge, ebenso verhielt sich ein gleichfalls 53 Tage nach der Impfung getödteter Hamster".

persone, è di nuovo alle nostre frontiere! Dal 1884 abita in Francia, Italia e Spagna, e se finora è apparso piuttosto mite nel suo attuale corso di devastazione, rispetto alle precedenti epidemie, ha comunque ucciso oltre 40.000 persone in Italia nell'anno 1884 e in Spagna nel successivo ha causato 100.000 vittime..." così inizia il lavoro dal titolo "Il colera nel suo punto di vista più recente" che Koch pubblica nel 1886.

## A p. 15 Koch scrive:

"Per acquisire questa conoscenza della storia naturale del bacillo del colera e degli altri batteri patogeni, è recentemente emersa una scienza (batteriologia) completamente nuova, che si occupa di coltivare e studiare queste piantine della specie più bassa"<sup>171</sup>: quindi non rivendica la scoperta del vibrione del colera, che qualche fonte erroneamente gli attribuisce, ma rinvia i lettori alla sua capacità di "batteriologo" - o meglio, come oggi lo consideriamo, di fondatore della batteriologia - di investigare in modo scientifico e metodologicamente ineccepibile il tema.

In effetti il vibrione era stato individuato come possibile responsabile del colera da Filippo Pacini <sup>172</sup> in una memoria "Letta alla Società Medico-Fisica di Firenze nella seduta del 10 Dicembre 1854"<sup>173</sup>.

Aveva scritto Pacini a proposito dei risultati delle autopsie da lui effettuate su pazienti deceduti a causa del colera [p. 11]:

"Finalmente noterò che nel fluido intestinale trovai ancora una..." [segue a p.12]

### **— 12 —**

grandissima quantità di vibrioni; i quali, attesa la loro estrema tenuità, possono facilmente passare inosservati, quando siano dispersi in una certa quantità di fluido. Questi vibrioni avevano una lunghezza di 0,0020 a 40<sup>mm</sup>, ed un diametro di 0,0005 a 7<sup>mm</sup>; mentre avevano qualche simiglianza al Bacterium termo di Dujardin (1).

Sebbene nei primi tre casi di cholera non facessi molta attenzione a questi vibrioni, giacchè è molto frequente il trovarne di diverse specie nei fluidi animali escrementizii, principalmente presso le aperture naturali del corpo, pure nel quarto caso rimasi veramente sorpreso, per la immensa quantità che ne trovai, invischiati principalmente nei flocchi di mucco con molte cellule epiteliali distaccate. Disgregando un poco, sotto il microscopio, queste agglomerazioni di cellule e di mucco, si vedevano sortire miriadi di vibrioni, i quali spargendosi nel fluido ambiente, ben presto perdevansi di vista fra le altre particelle natanti.

E continuava, a proposito delle alterazioni rilevate a livello della mucosa intestinale [p. 25]:

"... ho finalmente dovuto riconoscere che lesioni ... come quelle, non possono essere prodotte se non che da

[169] "Die Cholera, eine der schrecklichsten Seuchen, welche allein in den Jahren von 1816-1860 an 40 Millionen Menschen hinweggerafft hat, steht wiederum an unseren Grenzen! Seit 1884 haust sie in Frankreich, Italien und Spanien, und wenn sie auch, früheren Epidemieen gegen über, auf ihrem jeßigen Verheerungsgange bisher ziemlich milde aufgetreten ist, so hat sie doch im Jahre 1884 in Italien über 40,000 Menschen getödtet, und im nächsten in Spanien an 100,000 Opfer gefordert".

[170] Die Cholera auf ihrem neuesten Standpunkte. Berlin, 1886.

https://play.google.com/books/reader?id=KIV4WVbXJFEC

[171] "Zur Erwerbung dieser Kenntnisse von der Naturgeschichte des Cholerapilzes sowie der anderen krankheitserregenden Bacterien ist in jüngster Zeit eine ganz neue Wissenschaft (die Bacteriologie) entstanden, welche sich damit beschästigt, diese Pslänzchen niedrigster Art zu cultiviren und zu studiren".

[172] Filippo Pacini (Pistoia, 25 maggio 1812 – Firenze, 9 luglio 1883).

[173] Osservazioni microscopiche e deduzioni patologiche sul Cholera asiatico. Firenze, 1854.

https://play.google.com/books/reader?id=F9s\_AAAAcAAJ

un qualche essere organizzato... per quanto abbiamo accuratamente e minutamente ricercato, non abbiamo incontrato altro, da potersi reputare capace di produrre il distacco dell'epitelio e le altre alterazioni, se non che dei milioni di vibrioni che trovavansi nell'intestino...".

Il metodo introdotto da Koch per dimostrare l'eziologia batterica delle malattie è basato su quattro postulati:

- il microrganismo deve essere trovato in abbondanza in tutti gli organismi affetti dalla malattia ma non dovrebbe essere trovato negli organismi sani;
- il microrganismo deve essere isolato da un organismo malato e coltivato in coltura pura;
- il microrganismo coltivato dovrebbe causare la malattia se introdotto in un organismo sano;
- il microrganismo deve essere reisolato dall'ospite sperimentale malato inoculato e identificato come identico all'agente eziologico specifico originario.

I postulati di Koch, più le tecniche da lui messe a punto, forniscono tra la fine del 1800 e i primi anni del 1900 un impulso esplosivo alla batteriologia con risultati clamorosi dal punto di vita diagnostico, perché si chiarisce finalmente l'eziologia di un numero elevato di malattie (causate da batteri) che dalla notte dei tempi perseguitano l'uomo, che ora attendono dalla scienza medica i risultati necessari per avere anche la ricaduta sul piano terapeutico.

#### 18. Felix Wesener e l'analisi chimica per la diagnosi della malattie interne

Nel 1890 Felix Wesener<sup>174</sup> pubblica - come volume XV della "Raccolta di brevi manuali di medicina" - il suo "Manuale di metodi di indagine chimica per la diagnostica delle malattie interne" <sup>175</sup>.

WREDENS SAMMLUNG

KURZER

DER

MEDIZINISCHER LEHRBÜCHER.

BAND XV.

INNERER KRANKHEITEN.

LEHRBUCH

CHEMISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN

ZUR DIAGNOSTIK

INNERER KRANKHEITEN.

VON

Dr. FELIX WESENER, Privatdocenten der klinischen Modicin und I. Assi zu Freiburg i. B.

MET 28 ARRILDUNGEN IN HOLZSCHNITT.

BERLIN,

VERLAG VON FRIEDRICH WREDEN.

1890.

ZUR DIAGNOSTIK

CHEMISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN

LEHRBUCH

VON

DR. FELIX WESENER,

Privatdocenten der klinischen Medicin und I. Assistenzarzte an der Poliklinik zu Freiburg i. B.

MIT 28 ABBILDUNGEN IN HOLZSCHNITT.

BERLIN.

VERLAG VON FRIEDRICH WREDEN.

1890.

Il testo include i capitoli dedicati ai metodi di indagine (Untersuchung) del sangue (des Blutes), dei fluidi ottenuti mediante puntura (der Punctionsflüsigkeithen), dell'urina (des Harns), della saliva (des Speichels), del contenuto dello stomaco (des Mageninhaltes), delle feci (der Faeces), di muco nasale, liquido lacrimale e secrezioni del condotto uditivo esterno (des Nasenschleims, der Thränenflüssigkeit, des äusseren Gehörganges), dello sperma (des Sperma) e dei secreti vaginale e dell'utero (des Vaginal und Uterussecretes), del latte (der Milch), del sudore (des Schweisses).

Dopo avere precisato a p. 12 che "Il pigmento sanguigno, l'emoglobina, è legato nel sangue solo allo stroma dei globuli rossi, ma non è presente né nel plasma né nei globuli bianchi"176 Wesener ne riporta la composizione percentuale in elementi chimici e i valori di concentrazione media nell'uomo (14,75 g/100 mL) e nella donna (13,57 g/100 mL).

<sup>[174]</sup> Felix Philipp Johann Franz Maria Wesener (Spandau 23 luglio 1855, Aquisgrana 5 aprile 1930).

<sup>[175]</sup> Lehrbuch der chemischen Untersuchungsmethoden zur Diagnostik innerer Krankheiten. Berlin, 1890. https://play.google.com/books/reader?id=kPkOAQAAMAAJ

<sup>[176] &</sup>quot;Der Blutfarbstoff, Haemoglobin, ist im Blute nur an das Stroma der rothen Blutkörperchen gebunden, dagegen weder im Plasma noch in den weissen Blutkörperchen vorhanden".

## Quantitativer Nachweis des Haemoglobins.

Der Blutfarbstoff, Haemoglobin, ist im Blute nur an das Stroma der rothen Blutkörperchen gebunden, dagegen weder im Plasma noch in den weissen Blutkörperchen vorhanden. Er besteht aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Eisen, Schwefel und Sauerstoff in noch nicht ganz genau bekannter Zusammensetzung.

Seine procentische Zusammensetzung ist (bei verschiedenen Thierklassen) (nach Vierordt):

```
C . . . . . 53,85—54,15 %

H . . . . . 7,18— 7,32 ,,

O . . . . . 21,24—21,84 ,,

N . . . . . 16,17—16,33 ,,

S . . . . . 8,39— 8,83 ,,

Fe . . . . 0,42— 0,43 ,,
```

Die empirische Formel ist noch nicht sicher bekannt, jedenfalls sehr hoch. Preyer giebt an  $C_{600}$   $H_{960}$   $N_{154}$  Fe  $S_3$   $O_{179}$ , Zinoffski hingegen  $C_{712}$   $H_{1130}$   $N_{214}$   $S_2$  Fe  $O_{245}$ . Nach letzterer beim Hundeblut ermittelten Formel würden die Procentzahlen ungefähr betragen C 51,1%, H 6,8%, O 23,5%, O 17,9%, O 0,38%, O 6, Fe O 33%.

Im Blute des gesunden Menschen ist er in der Menge von 14,75 g beim Manne, 13,57 g beim Weibe auf 100 ccm Blut vorhanden (Jac. Otto). Auf 1000 spec. Gewicht berechnet entspricht die Menge 13,77 resp. 12,59 %.

Alla pagina seguente Wesener riporta anche la concentrazione dell'emoglobina nel neonato (*Neugeborene*) e per fasce di età, con un approccio moderno.

```
Prüfung der normalen chemischen Blutbestandtheile., 13
```

Setzt man die Haemoglobinmenge des Erwachsenen (nach Stierlin) = 100, so ergiebt sich (nach Leichtenstern):

Nel libro inizia a comparire (immagine alla pagina seguente) strumentazione per le analisi di laboratorio, anche se molto semplice, come l'*Hématoscope d'Hénocque* per la misura della concentrazione dell'emoglobina nel sangue, il cui manuale tecnico tra le altre cose riporta<sup>177</sup>:

"L'ematoscopio è essenzialmente costituito da due vetrini di larghezza diversa. Sono sovrapposti in modo che, tenuti a contatto ad una delle loro estremità, si allontanino, all'altra estremità, di una distanza di 30

Lo sviluppo della scienza medica - Breve storia attraverso le evidenze documentali

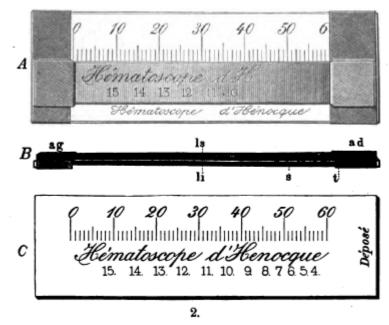
<sup>[177]</sup> NOTICE SUR L'HÉMATOSCOPE D'HÉNOCQUE. INDICATIONS TECHNIQUES DE SES APPLICATIONS. Spectroscopie, Diaphanométrie et Photographie du sang, du lait, etc., etc. PARIS G. MASSON, ÉDITEUR LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE. 120, Boulevard Saint-Germain, en face de l'Ecole de Médecine. 1886.

https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5809387p/

millesimi di millimetro, limitando così uno spazio prismatico capillare... Quando viene introdotto tra le due lame depositando alcune gocce sul bordo inferiore, il sangue penetra per capillarità e si estende in uno strato di spessore via via progressivo, in modo che la colorazione, da zero a 60, diventi rossastra, rossa, carminio e via via più intensa andando verso 60... Questa [la lettura] viene fatta sovrapponendo l'ematoscopio a una lastra bianca smaltata che funge da scala... la parte sottile e leggermente colorata del sangue lascia leggere le lettere e le cifre, ma entrambe scompaiono nella parte spessa e più colorata; è ovvio che più lettere e cifre verranno lette meno il sangue sarà carico di sostanze coloranti o di ossiemoglobina; ad esempio con sangue anemico si leggerà:

Nelle lettere: Hématoscope d'Hén... In numeri: 14, 13, 12, 11,10 9, 8. E in millimetri distingueremo da 0 a 47. Mentre con sangue ben ossigenato e normale si leggerà:

Nelle lettere fino a Hemat... In numeri, 15, 14. In millimetri fino a 17"178.



Haematoskop von Hénocque (nach Weiss).

Natürliche Grösse,

A Ansicht von vorne, mit Blut gefüllt, auf der Emailplatte C aufliegend. B Querschnitt des Instruments. C Emailplatte.

Tra le moltissime tecniche analitiche descritte vi sono inoltre, ad esempio nel caso dell'esame delle urine,

En lettres jusqu'à Hémat... En chiffres, 15, 14. En millimètres jusqu'à 17".

<sup>[178] &</sup>quot;L'hématoscope est essentiellement constitué par deux lames de verre de largeur inégale. Elles sont superposées de façon à ce que, maintenues en contact à l'une de leurs extrémités, elles s'écartent, à l'autre extrémité, d'une distance de 30 millièmes de millimètres, limitant ainsi un espace prismatique capillaire... Lorsqu'on introduit du sang entre les deux lames en en déposant quelques gouttes sur la tranche inférieure, ce liquide pénètre par capillarité et s'étend en couche d'une épaisseur graduellement progressive, de sorte que la coloration, nulle à 0, devient rougeâtre, rouge, carminée et de plus en plus intense vers 60... Celle-ci se fait par la superposition de l'hématoscope sur une plaque d'émail blanc qui sert d'échelle... la partie peu épaisse et peu colorée du sang laisse lire les lettres et les chiffres, mais les uns et les autres disparaissent dans la partie épaisse et plus colorée; il est évident qu'on lira d'autant plus de lettres et de chiffres que le sang sera moins chargé de matière colorante ou oxyhémoglobine; par exemple avec du sang d'anémique on lira:

En lettres : Hématoseope d'Hén... En chiffres : 14, 13, 12, 11,10 9, 8. Et en millimètres on distinguera de 0 à 47. Tandis qu'avec du sang bien oxygéné et normal on lira:

l'esame del peso specifico delle urine<sup>179</sup>, la determinazione della concentrazione dell'urea (Harnstoff)<sup>180</sup>,

### a) Harnstoff. CH, N, O.

Chemisches Verhalten. Der Harnstoff, Urea, von der chemischen Zusammensetzung CO  $\leq \frac{NH_2}{NH_2}$  bildet den Hauptbestandtheil der festen Bestandtheile des Harns, da er über die Hälfte derselben ausmacht.

Die tägliche Ausscheidungsmenge desselben schwankt zwischen 25 und 40 g, im Mittel etwa 30-35 g = 2,5-3,2 % (Neubauer).

la determinazione della concentrazione delle proteine "Quantitative Bestimmung des Albumens (Albumin und Globulin) im Harn" e del glucosio "Traubenzucker  $C_6H_{12}O_6$ ". Interessante infine tra gli altri risultati presentati il fatto che fosse già riconosciuto che nel sedimento delle urine "La cistina si presenta come un sedimento patologico nella cistinuria" con riferimento alla malattia metabolica che causa la presenza nel sedimento di cristalli di cistina, un dato che anche oggi viene verificato sistematicamente durante l'esame delle urine.

Abbiamo visto come l'intuizione dei "seminaria" di Fracastoro<sup>183</sup>, pur in forma embrionale, fosse notevole, ma come detto troppo in anticipo: per avere il quadro attuale delle catene di trasmissione della malattie infettive fu necessario attendere prima la nascita della microbiologia nella seconda metà del XIX secolo e poi i suoi successivi sviluppi del XX secolo. L'applicazione della chimica alla medicina aveva avuto un analogo, ma ancor più grossolano, eccessivo anticipo sui tempi da parte della "iatrochimica" che come ricordato da W. L. Brown<sup>184</sup> aveva rappresentato un paradossale "... example of the unwisdom of premature attempts to state medicine in terms of chemistry or physics..." <sup>185</sup>.

Il lavoro di Wesener arriva invece a tempi maturi, quando stanno per arrivare, grazie a generazioni di chimici, gli straordinari avanzamenti della chimica del 1900 che consentiranno di avere, come sottoprodotto della moderna biochimica, una serie di indagini di laboratorio delle quali oggi nessun medico può fare a meno nel corso del processo diagnostico.

<sup>[179] &</sup>quot;Prüfung des specifischen Gewichts des Harns", p. 55.

<sup>[180] &</sup>quot;Urea.  $CH_4N_2O$ . Caratteristiche chimiche. L'urea, con la composizione chimica CO... costituisce il componente principale dei componenti solidi dell'urina, poiché ne rappresenta più della metà. La quantità giornaliera escreta varia tra 25 e 40 g, in media circa 30-35 g = 2,5-3,2% (Neubauer)", p. 59.

<sup>[181] &</sup>quot;Determinazione quantitativa delle proteine (albumina e globulina) nelle urine", p. 100.

<sup>[182] &</sup>quot;Cystin kommt als pathologisches Sediment bei Cystinurie", p. 153.

<sup>[183]</sup> Vedi: 4. Girolamo Fracastoro tra contagi e seminaria.

<sup>[184]</sup> Brown WL. *The History of the Introduction of Biochemistry into Medicine* [Abridged]. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1932;25(7):1046-1054. doi:10.1177/003591573202500760

https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/003591573202500760

<sup>[185] ...</sup> esempio della mancanza di saggezza dei tentativi prematuri di esprimere la medicina in termini di chimica o fisica.....

## 19. Alexander Fleming scopre la penicillina

Il 10 maggio del 1929 il British Journal of Experimental Pathology riceve dallo scozzese Alexander Fleming, F.R.C.S. 186, allora in attività presso i laboratori del dipartimento vaccinazioni del St. Mary's Hospital di Londra, questo lavoro 187.

226

# ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR USE IN THE ISOLATION OF B. INFLUENZÆ.

## ALEXANDER FLEMING, F.R.C.S.

From the Laboratories of the Inoculation Department, St Mary's Hospital, London.

Received for publication May 10th, 1929.

While working with staphylococcus variants a number of culture-plates were set aside on the laboratory bench and examined from time to time. In the examinations these plates were necessarily exposed to the air and they became contaminated with various micro-organisms. It was noticed that around a large colony of a contaminating mould the staphylococcus colonies became transparent and were obviously undergoing lysis (see Fig. 1).

Subcultures of this mould were made and experiments conducted with a view to ascertaining something of the properties of the bacteriolytic substance which had evidently been formed in the mould culture and which had diffused into the surrounding medium. It was found that broth in which the mould had been grown at room temperature for one or two weeks had acquired marked inhibitory, bactericidal and bacteriolytic properties to many of the more common pathogenic bacteria.

<sup>[186]</sup> F.R.C.S. sta per Fellow of the Royal College of Surgeons, cioè tecnicamente "iscritto all'Ordine dei Medici e Chirughi del Regno Unito".

https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander Fleming

<sup>[187] &</sup>quot;Durante il lavoro con le varianti di stafilococco, un certo numero di piastre di coltura sono state messe da parte sul banco del laboratorio ed esaminate di volta in volta. Negli esami queste piastre sono state necessariamente esposte all'aria e sono state contaminate da vari microrganismi. Si è notato che attorno ad una grande colonia di una muffa contaminante le colonie di stafilococco diventavano trasparenti ed erano ovviamente in fase di lisi (vedi Fig. 1).

Furono effettuate sottocolture di questa muffa e condotti esperimenti allo scopo di accertare qualcosa delle proprietà della sostanza batteriolitica che evidentemente si era formata nella coltura della muffa e che si era diffusa nell'ambiente circostante. Si è scoperto che il brodo in cui la muffa era stata coltivata a temperatura ambiente per una o due settimane aveva acquisito marcate proprietà inibitorie, battericide e batteriolitiche nei confronti di molti dei più comuni batteri patogeni".

Br. J. exp. Path. (1929) X, 3

Dopo avere introdotto il tema" 188 Flemig continua a p. 4:

"In the rest of this article allusion will constantly be made to experiments with filtrates of a broth culture of this mould, so for convenience and to avoid the repetition of the rather cumbersome phrase "Mould broth filtrate," the name "penicillin" will be used. This will denote the filtrate of a broth culture of the particular penicillium with which we are concerned" 189.

BRITISH JOURNAL OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY, Vol. X, No. 3.

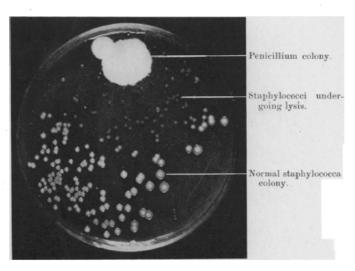
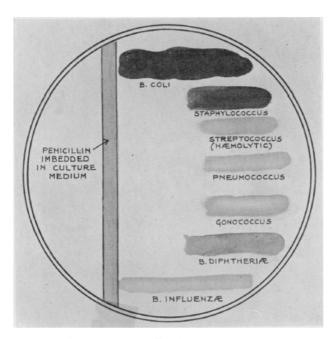


Fig. 1.—Photograph of a culture-plate showing the dissolution of staphylococcal colonies in the neighbourhood of a penicillium colony.



F1g. 2.

<sup>[188]</sup> La copia scansionata del lavoro originale di Fleming è disponibile sulla National Library of Medicine all'interno dell'archvio completo del British Journal of Experimental Pathology. Vols. 1 to 70; 1920 to 1989.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/457/#brjexppathol

Dal 1990 e dal Vol. 71 la rivista ha cambiato nome ed è diventatata International Journal of Experimental Pathology. [189] "Nel resto di questo articolo si alluderà costantemente a sperimentazioni con filtrati di un brodo di coltura di questa muffa, quindi per comodità e per evitare la ripetizione della frase un po' ingombrante "filtrato di brodo di muffa", si userà il nome "penicillina". Questo indicherà il filtrato di un brodo di coltura del particolare penicillium di cui ci occupiamo".

La Fig. 1 è citata all'inizio del lavoro, mentre la Fig. 2 mostra il grado di inibizione ottenuto con vari microbi testati successivamente 190 che Fleming commenta a p. 231:

"È sui cocchi piogeni e sui bacilli del gruppo difterico che l'azione è più manifesta. Gli stafilococchi sono molto sensibili e l'effetto inibitorio è praticamente lo stesso su tutti i ceppi, qualunque sia il colore o il tipo di stafilococco. Anche Streptococcus pyogenes è molto sensibile ... Gli pneumococchi altrettanto sensibili quanto lo Streptococcus pyogenes" 191.

Per le caratteristiche farmacologiche - in relazione al suo possibile utilizzo al di la dell'impiego per selezionare i germi all'interno di una coltura in laboratorio - Fleming riporta:

[pp. 235-236] "La penicillina, per quanto riguarda le infezioni da microbi sensibili, sembra avere alcuni vantaggi rispetto ai ben noti antisettici chimici ... è ... un agente inibitorio più potente dell'acido carbolico e può essere applicato non diluito su una superficie infetta ... La penicillina non è tossica per gli animali in dosi enormi e non è irritante... si suggerisce che possa essere un efficace antisettico per applicazione o iniezione in aree infette da microbi sensibili alla penicillina" 193.

Fleming è focalizzato sul possibile impiego locale della penicillina e per questo la sua scoperta non ha un successo immediato, tanto che sette anni dopo, nella nota che riporta il successo del secondo Congresso Internazionale di Microbiologia, pubblicata sul BMJ, la penicillina non viene neppure citata<sup>194</sup>.

Gli eventi che hanno portato l'ingresso della medicina nell'era degli antibiotici sono stati ampiamente descritti (vedasi ad esempio Hare<sup>195</sup>), ma quella che mi sembra essere la fonte più interessante è Chain, che nel 1945 ha condiviso con Florey e con Fleming il Premio Nobel per la Fisiologia o Medicina, e che in una memoria del 1972<sup>196</sup> riporta che il tutto era partito dai suoi interessi e dalla precedente scoperta da parte di Fleming del lisozima:

"Quando Florey e io discutemmo per la prima volta del possibile futuro programma di ricerca della sezione biochimica del suo dipartimento che avrei dovuto organizzare, attirò la mia attenzione su un fenomeno litico molto sorprendente a cui lui stesso si era interessato per alcuni anni (Goldsworth e Florey, 1930). Nel 1924, Alexander Fleming, che lavorava al St Mary's Hospital di Londra, aveva osservato che lacrime, secrezioni nasali e albume d'uovo contenevano una sostanza in grado di sciogliere dense sospensioni di un batterio saprofita che aveva isolato dall'aria. Il batterio è stato definito da Fleming Micrococcus lysodeicticus. La sostanza litica attiva aveva evidenti proprietà enzimatiche, ma il substrato su cui agiva nella cellula batterica non era noto, e Florey mi suggerì che sarebbe stato interessante tentare di isolare e caratterizzare questo substrato, se davvero il lisozima fosse un enzima ... Lo studio del modo di azione biochimico di un potente agente batteriolitico, quale ovviamente era il lisozima, era un problema esattamente

<sup>[190] &</sup>quot;Fig. 2 shows the degree of inhibition obtained with various microbes tested..." [p. 227].

<sup>[191] &</sup>quot;It is on the pyogenic cocci and on bacilli of the diphtheria group that the action is most manifest. Staphylococci are very sensitive, and the inhibitory effect is practically the same on all strains, whatever the colour or type of the staphylococcus. Streptococcus pyogenes is also very sensitive ... Pneumococci are equally sensitive with Streptococcus pyogenes".

<sup>[192]</sup> Vedere Lister.

<sup>[193] &</sup>quot;Penicillin, in regard to infections with sensitive microbes, appears to have some advantages over the well-known chemical antiseptics ... it is ... a more powerful inhibitory agent than is carbolic acid and it can be applied to an infected surface undiluted ... Penicillin is non-toxic to animals in enormous doses and is non-irritant ... it is suggested that it may be an efficient antiseptic for application to, or injection into, areas infected with penicillin-sensitive microbes".

<sup>[194]</sup> INTERNATIONAL CONGRESS OF MICROBIOLOGY: A SUCCESSFUL LONDON MEETING. Br Med J. 1936 Aug 8;2(3944):307–10. PMCID: PMC2457049.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2457049/

<sup>[195]</sup> Hare R. *New light on the history of penicillin*. Med Hist. 1982 Jan;26(1):1-24. doi: 10.1017/s0025727300040758. PMID: 7047933; PMCID: PMC1139110.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1139110/

<sup>[196]</sup> Chain E. *Thirty years of penicillin therapy*. J R Coll Physicians Lond. 1972 Jan;6(2):103-31. PMID: 4551373; PMCID: PMC5366029.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366029/

rappresentativo del genere che ha sempre attratto il mio particolare interesse ... Raccolsi circa 200 referenze sulle inibizioni della crescita causate dall'azione reciproca di batteri, streptomiceti, funghi e lieviti. Era evidente che in molti casi l'inibizione della crescita era causata da specifici metaboliti prodotti dai vari microrganismi. Tuttavia, non si sapeva quasi nulla sulla natura chimica o biologica delle sostanze inibitorie, e sembrava un campo di esplorazione interessante e gratificante." 197.

### Così continua Chain:

"Uno dei fenomeni più impressionanti e meglio descritti di antagonismo batterico che avevo trovato in letteratura era stato descritto nel 1928 dallo stesso batteriologo che aveva scoperto il lisozima circa sette anni prima, Alexander Fleming. Aveva dimostrato che una muffa, una specie di penicillium che si era depositata su una delle sue piastre di Petri, successivamente identificata come Penicillium notatum, aveva proprietà di inibizione della crescita contro un certo numero di batteri patogeni. Mi ero imbattuto in questo documento all'inizio del 1938 e leggendolo mi sono subito interessato. Il motivo era che, secondo la descrizione di Fleming, la muffa aveva forti proprietà batteriolitiche contro lo stafilococco ... Ho iniziato a lavorare sulla penicillina nel 1938, molto prima dello scoppio della guerra. L'affermazione più volte ripetuta che il lavoro sia stato avviato come contributo allo sforzo bellico, per trovare un agente chemioterapico adatto alla cura delle ferite di guerra infette, non ha alcun fondamento. L'unico motivo che mi ha motivato è stato l'interesse scientifico ... Mi sono concentrato sull'isolamento e la caratterizzazione del principio attivo antibatterico. I miei primi esperimenti dimostrarono che la penicillina non era una proteina, ma una sostanza a basso peso molecolare che si diffondeva facilmente attraverso le membrane di cellophane. All'inizio ero deluso dalla scoperta, perché la mia bella ipotesi di lavoro [nota: che la penicillina fosse un enzima, come il lisozima] si era dissolta nel nulla, tuttavia il fatto dell'instabilità della penicillina rimaneva e diventava ancora più sconcertante, poiché non poteva essere spiegato sulla base dell'essere un proteina"198.

Ma le ricerche di Chain continuano e, dopo avere isolato un piccola quantità di penicillina, scrive: "... effettuammo, con l'aiuto del nostro collega, il dottor A. D. Gardner, allora lettore di batteriologia, e la sua collaboratrice, la defunta signorina Orr-Ewing, che erano più esperti di chiunque altro nella

[197] "When Florey and I first discussed the future possible research programme of the biochemical section in his department which I was to organise, he drew my attention to a very striking lytic phenomenon in which he himself had been interested for some years (Goldsworth and Florey, 1930). In 1924, Alexander Fleming, working at St Mary's Hospital, London, had made the observation that tears, nasal secretion and egg-white contained a substance capable of dissolving thick suspensions of a saprophytic bacterium which he had isolated from the air. The bacterium was termed by Fleming Micrococcus lysodeicticus. The active lytic substance had obvious enzymic properties, but the substrate on which it acted in the bacterial cell was not known, and Florey suggested to me that it would be interesting to attempt to isolate and characterise this substrate, if indeed lysozyme was an enzyme ... The study of the biochemical mode of action of a powerful bacteriolytic agent, as lysozyme obviously was, was a problem exactly representative of the kind that has always attracted my particular interest ... I collected about 200 references on growth inhibitions caused by the action of bacteria, streptomycetes, fungi and yeast on one another. It was evident that in many cases the growth inhibition was caused by specific metabolites produced by the various micro-organisms. However, next to nothing was known about the chemical or biological nature of the inhibitory substances, and it seemed an interesting and rewarding field of exploration".

[198] "One of the most impressive and best described phenomena of bacterial antagonism that I found in the literature was described in 1928 by the same bacteriologist who had discovered lysozyme some seven years earlier, Alexander Fleming. He had shown that a mould, a penicillium species which had settled on one of his Petri dishes, later identified as Penicillium notatum, had growth-inhibiting properties against a number of pathogenic bacteria. I had come across this paper early in 1938 and on reading it I immediately became interested. The reason was that, according to Fleming's description, the mould had strong bacteriolytic properties against the staphylococcus ... I started to work on penicillin in 1938, long before the outbreak of the war. The frequently repeated statement that the work was started as a contribution to the war effort, to find a chemotherapeutic agent suitable for the treatment of infected war wounds, has no basis. The only reason that motivated me was scientific interest ... I concentrated on the isolation and characterisation of the active anti-bacterial principle. My first experiments showed that penicillin was not a protein, but a low molecular substance that diffused readily through cellophane membranes. I was, at first, disappointed with the finding, for my beautiful working hypothesis dissolved into thin air, yet the fact of the instability of penicillin remained and became even more puzzling, as it could not be explained on the basis of being a protein".

manipolazione di organismi patogeni, un esperimento terapeutico su piccola scala con otto topi infettati da un ceppo virulento di Streptococcus haemolyticus. Quattro di questi furono trattati con ripetute iniezioni di penicillina; quattro servivano da controlli. Dopo 24 ore i quattro controlli erano morti, i quattro trattati sopravvivevano, un risultato netto. Questo esperimento era, in sostanza, la dimostrazione dell'effetto chemioterapico della penicillina ... I risultati dei nostri esperimenti chemioterapici con la penicillina sugli animali e sull'uomo dimostrarono chiaramente la sua straordinaria efficacia come agente sistemico chemioterapico contro le infezioni batteriche. Tuttavia, la sostanza così come l'avevamo prodotta in laboratorio non era un farmaco, ma una curiosità da laboratorio; semplicemente non era disponibile in quantità ragionevoli con i nostri metodi di produzione. Per convertire questa curiosità di laboratorio in un farmaco utile ed economico è stato necessario il lavoro di molte centinaia di scienziati e tecnologi per un periodo di molti anni, lavoro svolto principalmente nei laboratori di ricerca industriale e in alcuni centri di ricerca governativi, principalmente negli Stati Uniti" 199.

La rivoluzione terapeutica seguita alla scoperta di Fleming era stata preceduta dalla scoperta da parte di Paul Ehrlich nel 1909 del salvarsan, sostituito nel 1912 dal neo-salvarsan, meno tossico, che aveva aperto l'era della chemioterapia antimicrobica e dalla "scoperta dell'attività antibatterica del prontosil" riconosciuta con il Nobel del 1939 assegnato a Gerhard Domagk, e verrà seguita dal Nobel del 1952 assegnato a Selman Abraham Waksman "per la scoperta della streptomicina, il primo antibiotico efficace contro la tubercolosi".

Sulla base, imprescindibile, dell'igiene e del miglioramento delle condizioni di nutrizione, lo sviluppo della terapia antibiotica si è andato sommando all'efficacia delle vaccinazioni per contribuire all'aumento della aspettativa di vita, migliorandone in modo determinante la qualità.

<sup>[199] &</sup>quot;... we carried out, with the help of our colleague, Dr A. D. Gardner, then Reader in Bacteriology, and his collaborator, the late Miss Orr-Ewing, who were more experienced in the handling of pathogenic organisms than any of us, a small-scale therapeutic experiment with eight mice infected with a virulent strain of Streptococcus haemolyticus. Four of these were treated by repeated injections of penicillin; four served as controls. After 24 hours the four controls were dead, the four treated survived, a clear-cut result. This experiment was, in essence, the demonstration of the chemothera- peutic effect of penicillin ... The results of our chemotherapeutic experiments with penicillin on animals and man demonstrated clearly its extraordinary efficacy as a chemotherapeutic systemic agent against bacterial infections. However, the substance as we produced it in the laboratory was no drug, but a laboratory curiosity; it was just not accessible in reasonable amounts with our methods of production. To convert this laboratory curiosity into a useful cheap drug necessitated the work of many hundreds of scientists and technologists over a period of many years, work mostly carried out in industrial research laboratories and a few government research stations, mainly in the United States".

Il 25 aprile del 1953 sulla rivista Nature compare un lavoro di una paginetta nella quale James Watson<sup>200</sup>, un zoologo prestato alla genetica e biologia molecolare, e Francis Crick<sup>201</sup>, un fisico migrato alla ricerca in campo biologico, propongono una struttura del DNA di "considerable biological interest" 202: l'espressione di basso profilo utilizzata non deve tratte in inganno, perché i due hanno trovato la struttura chimica del codice che, sotto forma di molecole, contiene e trasmette di generazione in generazione l'informazione necessaria per realizzare sul pianeta Terra un essere vivente.

#### April 25, 1953 No. 4356

## NATURE

737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. Discovery II for their part in making the observations.

- Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., Phil. Mag., 40, 149 (1920).
- Longuet-Higgins, M. S., Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp., 5, 285 (1949).
   Von Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor., 11 (3) (1950).
- Ekman, V. W., Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm), 2 (11) (1905).

## MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

## A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). structure has novel features which are of considerable biological interest.

is a residue on each chain every 3.4 A. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 A. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 A. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position

Questo il contenuto:

## "STRUTTURA MOLECOLARE DEGLI **ACIDI NUCLEICI**

Una struttura per l'acido desossiribonucleico

Desideriamo suggerire una struttura per il sale dell'acido desossiribonucleico (D.N.A.). Questa struttura ha nuove caratteristiche che sono di notevole interesse biologico.

Una struttura per l'acido nucleico è già stata proposta da Pauling e Corey<sup>1</sup>. Essi ci hanno gentilmente messo a disposizione il loro manoscritto prima della pubblicazione. Il loro modello è costituito da tre catene intrecciate, con i fosfati vicino all'asse della fibra e le basi all'esterno. A nostro avviso, questa struttura è insoddisfacente per due ragioni: (1) Riteniamo che il materiale che genera i diagrammi a raggi X sia il sale, non l'acido libero. Senza gli atomi di idrogeno acidi non è chiaro quali forze terrebbero insieme la struttura, soprattutto perché i fosfati caricati negativamente vicino all'asse si respingerebbero a vicenda. (2) Alcune delle distanze di van der Waals sembrano essere troppo piccole.

Un'altra struttura a tre catene è stata suggerita anche da Fraser (in corso di stampa). Nel suo modello i fosfati sono all'esterno e le basi all'interno, legate tra loro da legami a idrogeno. Questa struttura così come descritta è piuttosto mal definita, e per questo motivo non la commenteremo.

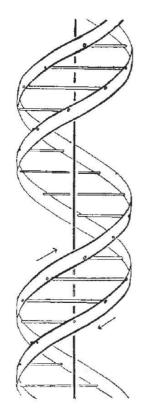
https://www.nature.com/articles/171737a0

<sup>[200]</sup> James Dewey Watson (Chicago, 6 aprile 1928).

<sup>[201]</sup> Francis Harry Compton Crick (Northampton, 8 giugno 1916 - San Diego, 28 luglio 2004).

<sup>[202]</sup> WATSON, J., CRICK, F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature 171, 737-738 (1953). https://doi.org/10.1038/171737a0

Desideriamo proporre una struttura radicalmente diversa per il sale dell'acido desossiribonucleico. Questa struttura ha due catene elicoidali ciascuna avvolta attorno allo stesso asse (vedi diagramma). Abbiamo fatto le solite assunzioni chimiche, vale a dire che ciascuna catena è costituita da gruppi fosfato diestere che uniscono i residui β-D-desossiribofuranosio con legami 3',5'. Le due catene (ma non le loro basi) sono legate



Questa figura è puramente schematica. I due nastri simboleggiano le due catene fosfatozucchero e le aste orizzontali le coppie di basi che uniscono le catene. La linea verticale indica l'asse della fibra.

da una diade perpendicolare all'asse della fibra. Entrambe le catene seguono eliche destrorse, ma a causa della diade le sequenze degli atomi nelle due catene corrono in direzioni opposte. Ogni catena ricorda vagamente il modello n.1 di Furberg²; cioè le basi sono all'interno dell'elica e i fosfati all'esterno. La configurazione dello zucchero e degli atomi vicini è vicina alla "configurazione standard" di Furberg, essendo lo zucchero approssimativamente perpendicolare alla base attaccata. C'è un residuo su ciascuna catena ogni 3-4 A nella direzione z. Abbiamo assunto un angolo di 36° tra residui adiacenti nella stessa catena, in modo che la struttura si ripeta dopo 10 residui su ciascuna catena, cioè dopo 34 A. La distanza di un atomo di fosforo dall'asse della fibra è di 10 A. Poiché i fosfati sono all'esterno, i cationi vi hanno facile accesso.

La struttura è aperta e il suo contenuto d'acqua è piuttosto elevato. A contenuti d'acqua inferiori ci aspetteremmo che le basi si inclinino in modo che la struttura possa diventare più compatta.

La nuova caratteristica della struttura è il modo in cui le due catene sono tenute insieme dalle basi puriniche e pirimidiniche. I piani delle basi sono perpendicolari all'asse della fibra. Sono uniti insieme a coppie, una singola base di una catena essendo legata con un legame idrogeno a una singola base dell'altra catena, in modo che le due giacciano fianco a fianco con coordinate z identiche. Una della coppia deve essere una purina e l'altra una pirimidina perché avvenga il legame. I legami idrogeno sono formati come segue: da purina posizione 1 a pirimidina posizione 1; da purina in posizione 6 a pirimidina in posizione 6.

Se si assume che le basi si presentino nella struttura solo nelle forme tautomeriche più plausibili (cioè con le configurazioni cheto piuttosto che enoliche) si trova che solo coppie specifiche di basi possono legarsi insieme. Queste coppie sono: adenina (purina) con timina (pirimidina) e guanina (purina) con citosina (pirimidina).

In altre parole, se un'adenina forma un membro di una coppia, su una delle due catene, allora in base a questi presupposti l'altro membro deve essere la timina; analogamente per guanina e citosina. La sequenza delle basi su un singolo argomento non sembra essere in alcun modo ristretta. Tuttavia, se si possono formare solo specifiche coppie di basi, ne consegue che se viene data la sequenza

di basi su una catena, allora la sequenza sull'altra catena viene determinata automaticamente.

È stato trovato sperimentalmente<sup>3,4</sup> che il rapporto tra le quantità di adenina e timina e il rapporto tra quanina e citosina sono sempre molto vicini all'unità per l'acido desossiribonucleico.

Probabilmente è impossibile costruire questa struttura con uno zucchero ribosio al posto del desossiribosio, poiché l'atomo di ossigeno in più creerebbe un contatto di van der Waals troppo stretto.

I dati radiografici precedentemente pubblicati<sup>5,6</sup> sull'acido desossiribonucleico non sono sufficienti per un test rigoroso della nostra struttura. Per quanto ne sappiamo, è approssimativamente compatibile con i dati sperimentali, ma deve essere considerata come non dimostrata fino a quando non sarà confrontato con risultati più esatti. Alcuni di questi sono riportati nelle comunicazioni che seguono. Non eravamo a conoscenza dei dettagli dei risultati lì presentati quando abbiamo ideato la nostra struttura, che si basa principalmente, anche se non interamente, su dati sperimentali pubblicati e argomenti stereochimici.

Non ci è sfuggito che lo specifico accoppiamento che abbiamo postulato suggerisce immediatamente un possibile meccanismo di copiatura del materiale genetico. I dettagli completi della struttura, comprese le condizioni assunte per la sua costruzione, insieme a una serie di coordinate per gli atomi, saranno pubblicati altrove.

Siamo molto grati al Dr. Jerry Donohue per i continui consigli e critiche, specialmente sulle distanze

interatomiche. Siamo stati anche stimolati dalla conoscenza della natura generale dei risultati e delle idee sperimentali non pubblicati del Dr. M. H. F. Wilkins, del Dr. H. E. Franklin e dei loro collaboratori al King's College di Londra. Uno di noi (J. D. W.) è stato finanziato da una borsa di studio della National Foundation for Infantile Paralysis.

J.D. WATSON

F.H.C. CRICK

Unità del Medical Research Council per lo Studio della Struttura Molecolare dei Sistemi Biologici, Cavendish Laboratory, Cambridge.

2 aprile.

- 1) Pauling, L., and Corey, R.B., Nature, 171, 346 (1953); Proc. U.S. Nat. Acad. Sci., 39, 84 (1953).
- 2) Furberg, S., Acta Chem. Scand., 6, 634 (1952).
- 3) Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., Biochim. et Biophys. Acta, 9, 402 (1952).
- 4) Wyatt. G.R., J. Gen. Physiol., 36, 201 (1952).
- 5) Astbury, W.T., Symp. Soc. Exp. Biol. 1, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).
- 6) Wilkins, M.H.F., and Randall, J.T., Biochim. et Biophys. Acta. 10, 192 (1953)".

Per inciso saranno necessari altri otto anni di lavoro per decifrare il codice genetico e dimostrare che è scritto con 4 basi, due basi puriniche e due basi pirimidiniche, in parole di 3 lettere e per chiarire il significato di tutte le  $4^3$  = 64 possibili triplette<sup>203,204</sup>.

Nel 1958 Crick formula il "*Dogma Centrale*" della biologia molecolare, da intendere come il principio in base al quale il trasferimento di informazioni da acido nucleico ad acido nucleico, o da acido nucleico a proteina può essere possibile, ma il trasferimento da proteina a proteina, o da proteina ad acido nucleico è impossibile<sup>205</sup>.

Oggi alla genetica si è aggiunta l'epigenetica<sup>206</sup>, ma a fondamento della biologia molecolare<sup>207</sup> resta la rivoluzione portata nella scienza medica da Watson e Crick.

[203] CRICK, F., BARNETT, L., BRENNER, S. et al. *General Nature of the Genetic Code for Proteins*. Nature, 192, 1227-1232 (1961).

https://www.nature.com/articles/1921227a0

[204] *The Genetic Codes*. Compiled by Andrzej (Anjay) Elzanowski and Jim Ostell at National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, Maryland, U.S.A.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Utils/wprintgc.cgi

[205] Crick F.H.C. *ON PROTEIN SYNTHESIS*. SYMPOSIA OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY. Number XII, THE BIOLOGICAL REPLICATION OF MACROMOLECULES, 1958, pp. 138-163.

https://wellcomecollection.org/works/z3d5fnyg

Francis Crick. Central Dogma of Molecular Biology. NATURE, 1970, vol. 227, 561-563.

https://www.dna.caltech.edu/courses/cs191/paperscs191/CrickCentralDogma1970.pdf

Central dogma of molecular biology. Wikipedia, The Free Encyclopedia.

https://en.wikipedia.org/wiki/Central dogma of molecular biology

[206] CDC. What is Epigenetics?

https://www.cdc.gov/genomics/disease/epigenetics.htm

[207] Molecular biology. Wikipedia, The Free Encyclopedia.

https://en.wikipedia.org/wiki/Molecular\_biology

Lo sviluppo della scienza medica - Breve storia attraverso le evidenze documentali

## 21. Epilogo

"La conoscenza degli effetti e la ignoranza delle cause produsse l'astrologia." (Giacomo Leopardi)

"Il nocciolo della questione è che le ideologie rappresentano un ostacolo alle nuove scoperte. Tutti noi percepiamo il mondo come vorremmo che fosse, anziché com'è realmente, perché è nella nostra natura, ma dovremmo tenere a mente che si tratta di un difetto di progettazione della mente umana, e combatterlo, se possibile."

(Robert Laughlin)

\_\_\_\_\_

La diagnostica medica prevede che sulla base della conoscenza medica della patologia - che partendo dalle malattie (cause) ne descrive i rispettivi sintomi e segni (effetti)<sup>208</sup> - in uno specifico paziente si debba invertire il processo e partendo dai sintomi e dai segni presenti (effetti) risalire alla malattia (causa)<sup>209</sup> che li ha determinati. Compito non facile dato che gli effetti possono essere attribuiti a differenti cause.

La storia dello sviluppo della scienza medica è, leopardianamente parlando, la storia del percorso seguito per arrivare alla "cognizione delle cause". Un percorso non facile, perché inizialmente a lungo bloccato sia dal "credo" assoluto, non giustificato, come quello nella "dottrina" di Galeno, sia dall'idea che la scienza dovesse essere basata su un fondamento puramente speculativo, eredità male applicata della necessità, in sé corretta, che il ragionamento per fornire un valore in termini di conoscenza debba avere un fondamento logico, propugnata da Aristotele. L'innamoramento per il sillogismo e per la logica formale, la propensione innata per l'approccio dogmatico potenziata dal fatto che credere è più facile ed economico che ragionare, hanno fatto perdere di vista la necessità sostanziale di verificare, di sperimentare, di formulare ipotesi, di sbagliare, di correggersi, che la rivoluzione scientifica iniziata da Galileo ha finalmente restituito anche alla scienza medica.

Le svolte epocali non sono state, e non potevano essere la regola, e sono state frammiste a intuizioni che hanno richiesto tempo, spesso molto tempo per trasformarsi in risultati: dalla mossa di Mondino de' Liuzzi [1316] alla rivoluzione di Andrea Vesalio [1543] trascorrono due secoli, e le intuizioni di Fracastoro su "seminaria" e "fomite" [1546] devono attendere oltre tre secoli prima di arrivare alla nascita della microbiologia con Pasteur [1861].

In questo lungo cammino il primo passo è stata la fondazione dell'anatomia, invece che su un "dottrina" - di fatto la dottrina di Galeno - sull'osservazione realizzata mediante la dissezione. Il nuovo modo di procedere consente all'**anatomia macroscopica** di fare i primi progressi significativi da Vesalio [1543] a Glisson [1654] mentre genera come sottoprodotto un primo importante passo sulla via della comprensione dei meccanismi di funzionamento del corpo umano con la scoperta della circolazione del sangue da parte di Harvey [1628], che anticipa la nascita della **fisiologia**.

Il microscopio viene realizzato dai primi scienziati, appartenenti ad altre discipline, fisici e matematici, ma mette a disposizione dei medici uno strumento per loro tanto inatteso quanto prezioso. Il primo a coglierne le opportunità è Marcello Malpighi [1661] che tra le prime cose riesce a vedere i capillari che uniscono le arterie alle vene e che Harvey, certo del meccanismo a livello anatomico macroscopico, aveva dato per esistenti ma non avrà la gioia di vedere. La **anatomia microscopica**, anche se all'inizio lentamente a causa

<sup>[208]</sup> Che lo studente di medicina apprende studiando la Patologia Medica e la Patologia Chirurgica.

<sup>[209]</sup> Che lo studente di medicina apprende studiando la Clinica Medica e la Clinica Chirurgica.

dei limiti delle ottiche, apre alla conoscenza medica nuovi orizzonti.

La storia del percorso seguito per arrivare alla "cognizione delle cause" è illustrata in modo magistrale già nel titolo dell'opera da Giovanni Battista Morgagni: "De causis et sedibus morborum per anatomen indagatis" [1761]. Con lui si incomincia a vedere il nesso tra reperto autoptico e sintomi clinici e nasce l'anatomia patologica. Trascorre un altro secolo prima che Virchow [1858] riesca a realizzare un nuovo salto concettuale con la patologia cellulare, individuando nella cellula l'elemento costitutivo dei tessuti e quindi degli organi al quale far risalire la patologia. Il nuovo paradigma è "omnis cellula e cellula" e i nuovi strumenti di diagnosi sono la citologia e l'istologia.

Già ai tempi di Morgagni l'abate Lazzaro Spallanzani [1776] aveva realizzato un esperimento che forniva una prova contraria alla teoria della generazione spontanea. Louis Pasteur [1861], che viene da studi ed esperimenti sulla fermentazione in campo industriale, cita, riprende e perfeziona l'esperimento di Spallanzani e dimostra definitivamente che i "corpuscoli organizzati che esistono nell'atmosfera" non si possono generare spontaneamente, anche ad essi si applica il paradigma di Virchow. Da un chimico, nasce la microbiologia. La suggestione indotta dagli esperimenti di Pasteur è molto elevata, tanto che Lister [1867] trova il modo di disinfettare le ferite, impiegando l'acido carbolico. Nasce la antisepsi, applicando la quale Lister rivoluziona la chirurgia riuscendo ad ottenere un risulto per allora clamoroso: nessun caso di piemia, cancrena ospedaliera o erisipela nell'arco di nove mesi nel suo reparto di chirurgia. L'impulso dato dall'applicazione di metodi scientifici alla ricerca della cause va molto oltre questo risultato, già di per sé inatteso, e fa si che dalla scoperta, pochi anni dopo, del bacillo tubercolare da parte di Koch [1882] nel giro di un decennio siano identificati i principali batteri patogeni: con la batteriologia fondata da Koch nasce la microbiologia medica.

Tredici anni dopo la scoperta del bacillo tubercolare un fisico, Wilhelm Conrad Röntgen [1895], scopre i raggi X e nel giro di pochi anni nasce la *radiologia*. Oggi l'impiego dei raggi X continua, insostituibile, anche all'interno delle tecnologie radiologiche avanzate come la TAC, affiancato da altre tecniche come l'ecografia nell'ambito della "diagnostica per immagini".

Proprio in questi stessi anni Wesener i suoi "metodi di indagine chimica per la diagnosi delle malattie interne" [1891] fonda la "diagnostica di laboratorio".

Limitato per secoli dalle poche informazioni riguardanti le malattie che era in grado di raccogliere con i soli propri sensi, dal "rubor, calor, tumor, dolor" di Celso, con la sola aggiunta della percussione [Auenbrugger, 1761] e dell'auscultazione [Laennec, 1819], con la diagnostica per immagini e con la diagnostica di laboratorio il medico inizia a "vedere" all'interno del corpo umano, e in seguito agli sviluppi del 1900 e dei primi due decenni del 2000 riesce oggi a raccogliere informazioni che per un medico della fine del 1800 erano inimmaginabili.

A partire dal 1900 la letteratura diventa specializzata, frammentata, l'accesso alle fonti diventa sempre più riservato agli specialisti del settore e il numero di contributi è tale da non potere essere in alcun modo riepilogato. Per illustrare gli sviluppi della scienza medica dal 1900 a oggi riporto una sintesi cronologica schematica e non esaustiva delle *motivazioni* dei premi Nobel per la Medicina<sup>210</sup>, per la Chimica<sup>211</sup> e per la Fisica<sup>212</sup> e rimando coloro che sono interessati ad approfondimenti specifici alla *letture* che i vincitori del Nobel hanno fatto in occasione della loro premiazione. I contenuti delle letture, pur non essendo esaustivi della ricerca fatta e in corso nel campo della scienza medica, ne forniscono un campione altamente

[210] Tutti i premi Nobel per la Fisiologa o Medicina:

https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/

[211] Tutti i premi Nobel per la Chimica:

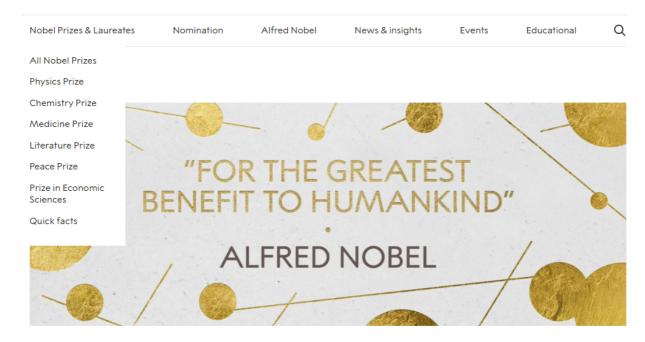
https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/

[212] Tutti i premi Nobel per la Fisica:

https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-physics/

significativo e soprattutto attendibile - quindi nulla di meglio in termini di evidenze documentali del suo sviluppo.





Nel caso dei premi Nobel per la **Fisiologia o Medicina**<sup>213</sup> rispetto ai secoli precedenti nel 1900 si rilevano:

- → una presenza ridotta della pura osservazione morfologica, che però ha alle spalle secoli di approfondimenti (1906 scoperte riguardanti la struttura del sistema nervoso);
- → una presenza contenuta, nella microbiologia, della batteriologia, che aveva avuto una vera e propria esplosione negli ultimi anni del 1800, e la comparsa della virologia (1905 scoperte riguardanti la tubercolosi<sup>214</sup>; 1907 ruolo dei protozoi come agenti causali di malattie infettive; 1928 tifo esantematico; 1969 meccanismi di replicazione e struttura genetica dei virus; 1976 antigene Australia e biologia dell'epatite B; 2005 scoperta dell'Helicobacter pylori e del suo ruolo nella gastrite e nell'ulcera peptica; 2020 scoperta del virus dell'epatite C; 2008 scoperta dell'HIV);
- → la comparsa della <u>farmacologia</u> con i farmaci antibatterici (1939 attività antibatterica del prontosil; 1945 penicillina; 1952 scoperta della streptomicina, il primo antibiotico attivo nei confronti del bacillo tubercolare; 1957 farmacologia del sistema nervoso autonomo e della trasmissione neuromuscolare);
- → uno spazio ancora importante per la fisiologia (1904 fisiologia della digestione; 1914 fisiologia e patologia dell'apparato vestibolare; 1922 consumo di ossigeno e metabolismo dell'acido lattico nel muscolo; 1956 cateterizzazione cardiaca e studi di emodinamica; 1963 meccanismi ionici coinvolti nei fenomeni di eccitazione e di inibizione della membrana cellulare delle cellule nervose; 1981 specializzazione funzionale degli emisferi cerebrali; 1991 scoperte sulla funzione dei canali ionici nelle cellule; 2004 recettori olfattivi e organizzazione del sistema olfattivo, 2021 scoperte dei recettori per la temperatura e il tatto);
- → la nascita della biochimica metabolica e ormonale nella prima metà del 1900 (1923 scoperta dell'insulina; 1929 scoperta delle vitamine; 1943 natura chimica della vitamina K; 1947 scoperta delle vie metaboliche del glicogeno; 1950 ormoni della corteccia surrenale, loro struttura e azione biologica; 1955 sintesi, per la prima volta, di un ormone polipeptidico; 1964 metabolismo del colesterolo e degli acidi grassi; 1971 meccanismi

<sup>[213]</sup> In effetti è questa la denominazione ufficiale del premio.

<sup>[214]</sup> Ma riferite ai lavori di Koch del 1800.

di azione degli ormoni);

→ la nascita della biochimica applicata al genoma nella seconda metà del 1900 (1933 ruolo dei cromosomi nell'ereditarietà; 1958 la scoperta che i geni agiscono regolando eventi chimici definiti; 1959 meccanismi di sintesi del DNA e dell'RNA; 1962 scoperte riguardanti la struttura molecolare degli acidi nucleici e il suo significato per il trasferimento dell'informazione nelle cellule; 1968 funzione del codice genetico nella sintesi proteica).

La cosa da notare è che tutta l'area biochimica vede una forte presenza dei premi Nobel per la **Chimica** che per quasi un quarto sono assegnati alle svolte in campo medico, alcune davvero epocali, cui contribuiscono i chimici, e che vanno ad aggiungersi a quelle riportate nei due ultimi punti:

- → 1902 sintesi degli zuccheri e delle purine;
- → 1927 ricerche sugli acidi biliari;
- → 1928 ricerche sugli steroli;
- → 1930 struttura e sintesi dell'eme;
- →1937 ricerche sui carboidrati e sulla vitamina C
- → 1937 carotenoidi, flavine, vitamina A e vitamina B2;
- →1939 ormoni steroidei del sesso;
- → 1962 studi sulla struttura tridimensionale delle proteine;
- → 1980 contributi alla determinazione della seguenza della basi negli acidi nucleici;
- → 1989 scoperta della proprietà catalitiche dell'RNA;
- →1993 invenzione della reazione polimerasica a catena (PCR);
- → 2006 studi sulle basi molecolari della trascrizione eucariotica;
- → 2015 studi sulla riparazione del DNA.

Dato che la fisica è soggiacente a tutta la scienza, paradossalmente i premi Nobel per la **Fisica** dovrebbero essere elencati per intero. Tuttavia quattro hanno avuto un impatto diretto sulla medicina, e cioè:

- → la scoperta dei raggi X (Nobel 1901);
- → l'analisi della struttura dei cristalli mediante raggi X (Nobel 1915) che applicata ai cristalli di DNA ha fornito le informazioni necessarie per ricostruirne la struttura;
- → la scoperta della natura ondulatoria degli elettroni (Nobel 1929) alla base della realizzazione del microscopio elettronico;
- → la realizzazione del microscopio a contrasto di fase (Nobel 1953).

I successi conoscitivi elencati hanno avuto ricadute in campo terapeutico (l'esempio più immediato è l'insulina con il suo impiego nel diabete insulino-dipendente; un secondo esempio è la scoperta da un lato dei canali ionici e dall'altro dell'Helicobacter pylori che hanno permesso di mettere a punto rispettivamente una terapia antiacida e una terapia antibiotica che, opportunamente applicate, hanno ridotto quasi a zero la necessità di intervenire chirurgicamente in caso di ulcera gastrica) o è da ritenere che ne avranno a breve o a medio termine. Ma non vanno dimenticate le ricadute in campo diagnostico ricordate da premi Nobel: il meccanismo dell'elettrocardiogramma nel 1924; lo sviluppo della TAC nel 1979; le scoperte concernenti la NMR nel 2023. Da notare che, a coronamento di quanto esposto, quest'ultimo caso appare paradigmatico in quanto i vincitori del premio Nobel per la "Fisiologia o Medicina" sono un chimico (Paul C. Lauterbur) e un fisico (Peter Mansfield).

Da quanto visto nello sviluppo della scienza medica è possibile individuare una progressione logica che va dal grande al piccolo, e dallo studio della morfologia alla comprensione delle funzioni. Fatto salvo che ogni cambiamento epocale una volta realizzato prosegue il suo sviluppo in modo incrementale nelle epoche successive, possiamo concludere schematicamente che:

- → il 1500 porta la rivoluzione della anatomia macroscopica;
- → il 1600 porta la rivoluzione della anatomia microscopica;
- → il 1700 porta la rivoluzione della anatomia patologica;
- → il 1800 porta la rivoluzione della patologia cellulare e della cellula batterica;

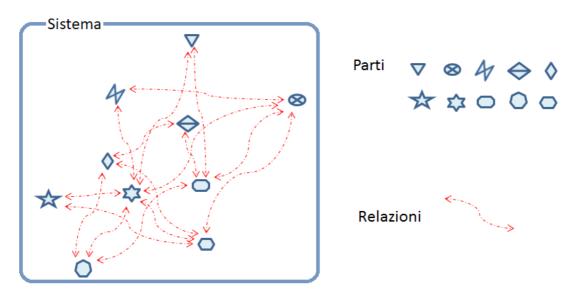
 $\rightarrow$  il 1900 porta la rivoluzione della biochimica (metabolismo, endocrinologia, biologia molecolare) e dei virus.

E il 2000? Il 2000 potrebbe essere l'epoca delle scienze "*omiche*" che possono fruire del dettaglio arrivato al livello molecolare per cercare di ricomporre, dalle parti, il quadro della complessità della vita.

Per capire il senso di questa affermazione dobbiamo ripartire per l'ultima volta dall'inizio della nostra storia, dalla dottrina di Ippocrate che, con i suoi quattro umori il cui equilibrio è alla base dello stato di salute, ha il fondamento nella divisione tetradica della tradizione magico-pitagorica<sup>215</sup>. L'aggiunta della dissezione di maiali e di scimmie da parte di Galeno non solo aggiunge poco alla comprensione della biologia umana, ma ha l'aggravante di consolidare a dismisura, sulla base di prove inconsistenti, l'aspetto dogmatico della dottrina, che si imporrà incontrastata per 1300 anni.

Poi arrivano Galileo, la scienza e il metodo cartesiano, che prevede di decomporre un problema complesso nelle singole parti che lo compongono. Per comprendere la vita è necessario studiare gli organismi. Per comprendere gli organismi è necessario studiare gli organi. Per comprendere gli organi è necessario studiare i tessuti. Per comprendere i tessuti è necessario studiare le cellule. Per comprendere le cellule è necessario studiare le molecole. Per comprendere le molecole è necessario studiare gli atomi. Senza un approccio analitico, senza conoscere le parti di un sistema, saremmo fermi alla magia, all'alchimia, alla teoria degli umori. Ma diventa sempre più chiaro che la conoscenza delle (proprietà delle) singole parti da sola non riesce a spiegare i fenomeni/sistemi complessi. Il riduzionismo cartesiano - se con questa espressione intendiamo l'idea che il tutto possa essere compreso e spiegato sommando le proprietà analiticamente determinate delle singole parti - non ha dato in questo il risultato sperato.

A questo punto si aprono due strade. La prima, solo apparentemente rivoluzionaria, ma in realtà fortemente reazionaria, che ha trovato un portavoce in Fritjorf Capra<sup>216</sup>, è quella di una contrapposizione ideologica che parte dalla demonizzazione del riduzionismo cartesiano per arrivare a una concezione olistica misticheggiante basata sul fatto che "tutto dipende da tutto": un'idea metafisica e soprattutto fumosa, che non fa che alimentare l'incomprensione per la scienza e l'involuzione culturale che sta alla base (giusto per fare un esempio) del ritorno delle teorie creazioniste nell'insegnamento scolastico in alcuni Stati negli USA.



<sup>[215]</sup> Ubaldo Nicola. Atlante illustrato di filosofia. Demetra, 1999, ISBN 8-440-0927-3.

<sup>[216]</sup> Fritjof Capra. *Il punto di svolta. Scienza, società e cultura emergente*. Giangiacomo Feltrinelli Editore, Milano, 2013, ISBN 978-88-07-88231-9.

La seconda strada passa per la strategia riconducibile alla teoria dei sistemi (217) - aforismaticamente riassumibile ne "il tutto è più della somma delle sue parti" - che prevede che in un sistema, accanto alle parti, la conoscenza analitica delle quali resta condizione imprescindibile, svolgono un ruolo cruciale le relazioni, grazie alle quali un sistema manifesta proprietà emergenti che non sono presenti nelle parti che lo compongono. Così ad esempio la solidità del tavolo che sostiene il PC sul quale sto scrivendo è una proprietà collettiva, o emergente, degli atomi e molecole che lo compongono ovvero, per restare in ambito biologico, una cellula è un sistema nel quale dalle molecole non viventi che la compongono e dalle relazione che le connettono emerge la proprietà di "essere viva".

Smontato l'organismo in organi e apparati, smontati questi in tessuti e cellule, e smontate queste nelle molecole e atomi che le compongono, si tratta di identificare il meccanismo che genera il salto di qualità che separa una cellula vivente da una vescicola delimitata da un doppio strato fosfolipidico e contenente un ammasso di molecole in soluzione acquosa, senza chiamare in causa lo "spirito vitale" di Galeno o moderni analoghi, ma cercando di capire la complessità dei sistemi, come ci ricorda Enzo Tiezzi:

"La scienza della complessità, come s'intuisce dal nome, non ha una definizione semplice. Di solito viene usata in riferimento a quei sistemi che si trovano ai «margini del caos»" (esso stesso un concetto non molto ben definito). Attraverso questa scienza si cerca di dedurre la struttura delle proprietà complesse di quei sistemi che si trovano in uno stato intermedio tra l'ordine perfetto e il disordine totale; la scienza della complessità può essere anche vista come semplice riformulazione del cliché per cui il comportamento di un sistema nella sua totalità è maggiore della somma delle sue parti. La complessità è un concetto intrinsecamente interdisciplinare ... ma senza una teoria soggiacente unificata. Il mondo è, in realtà, costituito da molte parti altamente interconnesse attraverso molte scale ... nuove caratteristiche emergono quando ci muoviamo da una scala all'altra ... la scienza della complessità cerca di rivelare il modo in cui queste nuove proprietà appaiono ... Nel passato, il genere umano ha imparato a capire la realtà attraverso la semplificazione e l'analisi basate sull'idea che il sistema naturale soggetto a condizioni ben definite si sarebbe evoluto seguendo un unico percorso e che un leggero cambiamento in queste condizioni avrebbe indotto un altrettanto leggero cambiamento nella risposta del sistema. Questa idea ... ha gradualmente portato all'immagine di un mondo lineare ... adesso la non linearità ci fornisce nuovi strumenti per capire la complessità ... in un sistema non lineare la somma di due azioni elementari può causare effetti nuovi ... genera strutture ed eventi inaspettati, le cui proprietà possono differire da quelle delle leggi elementari soggiacenti ... Per descrivere il comportamento dell'intero sistema è necessaria una teoria qualitativamente nuova poiché le leggi che descrivono l'intero sono qualitativamente diverse da quelle che descrivono le sue unità"218.

Il termine sistema è ben noto a coloro che si occupano di scienza medica: nell'uomo abbiamo tra gli altri il sistema cardiovascolare, il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso periferico, il sistema endocrino, con tutte le relazioni tra le parti che questi implicano.

Ed è qui che entrano le scienze "omiche", intese, ciascuna, come la disciplina che studia un particolare sistema descritto da un termine che include il suffisso "oma"<sup>219</sup>. Con lo sviluppo delle biotecnologie, nella letteratura scientifica anglosassone, a partire dalla genetica - e dallo studio del *genome*<sup>220</sup> mediante la

https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome

<sup>[217]</sup> Ludwig von Bertalannfy. *Teoria generale dei sistemi. Fondamenti, sviluppi, applicazioni*. Arnoldo Mondadori Editore, Milano, 2004, ISBN 88-04-53342-0.

<sup>[218]</sup> Enzo Tiezzi. Verso una fisica evolutiva. Donzelli Editore, Roma, 2006, ISBN 88-6036-075-7, pp. 73-74.

<sup>[219]</sup> Il suffisso "oma" è impiegato tradizionalmente in medicina per indicare un "rigonfiamento" che può essere di natura semplice (ematoma), infiammatorio (granuloma), oppure una neoformazione di tessuto benigna (adenoma, fibroma) o maligna (carcinoma), e in botanica sia con lo stesso significato di rigonfiamento (rizoma) sia per indicare un complesso di organi o di apparati (cauloma, filloma). Ma nulla può impedire che ne venga fatto un uso diverso.
[220] "Il genoma è l'intero insieme di istruzioni del DNA che si trovano in una cellula. Negli esseri umani, il genoma è costituito da 23 coppie di cromosomi situati nel nucleo della cellula, oltre a un piccolo cromosoma nei mitocondri della cellula. Un genoma contiene tutte le informazioni necessarie affinché un individuo si sviluppi e funzioni".

genomics<sup>221</sup> - si è rapidamente originata tutta una serie di neologismi, che hanno conservato i due neosuffissi "ome" e "omics"<sup>222</sup> adottati per la genetica anche per descrivere altri sistemi e che sono stati tradotti in italiano con"oma" e con "omica": così sono successivamente nate la trascrittomica che studia il trascrittoma (il sistema "RNA messaggeri e meccanismi di regolazione dell'espressione genica"), la proteomica che studia il proteoma (il sistema "proteine espresse e meccanismi che regolano la loro espressione, modificazione e funzione"), la metabolomica che studia il metaboloma (il sistema "molecole prodotte in seguito a reazioni biochimiche di molecole endogene ed esogene"), più altre discipline e altre ancora che si vanno via via aggiungendo.

Se risultati sono già stati riportati<sup>223</sup> le discipline "*omiche*" - fondate su un approccio sistemico, ma con la sottaciuta ambizione di fare da ponte tra la scienza medica e la scienza della complessità - si scontreranno prima o poi con il problema dell'indeterminatezza soggiacente a quest'ultima<sup>224,225</sup>, con ricadute per la scienza medica che è impossibile prevedere.

Ma questa è un'altra ben più complessa faccenda, che in assenza di evidenze documentali non può far parte della nostra breve storia, arrivata qui al termine.

<sup>[221] &</sup>quot;La genomica è lo studio di tutti i geni di una persona (il genoma), comprese le interazioni di quei geni tra loro e con l'ambiente della persona".

https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/A-Brief-Guide-to-Genomics

<sup>[222]</sup> Yadav SP. *The wholeness in suffix -omics, -omes, and the word om*. J Biomol Tech. 2007 Dec;18(5):277. PMID: 18166670; PMCID: PMC2392988.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2392988/

<sup>[223]</sup> Mnistero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità. "*Trasferimento delle Tecniche Omiche nella pratica clinica*". https://www.salute.gov.it/imgs/C 17 pubblicazioni 3093 allegato.pdf

<sup>[224]</sup> Paolo Angelino, Annamaria Raggioli. *Necessità e indeterminatezza. Scienze contemporanee e filosofia jonica*. Europa Edizioni, 2016, ISBN 978-88-6854-828-5.

<sup>[225]</sup> Ilya Prigogine. *La fine delle certezze. Il tempo, il caos e le leggi della natura*. Bollati Boringhieri, Torino, 1997, ISBN 978-88-339-1030-7.

#### Sintesi cronologica e documentale dei principali eventi

In questa sintesi cronologica biblio[sito]grafica, al fine di fornire un quadro meno discontinuo e più soddisfacente dell'evoluzione della scienza medica, ho aggiunto a quelli già riportati nei vari capitoli del testo altri personaggi, opere, scoperte e pratiche mediche, integrandoli laddove opportuno con immagini tratte dalle opere originali e riportate in un apposito addendum iconografico. Oltre alle fonti di volta in volta riportate, ho impiegato alcune fonti aggiuntive di storia della medicina: in assenza di specifici riferimenti i fatti citati si intendono tratti da queste.

In poche righe ho evidenziato la fase caratterizzata dall'assenza di documenti scritti e studiata solamente attraverso dati archeologici, paleontologici e antropologici o documentata da scritti frammentari e riportati da terzi. Al momento della pubblicazione di questo testo è stato verificato che i link fossero raggiungibili e, a parte pochissimi casi del tutto eccezionali, mettessero a disposizione online i documenti qui citati come pubblico dominio o comunque come liberamente consultabili: ma questo non offre ovviamente alcuna certezza di stabilità nel tempo. Le date riportate nella colonna "Quando" si riferiscono all'anno della pubblicazione dell'opera e/o della documentazione della scoperta o pratica medica: in assenza di una datazione certa è stata riportata una data ragionevolmente approssimata basandosi sulle fonti disponibili.

Quando	Chi Cosa
15 000 a.e.v.	Disegno di "stregone/guaritore" nelle grotte del periodo aurignaziano.
5 000 a.e.v.	Crani con segni di perforazione e di guarigione (callo osseo) in varie culture tra loro indipendenti (preincaica, egizia).
3 400 a.e.v.	Segni di spondilite tubercolare in mummie egiziane.
3 000 a.e.v.	Sigillo di un medico sumero.
3 000 a.e.v.	Imhotep Egiziano, è forse il primo medico di cui si abbia notizia.
3 000 a.e.v.	Sekhet'enanach Medico egiziano che, come si legge in un papiro, "guarì le narici del re".
3 000 a.e.v.	Shen Nung Scrive il "Pen Tsao", il grande libro delle piante medicinali o Materia Medica Cinese.
2 650 a.e.v.	Huang Ti Autore del "Nei Ching", nel quale sembra vi siano cenni che fanno pensare che i cinesi scoprirono la circolazione del sangue ben prima di Harvey.
2 000 a.e.v.	Dalla Bibbia si sa che esistevano le levatrici e si usavano le seggiole da parto. Si parla della peste. Si parla della lebbra. Abbondano i precetti di igiene personale. L'unico intervento chirurgico citato è la circoncisione.
1 900 a.e.v.	Nel codice di Hammurabi si legge "se il medico, aprendo un ascesso con un coltello di bronzo, uccide il paziente o distrugge la vista dell'occhio, gli saranno tagliate le mani [se il paziente è uno schiavo] rimpiazzerà lo schiavo al padrone con un altro schiavo".
1 500 a.e.v.	Dal più antico libro sanscrito, il "Rig-Veda" si sa che le malattie erano combattute con incantesimi e magia.

Quando	Chi Cosa
800 a.e.v.	Asclepio o Esculapio (Ἀσκληπιός, in latino: Aesculapius) Probabilmente esistito, da lui origina il personaggio mitologico, figlio di Apollo: compaiono templi dei suoi adoratori nei quali i suoi seguaci praticano terapie fondate su rituali magici e abbondano le descrizioni di guarigioni miracolose a lui attribuite.
	Citato nell'Iliade (II, 731-732): "Aveva al comando due figli di Asklēpiós, Podaleírios e Makháōn, ottimi guaritori". https://bifrost.it/ELLENI/Fonti/Homeros_Ilias-02.html
450 a.e.v. circa	Alcmeone di Crotone (Ἀλκμαίων; Crotone, circa 490 - 430 a.e.v.) Inizia la pratica della dissezione, descrive il nervo ottico e la tromba di Eustachio.
	DE ALCMAEONE CROTONIATA SCRIPSIT IOANNES WACHTLER. LIPSIAE IN AEDIBUS B. G. TEUBNERI. MDCCCXCVI. https://play.google.com/books/reader?id=sB0IAAAAIAAJ Codellas PS. Alcmaeon of Croton: His Life, Work, and Fragments. Proc R Soc Med. 1932 May;25(7):1041-6. PMID: 19988748; PMCID: PMC2183733. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2183733/
400 a.e.v. circa	Ippocrate di Coo (o Kos) (Ἰπποκράτης; Coo, 460 a.e.v. circa - Larissa, 377 a.e.v. circa) Considerato il padre della medicina scientifica, detta al medico i comportamenti etici alla base del moderno "Giuramento di Ippocrate". Sono circa 60 le opere di medicina incluse nel "Corpus Ippocraticum".
	Tou megalou Ippocratous ta euriskomena. Magni Hippocratis medicorum omnium facile principis, opera omnia quae extant: in 8 sectiones ex Erotiani mente distributa. Nunc denuo latina interpretatione & annotationibus illustrata, Anutio Foesio Mediomatrico medico authore His praterea accessere variae in omnes Hippoc. libb. lectiones graecae, Cum indice quadruplici longe amplissimo & utilissimo Genevae, Typis & sumptibus Samuelis Chouët, 1657. https://catalogue.beic.it/permalink/39BEIC_INST/pa7kna/alma9926676004741 CURPUS MEDICORUM GRAECORUM / LATINORUM
	https://cmg.bbaw.de/epubl/online/editionen.html Aphoriſmi HIPPOCRATIS GRAECE & Latinè vnà cum Galeni commentariis: Interprete Nicolao Leoniceno Vincentino: ſexcétis locis immutato ac recognito per loanem Davionum. Adiecta etiam ad finem dictionis Græcæ emendatione. Cum privilegio. PARISIIS, Ex officina Iacobi Bogardi ʃub inʃigni divi Chriʃtophori è regione gymnaʃÿ Cameracéʃis. 1542 https://play.google.com/books/reader?id=FsA7AAAACAAJ
300 a.e.v. circa	Eròfilo (Ἡρόφιλος; Calcedonia, 335 a.e.v. circa - Alessandria d'Egitto, 280 a.e.v. circa) Della scuola medica di Alessandria, disegna il duodeno, conta le pulsazioni, e forse esegue in pubblico la dissezione del corpo umano.
30 e.v. circa	Aulo Cornelio Celso (Aulus Cornelius Celsus; 25 a.e.v. circa - 45 e.v. circa).  Nell'opera "De medicina" descrive i quattro segni della flogosi: calor, rubor, tumor e dolor.
	A. CORN. CELSI DE MEDICINA LIBRI OCTO. AD OPTIMAS EDITIONES COLLATI PRÆMITTITUR NOTITIA LITERARIA STUDIIS SOCIETATIS BIPONTINÆ. EDITIO ACCURATA. BIPONTI EX TYPOGRAPHIA SOCIETATIS CIDIOCCLXXXVI.  https://play.google.com/store/books/details?id=20IEgvbgmAgC  MEDICINA DI AULO C. CELSO LIBRI OTTO VOLGARIZZAMENTO DI G. A. DEL CHIAPPA PROFESSORE DI MEDICINA PRATICA E MEMBRO DELLA FACOLTA' MEDICA NELL'I.R. UNIVERSITA' DI PAVIA. MILANO PER GIOVANNI SILVESTRI M.DCCC.XXVIII.  https://play.google.com/books/reader?id=VtBeTy78BBUC  Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. Bull N Y Acad Med. 1971 Mar;47(3):303-22. PMID: 5276838; PMCID: PMC1749862.

Quando	Chi Cosa
	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1749862/ Nigro M, Viggiano D, D'Angiò P, Guarino E, Capasso G, Gigliotti G. <i>La infiammazione nelle malattie del rene</i> . G Ital Nefrol 2020, anno 37, volume 3, n 5. https://giornaleitalianodinefrologia.it/2020/06/37-03-2020-5/
180 circa	Hua Tu (Anhui 140 circa - 208 circa) Chirurgo cinese, prima di operare somministrava ai pazienti una bevanda narcotica (Cannabis?).
180 circa	Galeno di Pergamo (Pergamo, 129 - Roma, 201 circa) Riconosce l'importanza dell'anatomia, effettua studi sperimentali di sezione del midollo spinale sugli animali, dimostra che il taglio del nervo ricorrente causa la perdita della voce, conoscenza che favorirà nei secoli la pratica della vivisezione. I suoi insegnamenti diventano la "dottrina" che domina la medicina per i successivi 1200 anni, fino alla rivoluzione che inizierà con Vesalio.
	Université Paris Cité. Bibliothèque numérique Medica. https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/index.php? intro=galien_vf&statut=charge&fille=o&cotemere=45674 Greek Medicine from Hippocrates to Galen. Selected Papers By Jacques Jouanna. Translated by Neil Allies. Edited with a Preface by Philip van der Eijk. LEIDEN - BOSTON 2012. https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/38157
270 circa	San Vito (Mazara del Vallo ? - Lucania 303)  Da lui prende il nome la malattia che, inizialmente attribuita al morso della tarantola, va identificata con la corea.
300 circa	Sant'Antonio (eremita egiziano; 251 circa - 356 circa)  Mentre oggi è denominata "fuoco di Sant'Antonio" l'eruzione cutanea causata dal virus della Varicella- Zoster, nel medioevo per "Fuoco di Sant'Antonio" o "Santo Fuoco," o "Ignis Sacer" si intendeva la patologia oggi nota come "ergotismo", dovuta alla consumazione di pane preparato con segale contaminata dalla Claviceps purpurea o segale cornuta.
	van Dongen PW, de Groot AN. <i>History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine</i> . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995 Jun;60(2):109-16. doi: 10.1016/0028-2243(95)02104-z. PMID: 7641960. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7641960/
600 circa	San Gallo (550 circa - 635 circa) Pratica la cura con erbe.
850 circa	Hunàin ibn Ishaq (al-Hira, 808 - Samarra, 873) Scrive "Dieci trattazioni sull'occhio", che da alcuni viene considerato come il primo trattato di oftalmologia. A Baghdad viene costruito l'ospedale.
980 circa	Albucasis (Medinat al-Zahra presso Cordova 936 - 1013) Chirurgo, descrive la litotomia e il trattamento di fratture e lussazioni.
1000 circa	Avicenna (Ibn Sīnā; Afshana, 22 agosto 980 - Hamadan, 21 giugno 1037) Scrive "Il canone della medicina" che tradotto in latino da Gherardo da Cremona (Gerardus Cremonensis; Cremona, 1114 - Toledo, 1187) viene usato come libro di testo anche nella scuola medica di Montpellier. Infarcisce le opere con aforismi, come: "Il corpo, per mantenersi in buona salute, deve avere il cuore caldo, i nervi freddi e le ossa secche".
	Liber canonis totius medicine ab avicenna arabñ doctissimo excussus, a gerardo cresmonesi ab arabica lingua in latină reductus 1522. https://play.google.com/books/reader?id=Ls5UAAAAcAAJ
1200-1300 circa	Opera la scuola medica Salernitana, che lascia i famosi consigli d'igiene.  LA SCUOLA SALERNITANA DILUCIDATA: O sia Lo scovrimento del vero e del falso, dell'utile e dell'inutile di
	questa stimatissima Opera, per sapersi conservar sano, e prolungare la vita, spiegandosi tutto sul buon

# Quando Chi Cosa... guíto moderno. OPERA DI FULVIO GHERLI CITTADINO MODONESE Ed al presente Proto Medico dell'Altezza Sereniss. del Sig. DUCA di GUASTALLA. IN VENEZIA, MDCCXXXIII. Presso Giuseppe Corona, in Merceria. CON LICENZA DE' SUPERIORI, e PRIVILEGIO. https://play.google.com/books/reader?id=SVxWAAAAcAAJ 1300-1400 Arnaldo da Villanova (Valencia o Villeneuve-lès-Maquelone, 1240 - Genova, 1312 circa) Bernardo di Gordon (Bernardus Gordonensis; circa 1270 - 1330) circa Opera la scuola medica di Montpellier. Il "Lilium Medicinae" di Bernardo di Gordon contiene la prima descrizione di un cinto erniario e il primo accenno agli occhiali. Hec sunt opera Arnaldi de villanoua nuperrime recognita ac emendata diligentique opere impressa que in hoc volumine continentur ... Venetijs impressum impendio heredum nobilis viri quondam domini Octauiani Scoti ciuis Modoetiensis: Per Bonetum Locatellum presbyterum 1505 decimoquarto kal. **Februarias** https://catalogue.beic.it/permalink/39BEIC INST/pa7kna/alma9925112604741 GORDONII OPVS LILIVM MEDICINAE INSCRIPTVM, de morborum propè omnium curatione, septem particulis distributum, Vnà cum aliquot aliis eius libellis, quorum catalogum proxima pagina invenies: omnia quam vnquam antehac, emendatiora. Additus est index alphabeticus amplisimus eorum que in hoc toto volumine continentur. LVGDVNI, Apud Gulielmum Rouillium, Sub scuto Veneto. 1551. https://play.google.com/books/reader?id=ZjxEOr2r7awC 1316 Mondino de' Liuzzi (Bologna, 1275 - Bologna, 1326) Scrive "Anothomia", accreditato come il primo trattato fondato su dissezioni eseguite in pubblico. Mondino de' Liuzzi. Anothomia. Ristampa anastatica del manoscritto del 1316 circa, Bologna, Monduzzi Editore, 1988. Mondino dè Liuzzi. Manoscritto, datazione incerta. http://badigit.comune.bologna.it/books/B1509/scorri.asp?direction=first L'anatomia di Mondino è contenuta in numerose opere a stampa, ne riporto tre: - Anathomia Mundini Emendata per doctorem melerstat... Leipzig, Martin Landsberg, 1493. https://play.google.com/books/reader?id=Q2AeGyfTYLMC - Incipit fasciculus medicine compositus per excellentissimum artium ac medicine doctorem dominum Joannem de Ketam Alamanum: tractans de anothomia ... cui annectuntur multi alij tractatus per diversos excellentissimos doctores compositi. Necnon anothomia Mundini... Impressum Venetijs per Gregorium de Gregorijs, Anno domini 1513, die 5. Februarij 1513. https://play.google.com/books/reader?id=-GjI22k3yVwC - Anothomia Mundini. En lector, libellum Mundini quem de partibus humani corporis in(crip(it ab omni errore mendaque alienum: necnon cum annotationibus prestanti∬imi viri Arnaldi devillanova in margine positis & locis utilioribus... 1528. https://play.google.com/books/reader?id=M4pMAAAAcAAJ Di Matteo B, Tarabella V, Filardo G, Mosca M, Lo Presti M, Viganò A, Tomba P, Marcacci M. Art in Science: Mondino de' Liuzzi: The Restorer of Anatomy. Clin Orthop Relat Res. 2017 Jul;475(7):1791-1795. doi: 10.1007/s11999-016-5213-5. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28054325; PMCID: PMC5449319. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449319/ 1345 Guido da Vigevano (Guido de Vigevano de Papia; Vigevano, circa 1280 - Parigi, circa 1349) La raccolta di dieci opere di medicina ""Liber notabilium illustrissimi principis PHILIPPI septimi, Francorum regis, a libris GALIENI per me GUIDONEM DE PAPIA, medicum suprascripti regis atque consortis ejus inclite JOHANNE regine, extractus, anno Domini millesimo CCCXLV, papa vivente Sexto CLEMENTE" dedicata da Guido da Vigevano al Re Filippo VI di Valois comprende una "...anothomia ... designata per figuras..." con le prime tavole anatomiche. Guido da Vigevano. Anothomia designata per figuras. Chantilly. Bibliothèque et Archives du Château, Ms. 334.

https://portail.biblissima.fr/fr/ark:/43093/mdataffb066c8173a9f56f576fa82e09f70ce9c5569a0

Chantilly, Musée Condé, 0334 (0569).

Quando	Chi Cosa
	http://initiale.irht.cnrs.fr/codex/10435  Er. Wickersheimer. L'"Anatomie" de Guido de Vigevano, médecin de la reine Jeanne de Bourgogne (1345). Archiv für Geschichte der Medizi. Bd. 7, H. 1 (Mai 1913), pp. 1-25.  https://www.jstor.org/stable/20773023  Antonio Di Ieva, Manfred Tschabitscher, Francesco Prada, Paolo Gaetani. <i>The neuroanatomical plates of Guido da Vigevano</i> . Journal of Neurosurgery, Volume 23,Issue 1.  https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/23/1/foc-07_07_e15.xml
1363	Guy de Chauliac (Guido de Cauliac; 1290 circa - Lione, 23 luglio 1368)  Completa l'opera "Chirurgia Magna", iniziata forse nel 1340, nella quale segue molto da vicino  Albucasis, ma riporta anche metodi innovativi come la trazione nel caso della fratture del femore,  effettuata attaccando " al piede un pezzo di piombo come contrappeso, avendo cura di far passare la  corda che lo regge su una piccola puleggia, in modo che eserciti una trazione in senso orizzontale".  [immagine in A1]
	Manoscritto del 1420 circa. Universiteitsbibliotheek Utrecht Hs. 1356 (hs 5 C 14). https://www.uu.nl/en/special-collections/collections/manuscripts/medieval-medical/cyrurgie-by-guy-de-chauliac Manoscritto via Utrecht University Repository https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/336206 CHIRVRGIA MAGNA GVIDONIS DE GAVLIACO, Olim celeberrimi Medici, nunc demum ſuæ primæ in tegritati reſtituta à LAVRENTIO IOVBERTO medico Regio, primario doctore, nec non Cancellario & Iudice in Gymnaſio Montis-peſſulani. Quæ autem Ioubertus in hoc opere recognoʃcendo, & illuʃtrando præʃtiterit, poſt epistolam ad Lectores videre licet. LVGDVNI, In ofſ. Q. Philip. Tinghi, Flor. Apud Simphorianum Beraud. E T Stephanum Michaëlem. M.D.LXXXV. https://play.google.com/books/reader?id=Y3tVAAAAcAAJ
1491	Johannes de Ketham [identificato come] Johannes Kellner von Kirchheim (Kirchheim unter Teck 1415 circa - Ofen 1470) https://www.deutsche-biographie.de/gnd100949096.html#ndbcontent Con il nome di Johannes de Ketham viene pubblicata a Venezia nel 1491 l'opera "Fasciculus medicine", al termine della quale è riportato per intero il testo della "anotomia Mundini". Alla prima edizione ne seguiranno varie altre. Tuttavia il "Fasciculus" probabilmente venne compilato alla fine del 1300 e Ketham / Kellner von Kirchheim potrebbe semplicemente aver raccomandato il testo ai suoi studenti.
1518	Viene fondato per statuto reale dal re Enrico VIII il "College of Physicians" ridenominato "Royal College of Physicians" dopo il 1663.
1520	Paracelso (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim; Einsiedeln, 14 novembre 1493 - Salisburgo, 24 settembre 1541).  Figura nella quale si riuniscono in modo inestricabile il medico e il ciarlatano, per il suo tentativo di rifondare la medicina sulla base dell'astrologia e di una alchimia basata sui vegetali e su tre elementi, sale, zolfo e mercurio, viene talora indicato come il fondatore della "iatrochimica" che avrà il suo apice alla metà del 1600 con Sylvius. Viene qui ricordato in quanto emblematico dello stato confusionale nel quale versava la medicina nel 1500.
	Elf Traktate von Ursprung, Ursachen, Zeichen und Kur einzelner Krankheiten (Undici trattati sull'origine, la causa, i segni e il trattamento delle singole malattie) intorno al 1520. https://leopard.tu-braunschweig.de/rsc/viewer/dbbs_derivate_00000697/

# Quando Chi Cosa...

AVR. PHILIP. THEOPH. PARACELSI BOMBAST AB HOHENHEIM, MEDICI ET PHILOSOPHI CELEBERRIMI, Chemicorúmque PRINCIPIS, OPERA OMNIA MEDICO~CHEMICO~CHIRVRGICA, TRIBVS VOLVMINIBVS COMPREHENSA. EDITIO NOVISSIMA ET EMENDATISSIMA, AD GERMANICA & Latina exemplaria accuratifimè collata: Variis tractatibus & opuículis fummâ hinc inde diligentiâ conquifitis, ut in Voluminis Primi Præfatione indicatur, locupletata: Indicibusq; exactifimis inftructa. VOLVMEN PRIMVM, Opera Medica complectens. GENEVÆ, Sumptibus Ioan. Antonij, & Samuelis De Tournes. M.DC.LIIX. CVM PRIVILEGIO.

https://play.google.com/books/reader?id=NhD f0Y46IIC

AVREOLI PHIPI THEOPHRASTI PARACELSI BOMBAST AB HOHENHEIM MEDICI ET PHILOSOPHI CELEBERRIMI, Chemicorúmque PRINCIPIS, Operum PHILIPPI THEOPHRASTI VOLVMEN SECVNDVM OPERA CHEMICA ET PHILOSOPHICA Complectens, PREFATIONE, LIBRORVM ELENCHO INDICE generali instructum: GENEVÆ, Sumptibus Ioan. Antonij, & Samuelis De Tournes. M.DC.LIIX. CVM PRIVILEGIO. https://play.google.com/books/reader?id=nbhUAAAACAAJ

AVR. PHILIP. THEOPH. PARACELSI BOMBAST AB HOHENHEIM, MEDICI ET PHILOSOPHI CELEBERRIMI, Chemicorúmque PRINCIPIS, Operum VOLVMEN TERTIVM, CHIRVRGICA OPERA COMPLECTENS, Duabus Sectionibus diftincta, QVARVM PRIOR CHIRVRGIAM MAGNAM, Posterior verò BERTHEONEAM live CHIRVRGIAM MINOREM cum Libris adiectis continet. EXTAT IN VTRAMQVE PREFATIO, lingulæ Librorum ELENCHO & INDICE generali lunt inltructæ. GENEVÆ, Sumptibus Ioan. Antonij, & Samuelis De Tournes. M.DC.LIIX. CVM PRIVILEGIO.

https://play.google.com/books/reader?id=qbhUAAAAcAAJ

#### 1531 Girolamo Fracastoro (Hieronymus Fracastorius; Verona, 1478 - Incaffi, 1553)

Descrive la sifilide nel libro "Syphilis, sive morbus Gallicus". Successivamente nel 1546 pubblica i tre libri "De contagione", parla di "seminaria" per indicare le entità che causano contagio, con una intuizione che precede di tre secoli la dimostrazione dei batteri, e introduce l'espressione "fomite" per indicare oggetti inanimati che se esposti a "seminaria" possono trasferire la malattia a un nuovo ospite.

-----

HIERONYMI FRACASTORII SYPHILIS, SIVE MORBVS GALLICVS. PARISIIS Apud Ludovicum Cyaneum, è regione Collegij Cameracensis. 1531.

https://play.google.com/books/reader?id=uu1bAAAAAAAJ

HIERONYMI FRACASTORII VERONENSIS. DE SYMPATHIA ET ANTIPATHIA RERVM LIBER VNVS. DE CONTAGIONE ET CONTAGIOSIS MORBIS ET CVRATIONE LIBRI III. VENETIIS, MDXLVI.

https://play.google.com/books/reader?id=tStVAAAAcAAJ

Foa, Anna. "IL NUOVO E IL VECCHIO: L'INSORGERE DELLA SIFILIDE (1494-1530)." Quaderni Storici, vol. 19, no. 55 (1), 1984, pp. 11–34. JSTOR, http://www.jstor.org/stable/43777222. Accessed 3 June 2023. https://www.jstor.org/stable/43777222

French P. Syphilis. BMJ. 2007 Jan 20;334(7585):143-7. doi: 10.1136/bmj.39085.518148.BE. Erratum in: BMJ. 2007 Sep 1;335(7617):0. PMID: 17235095; PMCID: PMC1779891.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779891/

1543 Andrea Vesàlio, (Andreas van Wesel; Bruxelles, 31 dicembre 1514 - Zante, 15 ottobre 1564)

Con il suo "De humani corporis fabrica" inizia la storia della medicina moderna. Emblematicamente lo

stesso anno viene pubblicato "*De rivolutionibus orbium coelestium*" di Niccolò Copernico.

-----

ANDREAE VESALII BRVXELLENSIS, SCHOLAE medicorum Patavinæ profesíoris, de Humani corporis fabrica Libri septem. CVM CAESAREAE Maiest. Galliarum Regis, ac Senatus Veneti gratia & privilegio, ut in diplomatis eorundem continetur. BASILEAE. EX OFFICINA IOANNIS OPORINI, Anno salutis reparate MDXLIII. Mense lunio.

https://play.google.com/books/reader?id=DqAtzTRY5foC

ANDREAE VESALII BRVXELLENSIS, SCHOLAE medicorum Patavinæ profesíoris, suorum de Humani corporis fabrica librorum EPITOME. BASILEAE, EX OFFICINA Ioannis Oporini, Anno MDXLIII, Mense Iunio. https://cudl.lib.cam.ac.uk/view/PR-CCF-00046-00036/7

1545 Thomas Phaer (o Phayer) (1510 circa - 12 agosto 1560)

Scrive "Boke of children", considerata la prima opera di pediatria in inglese, una compilazione di quanto si sapeva all'epoca in materia. Un esempio dei consigli contenuti: "Per provvedere a una facile eruzione

Scrive "Pake of children" considerate la r

Quando	Chi Cosa
	dei denti, si ungano le gengive con le cervella d'una lepre mescolata a grasso di cappone e miele".
1556	Pierre Franco (Turriers, Provenza, 1500 circa - 1580 circa) Esegue la litotomia per via sovrapubica, descrive l'ernia strozzata, opera la cataratta. Afferma: "Medici e chirurghi, quando non ottengono esito positivo, possono sempre difendersi e salvarsi, ma se sbagliamo noi litotomisti non ci resta che la fuga per avere salva la vita".  [immagini in A3]
	PETIT TRAITE CONTENANT VNE DES PARTIES PRINCIPALLES DE CHIRVRGIE, Laquelle les Chirurgiens hernieres excercent, ainsi quil est montre en la page suivante. Fait par Pierre Franco chirurgien de Lausane. A LYON, Par Antoine Vincent, M.D.LVI. https://play.google.com/books/reader?id=oQdmAAAAAAAJ
1559	Matteo Realdo Colombo (Cremona, 1516 - Roma, 1559)  Nel "De re anatomica" descrive la circolazione polmonare del sangue.
	REALDI COLUMBI CREMONENSIS, In almo Gymnalio Romano Anatomíci celeberrimi, DE RE ANATOMICA LIBRI XV. VENETIIS, Ex Typographia Nicolai Bevilacquæ 1559. CVM PRIVILEGIIS. https://play.google.com/books/reader?id=3SxVAAAAcAAJ
1561	Gabriele Falloppio (Modena, 1523 circa - Padova, 9 ottobre 1562)  Descrive tra le altre strutture anatomiche l'acquedotto vestibolare, e le salpingi, successivamente note anche come "tube di Falloppio".
	GABRIELIS FALLOPPII MEDICI MVTINENSIS OBSERVATIONES Anatomicæ. AD PETRVM MANNAM medicum Cremonensem. Cum Privilegio Summi Pontificis, Regis Philippi, Senatusque Veneti. VENETIIS. Apud Marcum Antonium Vlmum MDLXI. https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-2235026R-bk https://play.google.com/books/reader?id=pQvjc1gZWXkC
1572	Ambroise Paré (Laval, 1510 - Parigi, 20 dicembre 1590)  Considerato il più importante chirurgo dell'epoca premoderna, a fronte delle ferite devastanti che incontra nelle campagne di guerra inizia a impiegare metodi più conservativi: la legatura delle arterie in luogo della cauterizzazione, l'applicazione alle ferite di un "emolliente di uova, olio di rose e trementina" in luogo di "olio di sambuco bollente". Celebre una sua espressione, che ricorre sovente nei suoi libri: "Je le pansay; Dieu le guarit".  [immagini in A4]
	CINQ LIVRES DE CHIRVRGIE. 1. Des bandages. 2. Des fractures. 3. Des luxations, avec une Apologie touchant les harquebousades. 4. Des morsures & piqueures venimeuses. 5. Des gouttes. Par Ambroise Paré, premier Chirurgien du Roy, & iurè a Paru. A PARIS, Chez André Wechel. Avec privilege du Roy. 1572. https://play.google.com/books/reader?id=cFVWAAAAcAAJ
1572	In due libri di speziali veneziani si trovano la ricetta della Teriaca di Andromaco, medico di Nerone (37-68 e.v.) e la ricetta del Mitridato, risalente a circa un secolo prima e così denominata da Mitridate VI re del Ponto (ca. 132-63 a.e.v.), della quale la Teriaca era un adattamento. [immagini in A5]
	DELLA THERIACA ET DEL MITHRIDATO LIBRI DVE DI M. BARTOLOMEO MARANTA, A.M.FERRANTE IMPERATO; Ne quali s'insegna il vero modo di comporre i sudetti antidoti, et s'esaminano con diligenza tutti i medicamenti che v'entrano. CON PRIVILEGIO. IN VINEGIA Appreßo Marcantonio. Olmo M.D.LXXII https://play.google.com/books/reader?id=DABnAAAACAAJ
	AVERTIMENTI NELLE COMPOSITIONI DE' MEDICAMENTI PER VSO DELLA SPETIARIA. Vtiliffimi à Medici, à Specialj & ad'ogni famiglia. CON VNA DILIGENTE ESAMINATIONE di molti Simplici, tratta da più degni Auttori, Antichi, & Moderni. CON TAVOLE VTILISSIME per più chiara intelligenza di tutta l'opera. DI GIORGIO MELICHIO AVGVSTANO, Spetiale allo Struzzo in Venetia. DI NVOVO AGGIONTOVI vn belliffimo

Quando	Chi Cosa
	Trattato delle mirabili virtù della Theriaca. DEL ECCELLENTISSIMO SIG. ORATIO Guarganti da Soncino, Medico Filosofo. CON PRIVILEGIO. IN VENETIA Appresso Nicolò Polo. MDXCVI. https://play.google.com/books/reader?id=O53IBBvWqz8C
1597	Gaspare Tagliacozzi (Bologna, marzo 1545 - Bologna, 7 novembre 1599) Antesignano della chirurgia plastica e ricostruttiva utilizzando lembi epidermici prelevati dagli arti superiori ricostruisce nasi, labbra e orecchi mutilati. [immagine in A6]
	GASPARIS TALIACOTII BONONIENSIS, PHILOSOPHI ET MEDICI PRAECLARISSIMI; Theoricam ordinariam, & Anatomen in Gymnaſio Bononienʃi publicè profitentis. De Curtorum Chirurgia per inſitionem, LIBRI DVO. In quibus ea omnia, que ad huius Chirurgia, Narium ʃcilicet, Aurium, ac labiorum per inʃitionem reftaurandorum cum Theoricen, tum Practicen pertinere videbantur, clariſsima methodo cumulatiſsimè declarantur. Additis Cutis Traducis inſtrumentorum omnium, atque deligationum Iconibus, & Tabulis. Cum Indice quadruplici expeditiʃʃimo, Capitum ʃingulorum, Authorum, Controverʃiarum, Rerum denique & verborum memorabilium. Cum Privilegijs Summi Pontificis, Cæſareæ Maieſtatis, Chriftianiſſimi Regis Galliæ, Regis Hiſpaniarum, Senatus Veneti, & aliorum Principum. VENETIIS, MDXCVII Apud Gaſparem Bindonum iuniorem.  https://play.google.com/books/reader?id=SvJbAAAAcAAJ
1603	Santorio Santori (o Santorio; Capodistria, 29 marzo 1561 - Venezia, 22 febbraio 1636) Studia la "perspiratio insensibilis" attraverso pesate, realizza il "pulsilogium" cioè un orologio per la misura del polso e un termometro per uso clinico.
	METHODI Vitandorum errorum Omnium, QVI IN ARTE MEDICA CONTINGVNT Libri Quindecim, Quorum principia Junt ab auctoritate Medicorum, & PhiloJophorum principum deJumpta, eaq; omnia experimentis, & rationibus analyticis comprobata. SANCTORIO SANCTORIO IVSTINO POLITANO Medico, & PhiloJopho AVCTORE AD FERDINANDVM AVSTRIÆ ARCHIDVCEM SERENISSIMVM, & invictisimum. CVM TRIPLICI INDICE VNO LIBRORVM, altero Capitum omnium, tertio rerum notabilium. CVM PRIVILEGIIS. VENETIIS, M.DCIII Apud Franciscum Barilettum. https://play.google.com/books/reader?id=LfNbAAAAcAAJ
1604	Giovanni Keplero (Johannes Kepler; Weil der Stadt, 27 dicembre 1571 - Ratisbona, 15 novembre 1630) Completa l'ottica geometrica fondando le basi scientifiche del telescopio e del microscopio.
	AD VITELLIONEM PARALIPOMENA, Quibus ASTRONOMIÆ PARS OPTICA TRADITVR; Potißimum DE ARTIFICIOSA OBSERVATIO NE ET ÆSTIMATIONE DIAMETRORVM deliquiorumq; Solis & Lunæ. CVM EXEMPLIS INSIGNIVM ECLIPSIVM. Habes hoc libro, Lector, inter alia multa nova, Tractatum luculentum de modo viſionis, & humorum oculi vʃu, contra Opticos & Anatomicos, AVTHORE IOANNE KEPLERO, S. C. Mtu Mathematico. FRANCOFVRTI, Apud Claudium Marnium & Hæredes Ioannis Aubrii Anno M.DCIV. Cum Privilegio S. C. Maieſtatis. https://play.google.com/books/reader?id=HuicdJ-iSNsC
1624	Galileo Galilei (Pisa, 15 febbraio 1564 - Arcetri, 8 gennaio 1642)  Descrive un " occhialino per vedere da vicino le cose minime".
	Galileo Galilei. Lettera a Federico Cesi, Firenze, 23 settembre 1624. In: Le opere di Galileo Galilei. Prima edizione completa condotta sugli autentici manoscritti Palatini e dedicata a S.A.I. e R. Leopoldo II Granduca di Toscana. Tomo VI, Firenze, Società Editrice Fiorentina, 1847, p. 297. https://play.google.com/books/reader?id=Rv3Pb7orJcUC
1627	Gaspare Aselli (Cremona, 1581 - Milano, 9 settembre 1625) Viene pubblicato postumo il libro nel quale Aselli descrive la scoperta dei vasi chiliferi nel mesentere del cane.
	De Lactibus Sive LACTEIS VENIS Quarto Vasorum Mesaraicorum genere Novo Invento GASPARIS ASELLII CREMON <sup>IS</sup> . Anatomici Ticinensis DISSERTATIO Qua Sententię Anatomicę multę, vel perpera receptę

Quando	Chi Cosa
	convelluntur vel parum perceptę illustrantur. A D Ampliss. <sup>m</sup> et Exc. <sup>m</sup> Regiữ Senatữ MEDIOLANI Apud Io. Baptám Bidellium. M.DC.XXVII. https://play.google.com/books/reader?id=mdUwXYn0xjUC
1628	William Harvey (Folkestone, 1 aprile 1578 - Roehampton, 3 giugno 1657) Scopre la circolazione del sangue, che descrive nel "Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus".
	EXERCITATIO ANATOMICA DE MOTV CORDIS ET SANGVINIS IN ANIMALIBVS, GVILIELMI HARVEI ANGLI, Medici Regii, & Professoris Anatomia in Collegio Medicorum Londinensi. FRANCOFVRTI, Sumptibus GVILIELMI FITZERI. M.DC.XXVIII.
	https://play.google.com/books/reader?id=LFhcAAAAcAAJ  II facsimile dell'originale è incluso nell' del 1928 dedicata al tricentenario dell'opera di Harvey: TERCENTENNIAL EDITION. EXERCITATIO ANATOMICA DE MOTU CORDIS ET SANGUINIS IN ANIMALIBUS. By WILLIAM HARVEY, M.D. With an English Translation and Annotations by Chauncey D. Leake, Professor of Pharmacology, University of California. CHARLES C. THOMAS, SPRINGFIELD, ILLINOIS BALTIMORE, MARYLAND. M.CM.XXVIII.
	https://ia601605.us.archive.org/12/items/exercitatioanato00harv/exercitatioanato00harv.pdf
1651	Jean Pecquet (9 maggio 1622, Dieppe - 26 febbraio 1674) Dimostra che i vasi chiliferi scoperti da Aselli si collegano con la corrente sanguigna. [immagini in <u>A7</u> ]
	IOANNIS PECVETI DIEPÆI EXPERIMENTA NOVA ANATOMICA, QVIBVS INCOGNITVM HACTENUS Chyli RECEPTACULUM, & ab eo per Thoracem in ramos uíque Subclavios VASA LACTEA deteguntur. EIUSDEM DISSERTATIO ANATOMICA DE CIRCULATIONE SANGUINIS, ET CHYLI MOTU. Accedunt Clarifimorum Virorum perelegantes ad Authorem Epiftolæ. PARISIIS, SEBASTIANVM CRAMOISY, Regis & Reginæ Regentis Architypographum, ET GABRIELEM CRAMOISY. M.DC.LI. CVM PRIVILEGIO REGIS. https://play.google.com/books/reader?id=4xm5QdjObt8C
1654	Francis Glisson (Bristol, 1599 - Londra, 14 ottobre 1677) Pubblica "Anatomia hepatis", nel quale descrive per la prima volta la capsula epatica.
	FRANCISCI GLISSONII In Inclyta Cantabrigiæ Academia Medicina Professoris publici, & Collegii Londinensis Socii, ANATOMIA HEPATIS. Cui præmittuntur Quædam ad rem Anatomicam universe spectantia. ET Ad calcem Operis subjiciuntur nonnulla de Lymphæ-ductibus nuper repertis. LONDINI, Typis Du-Gardianis, Impensis Octaviani Pullein, apud quem extant venales. M.DC.LIV. https://play.google.com/books/reader?id=Q69jAAAAcAAJ
1660	Sylvius (Franciscus de le Boë Sylvius o Franz de le Boë; Hanau, 15 marzo 1614 - Leida, 15 novembre 1672)
	Il principale esponente della "iatrochimica" con la quale cerca di interpretare i fenomeni fisiologici e biologici in termini chimici, riportandoli fondamentalmente a processi di 'fermentazione' e di 'effervescenza'. Come ci ricorda WL Brown "Ignorando i fatti fondamentali della scienza chimica, gli iatrochimici avevano tentato, ma invano, di spiegare le funzioni del corpo interamente facendo riferimento alle operazioni chimiche e alle azioni di acidi e alcali e fermentazioni, ecc. delle dottrine della scuola iatrochimica ricevettero il sostegno di uomini come il grande matematico e filosofo Descartes e il nostro anatomista Thomas Willis che nonostante la sua formazione anatomica assolutamente solida era un credente e vi aderiva La futilità, anzi l'assurdità, dei tentativi degli iatrochimici si imposero tardivamente alle menti degli uomini, e sorse una scuola che tentò di spiegare tutti i fenomeni del corpo su principi meccanici - la scuola iatromatematica, guidata da Borelli. Ecco un esempio della mancanza di saggezza dei tentativi prematuri di definire la medicina in termini di chimica o fisica".
	FRANCISCI DE LE BOE SYLVII Medicina Practice in Academia Lugduno - Batavà Profefforis COLLEGIUM Medico-Practicum dictatum 1660. FRANCOFURTI, Apud Thomam Matthiam Gótzium   Anno 1664. https://archive.org/details/b3299185x/

Quando	Chi Cosa
	Brown WL. The History of the Introduction of Biochemistry into Medicine [Abridged]. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1932;25(7):1046-1054. doi:10.1177/003591573202500760 https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/003591573202500760
1661	Marcello Malpighi (Crevalcore, 10 marzo 1628 - Roma, 29 novembre 1694)  Malpighi è il primo a cogliere le opportunità offerte dal microscopio ricavandone risultati importanti in campo medico, tanto da essere considerato il padre della anatomia microscopica, tra le altre cose sono sue la prima descrizione degli alveoli polmonari e l'osservazione della circolazione nei vasi capillari.
	De Pulmonibus Observationes Anatomicæ, Bononiæ, Typis Io. Baptiftæ Ferronij 1661. Superiorum permiffu. L'opera è formata da due lettere indirizzate ad A. Borelli. https://play.google.com/books/reader?id=oivCmt0NzbQC
	MARCELLI MALPIGHII. Medici, & Philosophi, nec non Professoris Bononiensis, Regia Societatis Anglicanæ socii. OPERA OMNIA, SEU THESAURUS LOCUPLETISSIMUS BOTANICO-MEDICO-ANATOMICUS, VIGINTI QUATUOR TRACTATUS COMPLECTENS ET IN DUOS TOMOS DISTRIBUTUS, quorum Tractatuum Seriem videre est Dedicatione absoluta. Editio Novisima, cum omnibus Codicibus hactenus publici juris factis collata, nunc primum elegantisima methodò disposita, variis Jconibus, ut de Authorum diversorum opusculis (materiam hanc spectantibus) illustrata, quibus omnes Editiones hactenus caruerunt, notis marginalibus, amplisimis pasim adaucta, crassis emendata sphalmatis, & uberrimis ilustrata Indicibus, tam Capitum, quam Rerum & Verborum. LUGDUNI BATAVORUM, Apud PETRUM VANDER Aa, Bibliopolam. MDCLXXXVII. Cum Privileg. Sacra Casareo Majestatis & D.D. Ordinum Hollandiæ & Westfrisiæ.  https://play.google.com/books/reader?id=40o2AQAAMAAJ
1664	Thomas Willis (Wiltshire, 27 gennaio 1621 - Londra, 11 novembre 1675) Pubblica "Cerebri anatome", una delle prime descrizioni del cervello, la distribuzione delle arteria alla base del cervello è oggi denominata "circolo di Willis". [immagini in A8]
	CEREBRI ANATOME: CUI ACCESSIT NERVORUM DESCRIPTIO ET Usus. STUDIO THOMÆ WILLIS, ex Æde Chrifti Oxon. M. D. & in ifta Celeberrima Academia Naturalis Philofophiæ Profesforis Sidleiani. LONDINI, Typis Ja. Flesher, Impensis Jo. Martyn & Ja. Allestry apud insigne Campanæ in Cœmeterio D. Pauli. MDCLXIV.  https://play.google.com/books/reader?id=mrSEz3dETNAC
1667	Robert Hooke (Freshwater, 18 luglio 1635 - Londra, 3 marzo 1703). Nell'opera "Micrographia" riporta il termine "cellula".
	MICROGRAPHIA: OR SOME Phyfiological Descriptions OF MINUTE BODIES MADE BY MAGNIFYING GLASSES. WITH OBSERVATIONS and INQUIRIES thereupon. By R. HOOKE, Fellow of the ROYAL SOCIETY. LONDON, Printed for John Martyn, Printer to the ROYAL SOCIETY, and are to be fold at his Shop at the Bell a little without Temple Barr. MDCLXVII. https://play.google.com/books/reader?id=W5FqAAAAMAAJ
1669	Richard Lower (St. Tudy, 1631 - Londra, 17 gennaio 1691)  Trasfonde sangue tra due cani (i tentativi da parte di altri di trasfondere sangue nell'uomo furono talmente catastrofici che la pratica venne interrotta fino alla scoperta dei gruppi sanguigni da parte di Karl Landsteiner nel 1901). Comprende che la differenza di colore tra sangue venoso e arterioso è dovuta all'immissione di aria fresca a livello del polmone. Dimostra che durante il raffreddore la secrezione è prodotta dalla mucosa nasale, e non, come fino ad allora ritenuto, dallo "spurgo del cervello".
	TRACTATUS DE CORDE. ITEM De Motu & Colore SANGUINIS, Et Chyli in eum Transitu. Authore RICHARDO LOWER, M.D. AMSTELODAMI, Apud DANIELEM ELZEVIRIUM. M.DC.LXIX https://play.google.com/books/reader?id=5GBHAQAAMAAJ

# Quando Chi Cosa... 1672 Regnier de Graaf (Reijnerus de Graeff; Schoonhoven, 1641 - Delft, 1673) Scopre la struttura oggi nota come follicolo "di Graaf" nell'ovaio, nel titolo dell'opera si legge: "... Sia qli Uomini che tutti gli altri Animali, che si chiamano Vivipari, non meno che Ovipari, traggono la loro origine dall'Uovo...". REGNERI DE GRAAF DE MULIERUM ORGANIS GENERATIONI INSERVIENTIBUS TRACTATUS NOVUS DEMONSTRANS Tam Homines & Animalia cætera omnia, quæ Vivipara dicuntur, haud minus quàm Ovipara ab Ovo originem ducere. AD COSMUM III. MAGNUM ETRURIÆ DUCEM. LUGDUNI BATAV. Ex Officinâ HACKIANA, 1672. https://play.google.com/books/reader?id=QH1VAAAAcAAJ 1679 Théophile Bonet (Ginevra, 6 marzo 1620 – Ginevra, 29 marzo 1689) Anticipa Giovanni Battista Morgagni, che peraltro lo cita, nella ricerca anatomica di sede e cause delle malattie, ma la sua opera viene bollata come inconsistente e demolita da Lennec e Bonet finisce quasi dimenticato. THEOPHILI BONETI D.Med. Nec non Serenißimo quondam Principi Henrico ab Aurelia, Longavilla Duci, & c. à Confiliis Medicis. SEPULCHRETUM SIVE ANATOMIA PRACTICA, Ex CADAVERIBUS MORBO DENATIS Proponens HISTORIAS ET OBSERVATIONES OMNIVM penè humani Corporis affectuum, ipíorumg; Cauías reconditas revelans. Que Nomine tam PATHOLOGIÆ Genuinæ, quàm NOSOCOMIÆ Orthodoxæ fundatrix, imo MEDICINÆ VETERIS ac NOVÆ Promptuarium dici meretur. Cum INDICIBVS necellariis. OPVS OMNIUM MEDICINÆ ET ANATOMIÆ CULTORUM votis hactenus expetitum ſummóque labore decerptum ac congestum. Tomus Primus. AFFECTYS CAPITIS ET PECTORIS CONTINENS. GENEVA, Sumptibus Leonardi Chouët. M.DC.LXXIX. https://play.google.com/books/reader?id=y5-Mi Tt16IC THEOPHILI BONETI MEDICINÆ DOCTORIS, SEPULCHRETUM SIVE ANATOMIA PRACTICA, EX CADAVERIBUS MORBO DENATIS Proponens. HISTORIAS ET OBSERVATIONES Omnium Humani Corporis Affectuum, iplorumq; Caulas reconditas revelans. Que Nomine tam PATHOLOGIÆ Genuinæ, quam NOSOCOMIÆ Orthodoxæ fundatrix; imo MEDICINÆ VETERIS ac NOVÆ Promptuarium dici meretur. Cum INDICIBVS necessariis. EDITIO ALTERA, QUAM NOVIS COMMENTARIIS Et OSSERVATIONIBUS innumeris illustravit, ac tertia ad minimum Parte ameliorem fecit JOHANNES JACOBUS MANGETUS, MEDICINÆ DOCTOR & Serenissimi Electoris Brandeburgici Archiater. TOMUS SECUNDUS. GENEVÆ, CRAMER & PERACHON. M.DCC https://play.google.com/books/reader?id=-hDq8dmMGK4C 1680 Giovanni Alfonso Borelli (Napoli, 28 gennaio 1608 – Roma, 31 dicembre 1679) Viene pubblicata postuma l'opera" De motu animalium" il trattato sulla fisiologia animale considerato il manifesto della "iatromeccanica" ossia dell'idea, in contrapposizione alla "iatrochimica", di superare la teoria umorale di Ippocrate e gli spiriti di Galeno fondando una nuova scienza medica che interpreti i fenomeni fisiologici e patologici impiegando le leggi della meccanica. Il "De Pulmonibus Observationes Anatomicæ" di Marcello Malpighi è formato da due lettere a lui indirizzate. [immagine in A9] DE MOTV ANIMALIVM IO. ALPHONSI BORELLI NEAPOLITANI MATHESEOS PROFESSORIS Opus Posthumum. PARS PRIMA. ROMAE, Ex Typographia Angeli Bernabò. M.DC.LXXX. SVPERIORVM PERMISSV. https://play.google.com/books/reader?id=gVmLjdkwVA8C Edizione del 1710 https://play.google.com/books/reader?id=tTfSAWZvIhcC JOH. ALPHONSI BORELLI, Neapolitani Matheseos Professoris, DE MOTU ANIMALIUM PARS SECUNDA SUB IISDEM FAUSTISSIMIS REGINÆ CHRISTINÆ AUSPICIIS. Editio Altera. Correctior & emendatior. LUGDUNI in BATAVIS. Apud CORNELIUM BOUTESTEYN, JONANNEM de Vivie, PETRUM vander Aa, & D'ANIELEMà'GAESBEECK. ANNO M DC LXXXV. https://play.google.com/books/reader?id=a75dAAAAAAAAJ

Quando	Chi Cosa
1683	Thomas Sydenham (Wynford Eagle, 10 settembre 1624 - Londra, 24 settembre 1689) Lascia descrizioni accurate delle epidemie di malattie infettive, inclusa la peste di Londra del 1665, di sintomi e segni del morbillo nel bambino, della gotta (di cui soffriva).
	OBSERVATIONES MEDICE CIRCA MORBORUM ACVTORV HISTORIAM ET CVRATIONEM Authore THOMAS SYDENHAM MD. Accefferunt EPISTOLA EIUSDEM DUE Refponforiæ, Prima de Morbis Epidemicis ab Anno 1675. ad Ann. 1680. Secunda de Luis Venereæ Hiſtoriâ & Curatione. GENEVÆ, Apud SAMUELEM DE TOURNES, M.DC.LXXXIII.  https://play.google.com/books/reader?id=2V9WAAAACAAJ A TREATISE OF THE GOUT AND DROPSY. In: THE WHOLE WORKS Of that Excellent PRACTICAL PHYSICIAN, Dr. Thomas Sydenham: WHEREIN Not only the HISTORY and CURES of acute Diſeaſes are treated of, after a new and accurate Method; but alſo the ſhorteft and ſaſeſt way of curing moft Chronical Diſeaſes. THE TENTH EDITION: Corrected from the Original Latin, BY JOHN PECHEY M. D. Of the College of
	Phyficians in London. LONDON: Printed for W. FEALES 1734.  https://play.google.com/books/reader?id=M_haAAAAQAAJ
1687	Francesco Redi (Arezzo, 18 febbraio 1626 - Pisa, 1 marzo 1697)  Dimostra con un esperimento semplice ma dai risultati inequivocabili che le larve di mosca non si generano spontaneamente dalla carne putrescente. Verrà citato da Louis Pasteur nel lavoro del 1861 nel quale questi demolisce la dottrina della generazione spontanea dei microorganismi.
	ESPERIENZE INTORNO ALLA GENERAZIONE DEGL'INSETTI FATTE DA FRANCESCO REDI ACCADEMICO DELLA CRVSCA, E DA LUI SCRITTE IN UNA LETTERA ALL 'ILLVSTRISS. SIGNOR CARLO DATI. IN NAPOLI. MDCLXXXVII. Nella Stamperia di Giacomo Raillard. Con Licenza de' Superiori. https://play.google.com/books/reader?id=4fv3zFK8IkIC
1700	Bernardino Ramazzini (Carpi, 4 ottobre 1633 - Padova, 5 novembre 1714)  Descrive le pneumopatie dei minatori e dei marmisti, il saturnismo di tipografi e ceramisti, la malattie degli occhi dei fabbri, e numerose altre malattie legate alla professione praticata in quella che è riconosciuta come la prima opera di medicina del lavoro.
	DE MORBIS ARTIFICUM DIATRIBA BERNARDINI RAMAZZINI IN PATAVINO ARCHI-LYCEO Practicæ Medicinæ Ordinariæ Publici Professoris, ET NATURÆ CURIOSORUM COLLEGÆ. Illustriss. & Excellentiss. DD Ejusdem ARCHI-LYCEI MODERATORIBUS D. MUTINÆ M.DCC. Typis Antonii Capponi, Impressoris Episcopalis. Supriorum consensu.  https://play.google.com/books/reader?id=c3qXkwZ-K98C
1719	Anton van Leeuwenhoek (Delft, 24 ottobre 1632 - Delft, 27 agosto 1723).  Commerciante di stoffe, con microscopi autocostruiti riporta - sotto forma di lettere per la maggior parte indirizzate alla Royal Society di Londra - un numero eccezionale di osservazioni microscopiche originali per le quali viene ricordato come uno dei fondatori dell'osservazione microscopica.
	ANTONII A LEEUWENHOEK REGIÆ, QUÆ LONDINI EST, SOCIETATIS COLLEGÆ, EPISTOLÆ PHYSIOLOGICÆ SUPER COMPLURIBUS NATURÆ ARCANIS; Ubi variorum Animalium atque Plantarum fabrica, conformatio, proprietates atque Operationes, novis & hactenus inobservatis experimentis illustrantur & oculis exhibentur; item peculiares & hactenus incognitæ rerum quarumdam qualitates explicantur: Ut sequens pagina docet: HACTENUS NUMQUAM EDITÆ. Cum figuris æneis, & indice locupletissimo. DELPHIS, Apud ADRIANUM BEMAN, 1719.
	https://play.google.com/books/reader?id=fylOgaVf97gC  ANTONII à LEEUWENHOEK Regiæ Societatis ANGLICANÆ Socii OPERA OMNIA, J ARCANA NATURE, Seu Ope EXACTISSIMORUM MICROSCOPIORUM Detecta, experimentis variis comprobata, EPISTOLIS, Ad varios illustres Viros, UT ET Ad integram, quæ Londini floret, sapientem Societatem, cujus Membrum est, datis, Comprehensa, & Quatuor Tomis distincta, Editio Novissima, prioribus emendatior, cum indicibus cuique Tomo accommodatis. LUGDUNI BATAVORUM, Apud JOH: ARNOLD: LANGERAK, 1722. https://play.google.com/books/reader?id=WSdnAAAACAAJ

Quando	Chi
1727	Cosa  John Freind FRS (1675 - 26 July 1728) Rinchiuso per sei mesi netta Toree di Londra per aver sostenuto la causa degli Stuart, vi scrisse una storia della medicina.  THE HISTORY OF PHYSICK; From the TIME of GALEN, To the Beginning of the Sixteenth Century. Chiefly with Regard to Doctor MEAD. By J. FREIND, M.D. Part I. Containing alla the GREEK WRITERS. The Third Edition. LONDON: Printed for J. WALTHOE, over-against the Royal-Exchange in Cornbill, 1727.  THE HISTORY OF PHYSICK; From teh TIME of GALEN, To the Beginning of the Sixteenth Century. Chiefly with Regard to Doctor MEAD. By J. FREIND, M.D. Part II. The Second Edition, Corrected. LONDON: Printed for J. WALTHOE, over-against the Royal-Exchange in Cornbill, 1727.
1730	https://wellcomecollection.org/works/y3bhpxyb  William Cheselden (19 ottobre 1688 - 10 aprile 1752)  Uno dei maggiori chirurghi del primo '700, medico di Sir Isaac Newton, nella sua "Anatomia" oltre a una appendice sulla litotomia, che eseguiva in tempi spesso dell'ordine di un minuto, e nella quale ridusse la mortalità al 17%, cifra notevolmente bassa in era pre-antisepsi, pre-asepsi epre-anestesia, riporta anche l'esecuzione di una iridotomia con la quale restituì la vista a un giovane cieco.  [immagini in A10]
	THE ANATOMY OF THE Human Body. BY WILLIAM CHESELDEN, SURGEON to Her MAJESTY, F.R.S. And SURGEON to St. Thomas's-Hoſpital. The FOURTH EDITION. With the Addition of an APPENDIX, which alſo is printed ſeparately for the Ufe of thoſe who have the former Editions. LONDON. Printed by W. BOWYER: And fold by J. and J. KNAPTON, A. BETTESWORTH, J. OSBORN and THO. LONGMAN, J. NOON, and J. CLARK, at the Royal-Exchange. MDCCXXX. (Price Bound Five Shillings.) https://play.google.com/books/reader?id=fNhhAAAACAAJ
1744	John Fothergill FRS (8 marzo 1712 - 26 dicembre 1780) Fellow of the Royal Society Con una sua osservazione anticipa la respirazione artificiale.  Observations on the Recovery of a Man Dead in Appearance by Distending the Lungs with Air. By John Fothergill, M.D. LONDON: 1745.  https://play.google.com/books/reader?id=XThCAQAAMAAJ
1752	William Smellie (Lanark, 5 febbraio 1697 - Lanark, 5 marzo 1763)  Considerato l'antesignano dell'ostetrica britannica, è tra i primi ad impiegare il forcipe, che si ritiene sia stato inventato da Peter Chamberlen il vecchio (1560 circa - 1631 circa) ma venne tenuto segreto per quattro generazioni dalla famiglia Chamberlen che in questo arco di tempo contò sette medici, tutti in possesso dello strumento.  A TREATISE ON THE Theory and Practice OF MIDWIFERY. By W. SMELLIE, M.D. The SECOND EDITION, Corrected. LONDON: Printed for D. WILSON and T. DURHAM, at Plato's Head in the Strand. MDCCLII.
1753	https://play.google.com/books/reader?id=9rGGKic47gQC  James Lind (Edimburgo, 4 ottobre 1716 - Gosport, 13 luglio 1794) In una situazione nella quale la dieta a bordo delle navi consisteva in " manzo guasto, maiale rancido, gallette ammuffite e acqua cattiva" associa lo scorbuto alla carenza di verdure e frutta fresca, e pur non avendosi allora idea delle vitamine, prescrive ai marinai malati ricoverati in ospedale terapie a base di limone fresco, contribuendo in modo decisivo alla risoluzione del problema.  A TREATISE OF THE SCURVY. IN THREE PARTS. CONTAINING An inquiry into the Nature, Caufes, and Cure, of that Difeafe. Together with A Critical and Chronological View of what has been publifhed on the fubject. By JAMES LIND, M.D. Fellow of the Royal College of Phyficians in Edinburgh. EDINBURGH: Printed by SANDS, MURRAY, and COCHRAN For A. KINCAID & A. DONALDSON, MDCCLIII. https://play.google.com/books/reader?id=PkRcAAAACAAJ
1753	John Pringle (10 aprile 1707 - 18 gennaio 1782)  Il termine "antisettico" compare per la prima volta in alcune conferenze da lui tenute e riportate in una

Quando	Chi Cosa
	appendice alla sua opera principale "Observations on the Disease of the Army".
	APPENDIX, CONTAINING EXPERIMENTS UPON SEPTIC and ANTISEPTIC Substances. WITH REMARKS relating to their Use in the Theory of MEDICINE. Read at feveral MEETINGS of the ROYAL SOCIETY. In: OBSERVATIONS ON THE Diseases of the Army, IN CAMP and GARRISON. In THREE PARTS. WITH AN APPENDIX CONTAINING SOME PAPERS of EXPERIMENTS, Read at several Meetings of the ROYAL SOCIETY. BY JOHN PRINGLE, M.D. F.R.S. Physician - General to his MAJESTY'S Forces employed abroad during the late War. The SECOND EDITION Corrected, with Additions. LONDON: Printed for A. MILLAR; D. WILSON and T. DURHAM, in the Strand; and T. PAYNE, next the Mews-gat, near St. Martin's Church. MDCCLIII.  https://play.google.com/books/reader?id=czNgAAAACAAJ
1761	Joseph Leopold Auenbrugger (Graz, 19 novembre 1722 – Vienna, 18 maggio 1809) Applica la percussione alla diagnosi delle malattie del petto.
	LEOPOLDI AUENBRUGGER MEDICINÆ DOCTORIS IN CÆSAREO REGIO NOSOCOMIO NATIONUM HISPANICO MEDICI ORDINARII. INVENTUM NOVUM EX PERCUSSIONE THORACIS HUMANI UT SIGNO ABSTRUSOS INTERNI PECTORIS MORBOS DETEGENDI. VINDOBONÆ, TYPIS JOANNIS THOMÆ TRATTNER, CAS. REG. MAJEST. AULÆ TYPOGRAPHI. MDCCLXI. https://play.google.com/books/reader?id=f06JnVJb5CQC
1761	Giovanni Battista Morgagni (Giovan Battista Morgagni, o anche Giambattista Morgagni; Forlì, 25 febbraio 1682 - Padova, 5 dicembre 1771)  Per la sua opera di indagine per via anatomica di sedi e cause della malattie viene considerato il fondatore dall'anatomia patologica. Con lui si incomincia a vedere il nesso tra reperto autoptico e sintomi clinici.
	JO <sub>A</sub> BAPTISTÆ MORGAGNI P. P. P. P. DE SEDIBUS, ET CAUSIS MORBORUM PER ANATOMEN INDAGATIS LIBRI QUINQUE. DISSECTIONES, ET ANIMADVERSIONES, NUNC PRIMUM EDITAS COMPLECTUNTUR PROPEMODUM INNUMERAS, MEDICIS, CHIRURGIS, ANATOMICIS PROFUTURAS. Multiplex præfixus eft Index rerum, & nominum accuratiffimus. TOMUS PRIMUS DUOS PRIORES CONTINENS LIBROS. VENETIIS, MDCCLXI. EX TYPOGRAPHIA REMONDINIA. SUPERIORUM PERMISSU, AC PRIVILEGIO. https://play.google.com/books/reader?id=9G8daYDIDYMC
	JOA BAPTISTÆ MORGAGNI P. P. P. P. DE SEDIBUS, ET CAUSIS MORBORUM PER ANATOMEN INDAGATIS LIBRI QUINQUE. DISSECTIONES, ET ANIMADVERSIONES, NUNC PRIMUM EDITAS COMPLECTUNTUR PROPEMODUM INNUMERAS, MEDICIS, CHIRURGIS, ANATOMICIS PROFUTURAS. Multiplex præfixus eft Index rerum, & nominum accuratiffimus. TOMUS SECUNDUS TRESS RELIQUOS LIBROS CONTINENS. VENETIIS, MDCCLXI. EX TYPOGRAPHIA REMONDINIA. SUPERIORUM PERMISSU, AC PRIVILEGIO. https://play.google.com/books/reader?id=zf3rMQ-SBTwC
1774	William Hunter (East Kilbride, 23 maggio 1718 - Londra, 30 marzo 1783)  Anatomista e ostetrico scozzese, la sua opera più importante è l'atlante di anatomia dell'utero umano gravido.
	ANATOMIA UTERI HUMANI GRAVIDI TABULIS ILLUSTRATA. AUCTORE GULIELMO HUNTER, SERENISSIMAE REGINAE CHARLOTTAE MEDICO EXTRAORDINARIO, IN ACADEMIA REGALI ANATOMIAE PROFESSORE, ET SOCIETATUM, REGIAE ET ANTIQUARIAE, SOCIO, BIRMINGHAMIAE excudebat JOANNES BASKERVILLE, MDCCLXXIV. LONDINI prostant apud S. BAKER, T. CADELL, D. WILSON, G. NICOL, et J. MURRAY. http://resource.nlm.nih.gov/2491060R
1774	William Hewson (Hexham, 14 novembre 1739 - Londra, 1 maggio 1774)  Dimostra l'esistenza dei vasi linfatici e ne spiega la funzione. Dimostra che la coagulazione del sangue è dovuta a una "linfa coagulabile" (l'attuale fibrinogeno). Descrive eritrociti e leucociti del sangue.  [immagine in A11]
	Experimental Inquiries : PART THE FIRST. CONTAINING AN INQUIRY INTO THE PROPERTIES OF THE

### Quando

Chi Cosa...

BLOOD. WITH REMARKS on fome of its MORBID APPEARANCES: AND AN APPENDIX, RELATING TO The Discovery of the Lymphatic System in Birds, Fish, and the Animals called Amphibious. The THIRD EDITION. By WILLIAM HEWSON, F.R.S. AND TEACHER OF ANATOMY. LONDON: Printed for J. JOHNSON, St. Paul's Church-Yard. M DCC LXXX.

https://play.google.com/books/reader?id=F6VDtlLAYA4C

Experimental Inquiries: PART THE SECOND CONTAINING A DESCRIPION OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN the HUMAN SUBJECT, And in OTHER ANIMALS. ILUSTRATED WITH PLATES: Together with Observations on the LYMPH, and the Changes which it undergoes in some Diseases. BY WILLIAM HEWSON, F.R.S. LONDON AND TEACHER OF ANATHOMY: Printed for J. JOHNSON, No. 72, St. Paul's Church Yard. M.DCC.LXXIV.

https://archive.org/details/b30551067/page/n9/mode/2up

Doyle D. William Hewson (1739-74): the father of haematology. Br J Haematol. 2006 May;133(4):375-81. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06037.x. PMID: 16643443.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643443/

#### 1776

Lazzaro Spallanzani (Scandiano, 12 gennaio 1729 - Pavia, 11 febbraio 1799)

Nel testo citato compare la sua risposta al "... Signor di Needham intorno al Siftema della Generazione..." nella quale riporta che "... refta a conchiuderfi, che ... ne' vafi ermeticamente ferrati, e tenuti per un'ora nell'acqua bollente non nacquero gli Animaletti" confutando così la teoria della generazione spontanea con un esperimento che verrà successivamente ripreso e perfezionato da Louis Pasteur.

-----

OPUSCOLI DI FISICA ANIMALE, E VEGETABILE DELL'ABATE SPALLANZANI REGIO PROFESSORE DI STORIA NATURALE NELL'UNIVERSITA' DI PAVIA; SOCIO DELLE ACCADEMIE DI LONDRA, DE' CURIOSI DELLA NATURA DI GERMANIA, DI BERLINO, STOCKOLM, GOTTINGA, BOLOGNA, SIENA, ec. Aggiuntevi alcune Lettere relative ad essi Opuscoli dal celebre Signor Bonnet di Ginevra, e da altri scritte all'Autore. VOLUME PRIMO. IN MODENA MDCCLXXVI. PRESSO LA SOCIETA' TIPOGRAFICA. Con Licenza de' Superiori.

https://play.google.com/books/reader?id=0RE3AQAAMAAJ

## 1785

William Withering FRS (17 marzo 1741 - 6 ottobre 1799), Fellow of the Royal Society Pubblica una raccolta di osservazioni sull'impiego medico della Digitale.

\_\_\_\_\_

AN ACCOUNT OF THE FOXGLOVE, AND Some of its Medical Uses: WITH PRACTICAL REMARKS ON DROPSY, AND OTHER DISEASES. BY WILLIAM WITHERING, M. D. Physician to the General Hospital at Birmingham. BIRMINGHAM: PRINTED BY M. SWINNEY: FOR G. G. J. AND J. ROBINSON, PATERNOSTER-Row, LONDON. M, DCC, LXXXV.

https://play.google.com/books/reader?id=2EIHAQAAMAAJ

#### 1789

Antoine-Laurent de Lavoisier (Parigi, 26 agosto 1743 – Parigi, 8 maggio 1794)

Considerato il padre della chimica, smonta la teoria del flogisto - con la quale si spiegavano i processi di ossidazione e combustione - dimostrando che questi sono processi combinazione con l'ossigeno e fornisce un contributo fondamentale alla fisiologia medica dimostrando il ruolo dell'ossigeno nella respirazione di animali e piante.

-----

TRAITÉ ÉLÉMENTAIRE DE CHIMIE, PRÉSENTÉ DANS UN ORDRE NOUVEAU ET D'APRÈS LES DÉCOUVERTES MODERNES, PAR M. LAVOISIER. Nouvelle édition, à laquelle on a joint la Nomenclature Ancienne & Moderne, pour ſervir à l'intelligence des Auteurs; différens Mémoires de MM. Fourcroy & Morveau, & le Rapport de MM. Baumé, Cadet, Darcet & Sage, ʃur la néceʃʃité de réformer & de perfectionner la Nomenclature Chimique. Avec Figures & Tableaux. TOME PREMIER. A PARIS, Chez CUCHET, Libraire, rue & hôtel Serpente. M.DCC.LXXXIX.

https://play.google.com/books/reader?id=G5xU1q084KcC

TRAITÉ ÉLÉMENTAIRE DE CHIMIE, PRÉSENTÉ DANS UN ORDRE NOUVEAU ET D'APRÈS LES DÉCOUVERTES MODERNES Avec Figures: Par M. LAVOISIER, de l'Académie des Sciences, de la Société de Médecine, des Sociétés d'Agriculture de Paris & d'Orléans, de la Société de Londres, de l'Institut de Bologne, de la Société Helvétique de Basle, de celles de Philadelphie, Harlem, Manchester, Padoue, & c. SECONDE ÉDITION. TOME SECOND. A PARIS, Chez CUCHET, Libraire, rue & hôtel Serpentes, M.DCC.XCIII.

Quando	Chi Cosa
	https://play.google.com/books/reader?id=zZMimqv-JK8C
1796	Edward Jenner (Berkeley, 17 maggio 1749 - Berkeley, 26 gennaio 1823) Il 14 maggio 1796 Jenner vaccina James Phipps, un ragazzino di otto anni. Otto settimane più tardi inocula il vaiolo al ragazzo, senza che si manifesti la malattia.
	AN INQUIRY INTO THE CAUSES AND EFFECTS OF THE VARIOLÆ VACCINÆ, A DISEASE DISCOVERED IN SOME OF THE WESTERN COUNTIES OF ENGLAND, PARTICULARLY GLOUCESTERSHIRE, AND KNOWN BY THE NAME OF THE COW POX. BY EDWARD JENNER, M.D.F.R.S. & c. London: PRINTED, FOR THE AUTHOR, BY SAMPSON LOW, No. 7, BERWICK STREET, SOHO: AND SOLD BY LAW, AVE-MARIA LANE; AND MURRAY AND HIGHLEY, FLEET STREET. 1798.  https://play.google.com/books/reader?id=tj3h3ZAOppAC
1819	René-Théophile-Marie-Hyacinthe Laennec (Quimper, 17 febbraio 1781 - Douarnenez, 13 agosto 1826) La semeiotica medica che si è arricchita della percussione ideata nel 1761 da Auenbrugger ora con lo stetoscopio inventato da Laennec si arricchisce anche dell'auscultazione. [immagine in A12]
	DE L'AUSCULTATION MÉDIATE OU TRAITÉ DU DIAGNOSTIC DES MALADIES DES POUMONS ET DU COEUR, FONDÉ PRINCIPALEMENT SUR CE NOUVEAU MOYEN D'EXPLORATION. PAR R.T.H. LAENNEC, D.M.P., Médecin de l'Hôpital Necker, Médecin honoraire des Dispensaires, Membre de la Société de la Faculté de Médecine de Paris et de plusieurs autres sociétés nationales et étrangères. TOME PREMIER. A PARIS, CHEZ JA. BROSSON et JS. CHAUDÉ, Libraires, rue Pierre-Sarrazin, nº 9. 1819. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k1065314f.r
	https://play.google.com/books/reader?id=TtTTeKls2bUC  DE L'AUSCULTATION MÉDIATE OU TRAITÉ DU DIAGNOSTIC DES MALADIES DES POUMONS ET DU  COEUR, FONDÉ PRINCIPALEMENT SUR CE NOUVEAU MOYEN D'EXPLORATION. PAR R.T.H. LAENNEC, D.M.P., Médecin de l'Hôpital Necker, Médecin honoraire des Dispensaires, Membre de la Société de la  Faculté de Médecine de Paris et de plusieurs autres sociétés nationales et étrangères. TOME SECOND. A  PARIS, CHEZ JA. BROSSON et JS. CHAUDÉ, Libraires, rue Pierre-Sarrazin, nº 9. 1819.  https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k10653168.r  https://play.google.com/books/reader?id=9RZnAAAACAAJ
1841	Carl Ernst Bock (Lipsia, 21 febbraio 1809 - Wiesbaden, 19 febbraio 1874) Il suo atlante di anatomia del 1841 arriverà nel 1890 alla settima edizione. [immagini in <u>A13</u> ]
	HAND-ATLAS der Anatomie des Menschen nebst einem tabellarischen Handbuche der Anatomie von Prof. Dr. C. E. Bock. Enthält: 28 fein illuminirte Abbildungen, nämlich: 4 Knochentafeln, 1 Bändertafel, 3 Muskeltafeln, 10 Gefässtafeln, 6 Nerventafeln, 4 Eingeweidetafeln. Leipzig, bei F. Volckmar. 1841. https://play.google.com/books/reader?id=WgIPAQAAIAAJ HANDATLAS DER ANATOMIE DES MENSCHEN. Nebst einem tabellarischen Handbuche der Anatomie von Prof. Dr. C. E. BOCK. Dritte Auflage. Verlag der Renger'schen Buchhandlung. 1850. https://library.hungaricana.hu/en/view/MEGY_SZSZ_HELYRITK_1850_Anatomie_Handatlas/ ATLAS OF HUMAN ANATOMY, WITH EXPLANATORY TEXT. BY PROF. DR. C. E. BOCK (Leipsic). CONTAINING Thirty-eight Coloured Plates OF THE BONES, MUSCLES, VESSELS AND NERVES OF THE HUMAN BODY, ORGANS OF SENSE, EYE, EAR, NOSE, AND TONGUE, RESPIRATORY APPARATUS, ABDOMINAL AND PELVIC VISCERA, ORGANIZATION OF FŒTUS, THE TEETH, WITH THE GENITO-URINARY ORGANS OF THE MALE AND FEMALE. NEW YORK: WILLIAM WOOD & COMPANY, 27 GREAT JONES STREET. 1879. https://digirepo.nlm.nih.gov/ext/dw/61020880R/PDF/61020880R.pdf HAND-ATLAS DER ANATOMIE DES MENSCHEN. PROFESSOR D <sup>R.</sup> C. E. BOCK. SIEBENTE AUFLAGE. VOLLSTÄNDIG UMGEARBEITET, VERBESSERT, ERWEITERT, MIT ERLÄUTERNDEM ZWISCHENTEXT UND HAUPTTEXT VERSEHEN VON D <sup>R.</sup> ARNOLD BRASS. IN 5 ABTEILUNGEN: SKELETTSYSTEM — MUSKELSYSTEM — HAUT, SINNESORGANE, NERVENSYSTEM — GEFÄSSSYSTEM — AUFNEHMENDE UND ABSCHEIDENDE ORGANE DES KÖRPERS, MIT 303 FIGUREN AUF 90 TAFELN IN MEHRFACHEM FARBENDRUCK. LEIPZIG, 1890. RENGERSCHE BUCHHANDLUNG, GEBHARDT & WILISCH.

Quando	Chi Cosa					
	https://archive.org/details/handatlasderanat00bock/					
1847	Ignaz Semmelweis Prescrive agli studenti, a partire dal mese di giugno del 1847, che dopo avere frequentato la sala settoria, oltre a lavare le mani con il sapone, le devono con un prodotto a base di cloro prima di visitare le puerpere: l'incidenza della febbre puerperale nel suo reparto cade dall'11% a poco più dell'1%.  Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. Von Ignaz Philipp Semmelweis, Dr.					
	der Medicin und Chirurgie, Magister der Geburtshilfe, o. ö. Professor der theoretischen und practischen Geburtshilfe an der kön, ung. Universität zu Pest etc. etc. Pest, Wien und Leipzig. C. A. Hartleben's Verlags-Expedition. 1861.  https://play.google.com/books/reader?id=DFIdAAAACAAJ					
1847	James Young Simpson (Bathgate, 7 giugno 1811 - Edimburgo, 6 maggio 1870) Il primo ad impiegare come anestetico il cloroformio.					
	ACCOUNT OF A NEW ANÆSTHETJC AGENT, AS A SUBSTITUTE FOR SULPHURIC ETHER IN SURGERY AND MIDWIFERY, BY J. Y. SIMPSON, M.D., F.R.S.E., PROFESSOR OF MIDWIFERY IN THE UNIVERSITY OF EDINBURGH; PHYSICIAN-ACCOUCHEUR TO THE QUEEN IN SCOTLAND, ETC. COMMUNICATED TO THE MEDICO-CHIRURGICAL SOCIETY OF EDINBURGHIS AT TREIR MEETING ON 10TH NOVEMBER 1847. THIRD THOUSAND. EDINBURGH: SUTHERLAND AND KNOX, PRINCES STREET. LONDON: SAMUEL HIGHLEY, 32 FLEET STREET. MDCCCXLVII. https://www.woodlibrarymuseum.org/wp-content/uploads/rare-books/S_ADJH.pdf					
1858	Rudolf Ludwig Karl Virchow (Świdwin, 13 ottobre 1821 - Berlino, 5 settembre 1902)  Con il libro "Patologia cellulare" spazza d'un colpo la vecchia "patologia umorale". Enuncia il concetto per cui la patologia ha le basi nella cellula e getta le basi della moderna diagnostica istologica.					
	DIE CELLULAR PATHOLOGIE in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Zwanzig Vorlesungen, gehalten während der Monate Februar, März und April 1858 im pathologischen Institute zu Berlin von RUDOLF VIRCHOW, o. ö. Prof. der pathologischen Anatomie, der allgemeinen Pathologie u. Therapie an der Universität, Director des patholog. Instituts u. dirigirendem Arzte a. d. Charité. Mit 144 Holzschnitten. BERLIN, 1858. Verlag von August Hirschwald. 69 Unter den Linden (Ecke der Schadowstr.).  https://play.google.com/books/reader?id=Ybpfu5w0614C					
1858	Henry Gray (Londra, 19 settembre 1827 - Londra, 13 giugno 1861) Compre la prima edizione della sua "Anatomia" poi diventata per antonomasia "L'anatomia del Gray" e arrivata oggi alla 41a edizione.					
	Versione online sull'edizione del 1918: Anatomy of the Human Body. TWENTIETH EDITION THOROUGHLY REVISED AND RE-EDITED BY WARREN H. LEWIS ILLUSTRATED WITH 1247 ENGRAVINGSPHILADELPHIA: LEA & FEBIGER, 1918. NEW YORK: BARTLEBY.COM, 2000 https://www.bartleby.com/lit-hub/anatomy-of-the-human-body/					
1861	Louis Pasteur (Dole, 27 dicembre 1822 - Marnes-la-Coquette, 28 settembre 1895).  Dimostra che la fermentazione è dovuta a microrganismi. Prepara il vaccino contro il carbonchio animale. Il 6 luglio 1885 attua con successo il trattamento antirabico profilattico a Joseph Meister, un ragazzo alsaziano morso da un cane rabido.					
	SUR LES CORPUSCULES ORGANISÉS QUI EXISTENT DANS L'ATMOSPHÈRE. EXAMEN DE LA DOCTRINE DES GÉNÉRATIONS SPONTANÉES. LEÇON PROFESSÉE A LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE PARIS LE 19 MAI 1861. PAR L. M. PASTEUR. MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE PARIS. 1862. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9761522s Bulletin de l'Académie nationale de médecine, séance du 19 février 1878, 3e sér., VII, p, 139-167. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k408668z					

Quando	Chi Cosa
	Oeuvres de Pasteur réunies par Pasteur Vallery-Radot. Tome VI - Maladies virulentes, Virus-Vaccins et Prophylaxie de la Rage. Masson et Cie Éditeurs, Paris, 1933. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6211139g/f13.item Bulletin de l'Académie nationale de médecine, sono disponibili i verbali a partire dal 1836. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/cb34348109k/date
1865	Claude Bernard (Saint-Julien (Rhône) 12 luglio 1813 - Paris 10 febbraio 1878) Introduce il concetto di "omeostasi", scopre il ruolo della secrezione pancreatica nella digestione dei grassi, il ruolo del fegato nella secrezione interna nel sangue del glucosio originato dalla scissione del glicogeno, isola il glicogeno, dimostra che il curaro blocca specificamente la giunzione neuromuscolare, dimostra che il monossido di carbonio blocca il trasporto dell'ossigeno da parte degli eritrociti.
	INTRODUCTION A L'ÉTUDE DE LA MÉDECINE EXPÉRIMENTALE PAR CLAUDE BERNARD Membre de l'Institut de France (Académie des sciences) et de l'Académie imperiale del médecine. Professeur de médecine au Collége de France. Professeur de physiologie générale à la Faculté del sciences. Membre de la Société royale de Londres, de l'Académie del sciences de Saint-Pétersburg et de l'Académie des sciences de Berlin. PARIS, J. B. BAILLIÈRE ET FILS LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE IMPÉRIALE DE MÉDECINE. Rue Hautefeuille, 19. Londres HIPPOLYTE BAILLIÈRE, MADRID C. BAILLY-BAILLIÈRE. 1865. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/btv1b86120273/ DE LA PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE PAR CLAUDE BERNARD, PARIS LIBRAIRIE HACHETTE ET CIE BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 79. 1872. Tous droits réservés https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6216918m/
1867	Joseph Lister (Upton, 5 aprile 1827 - Walmer, 10 febbraio 1912) Con lui nasce l'antisepsi, impiega l'acido carbolico (o fenico) per disinfettare le ferite e nel 1867 scuote il mondo della medicina riportando come in seguito a questo trattamento nel suo reparto di chirurgia: " durante gli ultimi nove mesi non si [è] verificato un solo caso di piemia, cancrena ospedaliera o erisipela".
	Lister J. On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery. Br Med J. 1867 Sep 21;2(351):246-8. doi: 10.1136/bmj.2.351.246. PMID: 20744875; PMCID: PMC2310614.
	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2310614/
	Sir Frederick Treves. The Elephant Man And Other Reminiscences. Cassel and Company Ltd., London, New York, Toronto and Melbourne, 1923, pp. 54-58.
	https://archive.org/details/elephantmanother00trevuoft/ https://www.fadedpage.com/link.php?file=20151212-a5.pdf
1873	Friedrich Gustav Jakob Henle (Fürth, 9 luglio 1809 - Gottinga, 13 maggio 1885)  Nella seconda edizione del suo manuale di anatomia descrive il nefrone, l'unità funzionale del rene deputata al meccanismo di filtrazione del sangue e produzione dell'urina.
	HANDBUCH DER SYSTEMATISCHEN ANATOMIE DES MENSCHE VON Dr. J. HENLE, Professor der Anatomie in Göttingen. IN DREI BÄNDEN. ZWEITER BAND. EINGEWEIDELEHRE. ZWEITE AUFLAGE. MIT ZAHLREICHEN MEHRFARBINGEN IN DEN TEXT EINGEDRUCHTEN HOLESTICHEN. BRAUNSCHWEIG. DRUCH UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN. 1873. https://books.google.it/books?id=KnHXY6Zxyg4C
1874	Gerhard Henrik Armauer Hansen (Bergen, 29 luglio 1841 - Florø, 12 febbraio 1912) Pubblica "Undersøgelser angående Spedalskhedens" ovvero "Indagini sulle cause della Lebbra": per ricordare la sua storica scoperta il Mycobacterium leprae verrà denominato "Bacillo di Hansen".
	INDBERETNING TIL DET NORSKE MEDICINSKE SELSKAB I CHRISTIANIA OM EN MED UNDERSTØTTELSE AF SELSKABET FORETAGEN REISE FOR AT ANSTILLE: UNDERSØGELSER ANGÅENDE SPEDALSKHEDENS ÅRSAGER, TILDELS UDFØRTE SAMMEN MED FORSTANDER HARTWIG. AF G. ARMAUER HANSEN. LÆGE VED. LUNGEGAARDSHOSPITALET FOR SPEDALSKE   BERGEN. Trykt paa selskabets bekostning og udgivet sorn 9de hefte af Norak Magazin for Lagevidenskamben, 3die Raekke 4de Bind, redigeret af Jacob

Quando	Chi Cosa					
	Heiberg. CHRISTIANIA. DET STEENSKE BOGTRYKKERI. 1874. https://wellcomecollection.org/works/db6wqny4					
1877	Ferdinand Julius Cohn (Breslavia, 24 gennaio 1828 - Breslavia, 25 giugno 1898) Riporta un documento eccezionale, le fotografie che Koch ha eseguito al microscopio ad alcuni preparati per illustrare le fasi di sviluppo del Bacillus antracis. [immagine in A14]					
	Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Herausgegeben von Dr. Ferdinand Cohn. Zweiter Band. Mit sechzehn Tafeln. Breslau 1877. J. U. Kern's Verlag (Max Müller).  https://play.google.com/books/reader?id=INHInmMwPQwC  https://ia800204.us.archive.org/1/items/beitrgezurbiolog02berl/beitrgezurbiolog02berl.pdf					
1878	Wilhelm Kühne (Amburgo, 28 marzo 1837 - Heidelberg, 10 giugno 1900) Fisiologo tedesco, è lui a introdurre nel linguaggio medico il termine "enzima".					
1890	Emil Adolf von Behring (Hansdorf, 15 marzo 1854 - Marburgo, 31 marzo 1917) Rende un animale temporaneamente immune dalla difterite iniettandogli il siero ricavato da un altro animale infettato dal bacillo difterico, identificando così il principio della sieroterapia.					
1882	Heinrich Hermann Robert Koch (Clausthal-Zellerfeld, 11 dicembre 1843 - Baden-Baden, 27 maggio 1910) Dimostra l'eziologia batterica della tubercolosi. A lui si deve lo sviluppo della batteriologia medica: coltiva il Bacillus antracis e riproduce il carbonchio negli animali da esperimento, scopre il bacillo tubercolare, porta un contributo fondamentale alla conoscenza del colera, mette a punto le tecniche per la coltura in vitro dei batteri e i passi per dimostrare l'eziologia batterica di una malattia. Nel 1905 Koch riceve il premio Nobel per la medicina "per le sue ricerche e scoperte riguardanti la tubercolosi".					
	Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Herausgegeben von Dr. Ferdinand Cohn. Zweiter Band. Mit sechzehn Tafeln. Breslau 1877. J. U. Kern's Verlag (Max Müller). A pagina 277 compare il contributo di Koch sull'eziologia del carbonchio dal titolo "Die Aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis" https://play.google.com/books/reader?id=INHInmMwPQwC					
	https://ia800204.us.archive.org/1/items/beitrgezurbiolog02berl/beitrgezurbiolog02berl.pdf  Dr. R. Koch. <i>Die Ätiologie der Tuberkulose</i> . Berliner klinische Wochenschrift, 19 Jg., Montag, 10 April 1882, pp. 221-230.					
	https://hdl.handle.net/2027/mdp.39015020075001  Die Cholera auf ihrem neuesten Standpunkte Von Sanitätsrath Dr. R. Koch. Berlin. Berlag von Martin Hampel. 1886.					
	https://play.google.com/books/reader?id=KIV4WVbXJFEC Filippo Pacini Osservazioni microscopiche e deduzioni patologiche sul Cholera asiatico. Firenze, 1854. https://play.google.com/books/reader?id=F9s_AAAAcAAJ					
1882	Sir Alexander Ogston (Aberdeen, 19 aprile 1844 - Aberdeen, 1 febbraio 1929) Identifica lo stafilococco e lo distingue dallo streptococco.					
1884	Theodor Albrecht Edwin Klebs (Königsberg i. Pr., 6 febbraio 1834 - Berna, 23 ottobre 1913) Friedrich August Johannes Loeffler (Francoforte sull'Oder, 24 giugno 1852 - Berlino, 9 aprile 1915) Identificano il Corynebacterium diphtheriae, l'agente eziologico della difterite.					
1884	Albert Fraenkel (Francoforte sul Meno, 10 marzo 1848 - Berlino, 6 luglio 1916) Identifica il Doplococcus pnemoniae, successivamente ridenominato Streptococcus pneumoniae, e agente eziologico di una forma di polmonite.					
1886	David Bruce (Melbourne, 29 maggio 1855 - Londra, 27 novembre 1931) Isola dalla milza di un paziente maltese deceduto, l'agente eziologico della malattia: un batterio che chiamò Micrococcus melitensis e che in suo onore poi verrà ridenominato Brucellla melitensis. Nel 1903 dimostrerà che la malattia del sonno è dovuta ad un protozoo, ed è trasmessa dalla mosca tsè-tsè.					

Quando	Chi Cosa
1891	Charles Louis Alphonse Laveran (Parigi, 18 giugno 1845 – Parigi, 18 maggio 1922)  Dimostra che la malaria è causata da un protozoo della famiglia dei Plasmodi che attacca i globuli rossi.  [immagini in A15]  Successivamente scopre anche gli agenti eziologici della tripanosomiasi.
	DU PALUDISME ET DE SON HÉMATOZOAIRE PAR A. LAVERAN. Médecin principal, Professeur à l'Ecole du Val-de-Grâce, Membre de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, de la Société de Biologie et de la Société de médecine publique. Lauréat de l'Institut (Prix Bréant, 1889). 4 PLANCHES EN COULEUR ET 2 PLANCHES PHOTOGRAPHIQUES. PARIS. G. MASSON, ÉDITEUR. LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE. 120, Bouleverd Saint-Germain, en face de l'École de Médecine. 1891. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5425610h.r  TRYPANOSOMES ET TRYPANOSOMIASES PAR A. LAVERAN MEMBRE DE L'IINSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE ET F. MESNIL CHEF DE LABORATOIRE A L'INSTITUT PASTEUR. AVEC 61 FIGURES DANS LE TEXTE ET UNE PLANGHE HORS TEXTE EN COULEURS. PARIS, MASSON ET C <sup>ie</sup> ÉDITEURS LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE 120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN. 1904. Tous droits réservés. https://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?23201 https://archive.org/details/BIUSante_23201
1890	Felix Philipp Johann Franz Maria Wesener (Spandau 23 luglio 1855, Aquisgrana 5 aprile 1930). Con il suo "Libro di testo dei metodi di esame per la diagnosi delle malattie interne" fonda la diagnostica di laboratorio.
	WREDENS SAMMLUNG KURZER MEDIZINISCHER LEHRBÜCHER. BAND XV. LEHRBÜCHER DER UNTERSUCHUNGS METHODEN ZUR DIAGNOSTIK INNERER KRANKHEITEN. VON Dr. FELIX WESENER, Privatdocenten der klinischen Medicin und I. Assistenzarzte an der Poliklinik zu Freiburg I. B. MIT 28 ABBILDUNGEN IN HOLZSCHNITT. BERLIN, VERLAG VON FRIEDRICH WREDEN. 1890. https://play.google.com/books/reader?id=kPk0AQAAMAAJ Brown WL. The History of the Introduction of Biochemistry into Medicine [Abridged]. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1932;25(7):1046-1054. doi:10.1177/003591573202500760 https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/003591573202500760
1894	Alexandre Émile Jean Yersin (Aubonne, 22 settembre 1863 - Nha Trang, 1º marzo 1943) Kitasato Shibasaburō (Oguni, 29 gennaio 1853 - Nakanojō, 13 giugno 1931) Nel 1894, ad Hong Kong, identificano entrambi contemporaneamente il bacillo della peste (Pasteurella pestis) successivamente ridenominato Yersinia pestis.
1895	Wilhelm Conrad Röntgen (Lennep, 27 marzo 1845 - Monaco di Baviera, 10 febbraio 1923) Scopre i raggi X che sono ancor oggi insostituibili in medicina nell'ambito della "diagnostica per immagini". Sarà nel 1901 il primo premio Nobel per la Fisica.
1896	Scipione Riva-Rocci (Almese, 7 agosto 1863 - Rapallo, 15 marzo 1937)  Il 10 dicembre 1896 sulla "Gazzetta Medica di Torino" nella sezione "Comunicazioni originali" in una nota dal titolo "Un nuovo sfigmomanometro" ne presenta una versione che è sostanzialmente quella moderna. Accreditato dell'invenzione dello sfigmomanometro è invece l'austriaco Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch (9 settembre 1837- Praga 25 aprile 1905) che attorno al 1881 trova come evitare la necessità di collegare direttamente una arteria al dispositivo di misura, una pratica ovviamente inapplicabile.
	Booth J. A short history of blood pressure measurement. Proc R Soc Med. 1977 Nov;70(11):793-9.  PMID: 341169; PMCID: PMC1543468.  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1543468/
1896	Georges-Fernand-Isidor Widal (Dellys, 9 marzo 1862 - Parigi, 14 gennaio 1929) Mette a punto la prova sierologica per la diagnosi delle infezioni da Salmonella (tifo addominale).
1897	Almroth Edward Wright (Middleton Tyas, 10 agosto 1861 - Farnham Common, 30 aprile 1947) Wright dimostra la presenza di anticorpi agglutinanti le brucelle nel siero dei malati di febbre di Malta,

Quando	Chi Cosa				
	oggi la diagnosi sierologia dell'infezione da Brucella porta il suo nome.				
1897	Ronald Ross (Almora, 13 maggio 1857 - Londra, 16 settembre 1932) Dimostra la presenza dei parassiti malarico nello stomaco della zanzara anofele.				
1898	Giovan Battista Grassi (Rovellasca, 27 marzo 1854 - Roma, 4 maggio 1925)  Dimostra che l'anofele è la sola zanzara in grado di trasmettere la malaria.				
	Istituto Superiore di Sanità. Archiss. Archivio multimediale ISS. Grassi, Giovanni Battista. Parassitologo, accademico. https://arch.iss.it/detail/IT-ISS-EACCPF0001-000124/grassi-giovanni-battista				
1900	James Carroll (Woolwich, 5 giugno 1854 - Washington, 16 settembre 1907) Per confermare il fatto che la febbre gialla è causata dalla zanzara Stegomyia fasciata (Aedes aegypti) con il collega Jesse William Lazear si fa pungere da zanzare infette. Lazear muore mentre Carrol sopravvive.				
	American Public Health Association. THE ETIOLOGY OF YELLOW FEVER. A PRELIMINARY NOTE. By WALTER REED, M. D., Surgeon, U.S.A.; JAMES CARROLL, M. D. A. AGRAMONTE, M. D., and JESSE W LAZEAR, M. D., Acting Assistant Surgeon, U.S.A Imprinted from the 'Proceedings of the Twenty-Eighth Annual Meeting, held at Indianapolis, Indiana, October 22, 22, 24, 25 and 26, 1900. COLUMBUS, OHIO: THE BERLIN PRINTING COMPANY. 1901. https://collections.nlm.nih.gov/bookviewer?PID=nlm:nlmuid-101209381-bk				
1901	Emil Adolf von Behring (Hansdorf, 15 marzo 1854 - Marburgo, 31 marzo 1917) Gli viene assegnato il primo premio Nobel per la Fisiologia o Medicina "per il suo lavoro sulla sieroterapia, in particolar modo la sua applicazione contro la difterite". Nella sua "Nobel lecture" Behring riporta: "La sieroterapia nella forma in cui trova applicazione nel trattamento dei pazienti difterici è un metodo curativo antitossico o disintossicante. Essa si basa sull'opinione, sostenuta da Löffler in Germania e da Roux in Francia, che i parassiti che provocano la difterite, i bacilli difterici di Löffler, non causano essi stessi la difterite, ma producono veleni che provocano lo sviluppo della malattia. Senza questo lavoro preliminare di Löffler e Roux non ci sarebbe alcun trattamento sierico per la difterite".				
1901	Wilhelm Conrad Röntgen (Lennep, 27 marzo 1845 - Monaco di Baviera, 10 febbraio 1923) Gli viene assegnato il primo premio Nobel per la Fisica "in riconoscimento degli straordinari servizi che ha reso con la scoperta dei notevoli raggi che successivamente hanno preso il suo nome". Nel giro di pochi anni nasce la radiologia e i medici per la prima volta possono disporre di immagini dell'interno del corpo umano.				
1905	Fritz Richard Schaudinn (Röseningken, 19 settembre 1871 - Amburgo, 22 giugno 1906) Scopre l'agente eziologico della sifilide (Treponema pallidum).				
1909	Archibald Edward Garrod (Londra, 25 novembre 1857 - Cambridge, 28 marzo 1936)  Dopo avere scoperto l'alcaptonuria, pubblica "Inborn errors of metabolism", nel quale sviluppa il concetto di malattie determinate dalla carenza congenita di un enzima.				
1909	Paul Ehrlich (Strehlen, 14 marzo 1854 - Bad Homburg, 20 agosto 1915) Produce contro la sifilide un farmaco, il salvarsan, sostituito nel 1912 dal neo-salvarsan, meno tossico, aprendo l'era della chemioterapia antimicrobica.				
1909	Karl Ernest Landsteiner (Baden, 14 giugno 1868 - New York, 26 giugno 1943) Classifica il sangue degli esseri umani nei gruppi A, B, AB e O e fonda i criteri di compatibilità trasfusionale. Nel 1940, con Alexander Wiener (New York, 16 marzo 1907 - New York, 6 novembre 1976) Landsteiner scopre il fattore Rh.				
	Karl Landsteiner. <i>On individual differences in human blood</i> . Nobel Lecture, December 11, 1930 https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/landsteiner-lecture.pdf				

Quando	Chi				
	Cosa				
1929	Sir Alexander Fleming (Darvel, 6 agosto 1881 - Londra, 11 marzo 1955)  Dimostra l'azione antibatterica del brodo nutritivo nel quale sono state coltivate muffe del genere Penicillium, che denomina "penicillina". La sua scoperta verrà trasformata nel primo antibiotico della storia agli inizi degli anni '40 grazie al lavoro congiunto del biochimico Ernst Boris Chain, tedesco naturalizzato britannico, e di Howard Walter Florey, patologo e farmacologo australiano.  Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzæ. Br J Exp Pathol. 1929 Jun;10(3):226–36. PMCID: PMC2048009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/				
	INTERNATIONAL CONGRESS OF MICROBIOLOGY: A SUCCESSFUL LONDON MEETING. Br Med J. 1936 Aug 8;2(3944):307–10. PMCID: PMC2457049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2457049/ Hare R. New light on the history of penicillin. Med Hist. 1982 Jan;26(1):1-24. doi:				
	10.1017/s0025727300040758. PMID: 7047933; PMCID: PMC1139110.				
	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1139110/ Chain E. Thirty years of penicillin therapy. J R Coll Physicians Lond. 1972 Jan;6(2):103-31. PMID: 4551373; PMCID: PMC5366029. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366029/				
1953	Francis Harry Compton Crick (Northampton, 8 giugno 1916 - San Diego, 28 luglio 2004)  James Dewey Watson (Chicago, 6 aprile 1928)  In una paginetta che ha fatto la storia della medicina pubblicano sulla rivista "Nature" la struttura chimica del DNA, ma sarà necessario oltre un decennio per dimostrare che il codice genetico è scritto con quattro basi, due basi puriniche e due basi pirimidiniche, in parole di tre lettere e per chiarire il significato di tutte le 4³ = 64 triplette.				
	WATSON, J., CRICK, F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature 171, 737–738 (1953). https://doi.org/10.1038/171737a0 https://www.nature.com/articles/171737a0 CRICK, F., BARNETT, L., BRENNER, S. et al. General Nature of the Genetic Code for Proteins. Nature 192, 1227–1232 (1961). https://doi.org/10.1038/1921227a0 https://www.nature.com/articles/1921227a0 The Genetic Codes. Compiled by Andrzej (Anjay) Elzanowski and Jim Ostell at National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, Maryland, U.S.A. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Utils/wprintgc.cgi				
1956	Joe Hin Tjio (2 novembre 1919 - 27 novembre 2001) Albert Levan (8 marzo 1905 - 28 marzo 1998) Dimostrano che il corredo cromosomico umano è costituito da 46 cromosomi. Nasce la citogenetica, che mettendo a punto i metodi per estrarre dal nucleo della cellula umana i 46 cromosomi in esso contenuti e visualizzarli, rappresenta il vertice dello studio della cellula con il microscopio ottico. Tre anni dopo, nello stesso anno, il 1959, Jerome Lejeune dimostra che la sindrome di Down è causata dalla presenza di tre cromosomi 21 (in luogo dei due del corredo cromosomico normale), C. E. Ford dimostra che la sindrome di Turner è causata dalla assenza di un cromosoma del sesso (cariotipo 45,X in luogo del cariotipo 46,XX della femmina normale e del cariotipo 46,XY del maschio normale), P. A. Jacobs e J. A. Strong dimostrano che la sindrome di Klinefelter è causata dalla presenza di un cromosoma X sovrannumerario (cariotipo 47,XXY in luogo del cariotipo 46,XX della femmina normale e del cariotipo 46,XY del maschio normale).				
	TJIO, J.H. and LEVAN, A. (1956), THE CHROMOSOME NUMBER OF MAN. Hereditas, 42: 1-6. https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1956.tb03010.x				

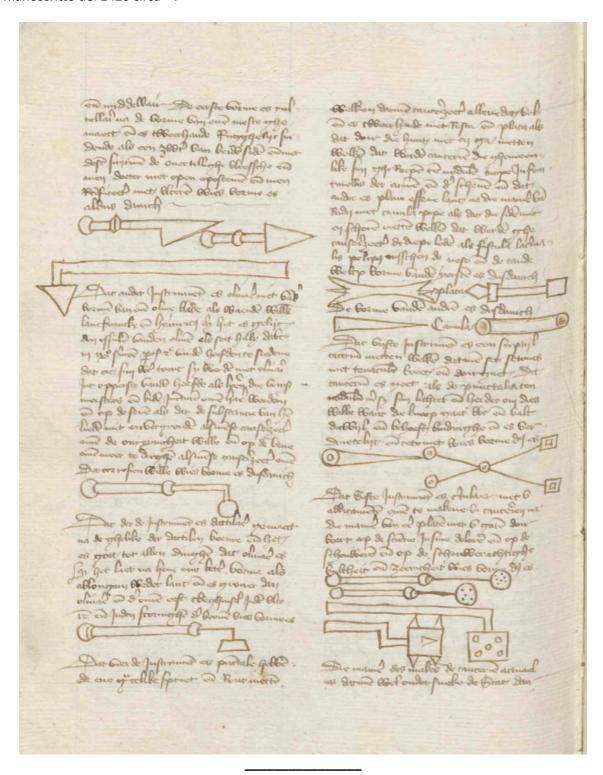
Per riempire il vuoto che è conclusioni riportate nel pro	rimasto tra il 1 essimo e ultimo	1901 e oggi, capitolo.	rimando alle	motivazioni d	ei Premi No	obel <sup>226</sup> e alle
[226] THE NOREL DRIZE						

https://www.nobelprize.org/

# ADDENDUM ICONOGRAFICO Le immagini sono state tratte dalle opere riportate nella sintesi cronologica e documentale. Le date riportate tra parentesi si riferiscono all'anno di datazione dell'opera dalla quale sono state estratte le immagini. Nei rari casi nei quali le immagini sono state tratte da edizioni successive alla prima questa data non corrisponde a quella riportata nella colonna "Quando" della sintesi cronologica e documentale, che riporta invece la data della scoperta o della prima edizione dell'opera o dell'articolo originale.

#### A1. Guy de Chauliach (1420 circa)

Dalla "Chirurgia Magna" la pagina che illustra lo strumentario impiegato per la cauterizzazione delle ferite, nel manoscritto del 1420 circa<sup>227</sup>.



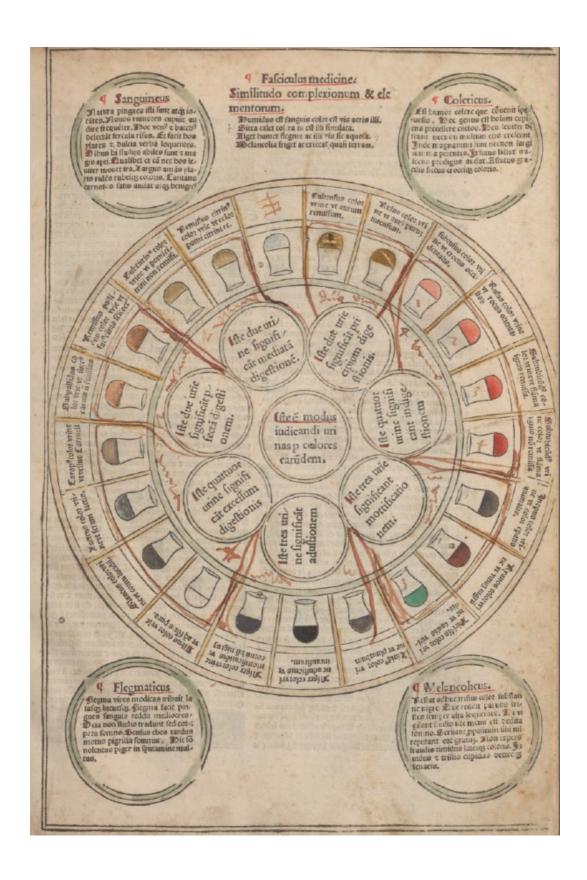
<sup>[227]</sup> I diversi tipi di cauterio riportati nel manoscritto sono illustrati [**Planche I** a p. 698] nell'edizione critica della "Grande Chirurgie" stampata in occasione del sesto centenario dell'Università di Monpellier.

# A2. Johannes de Ketham (1500)

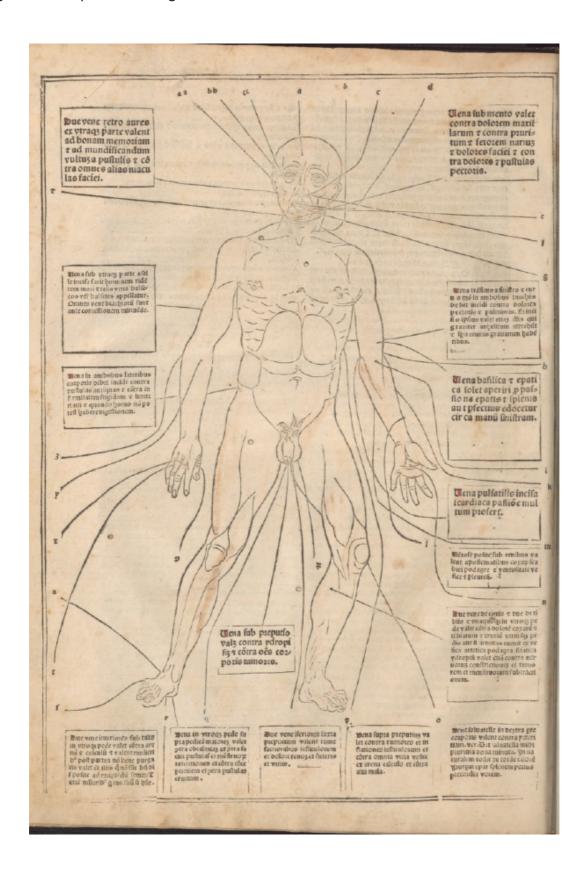
Frontespizio del "Fasciculus medicine" nell'edizione dell'anno 1500.

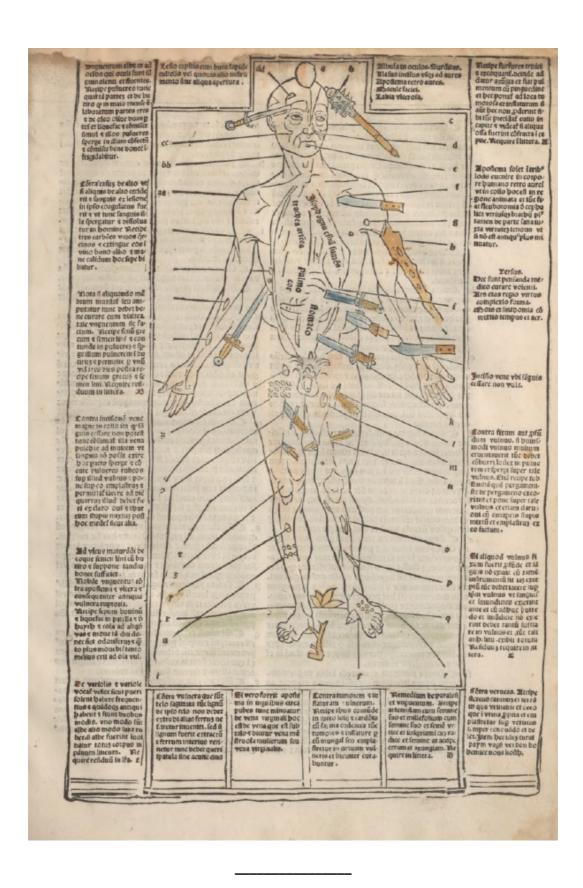


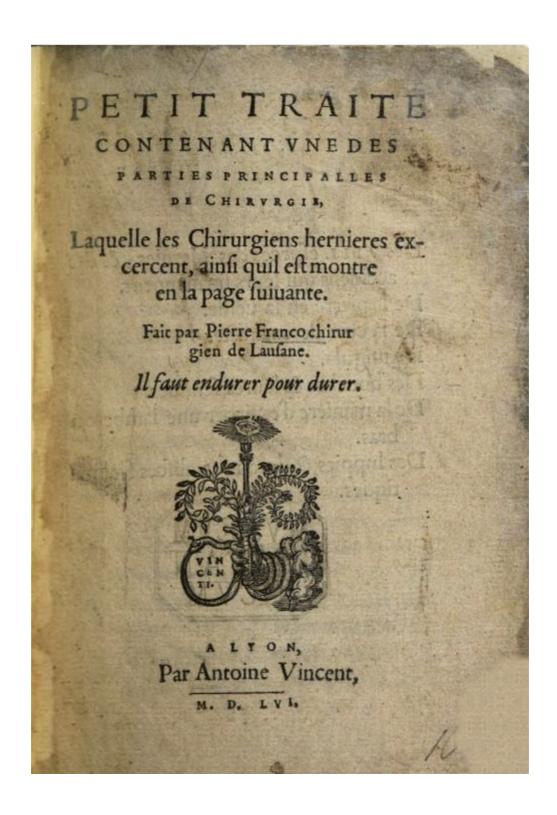
La guida all'esame delle urine.



La guida alle terapie realizzate agendo sulle vene.



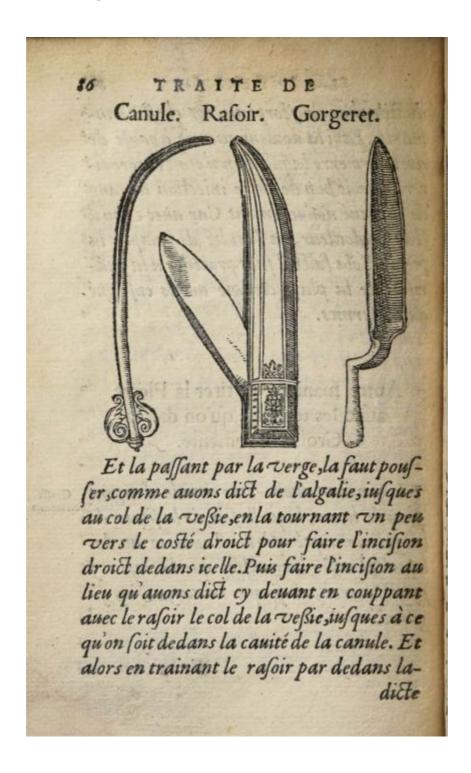


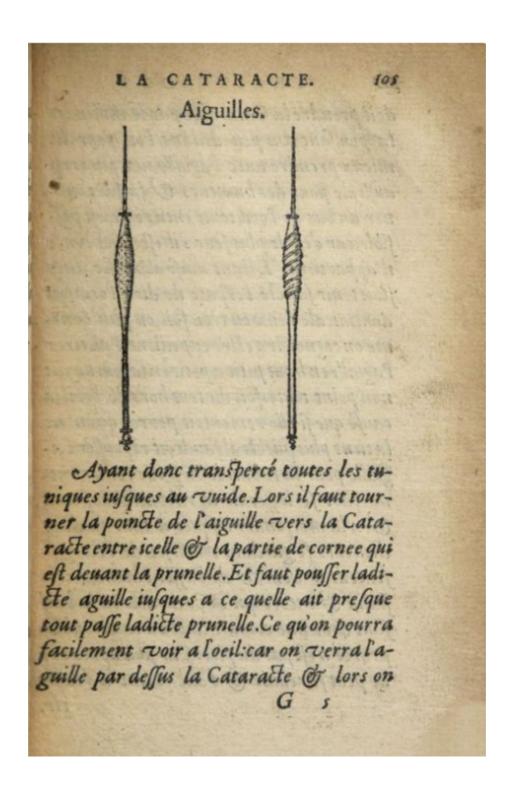


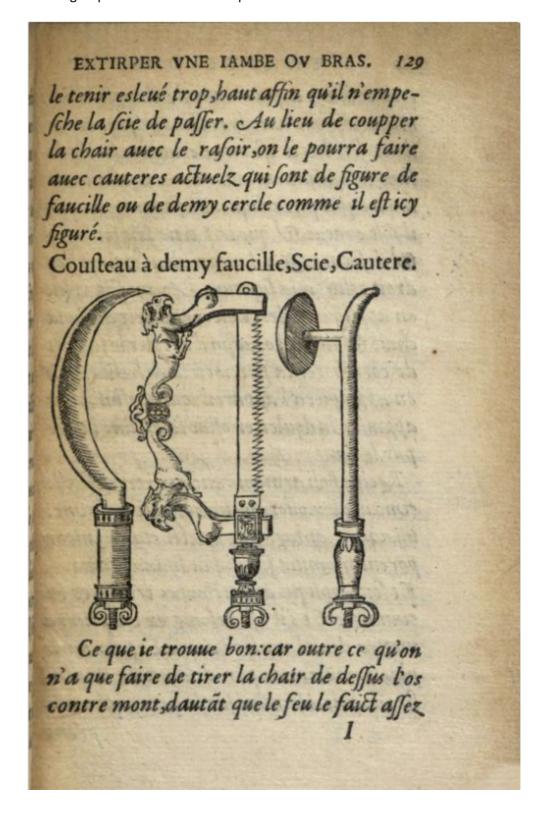
Strumentario chirurgico per l'intervento sull'ernia inguinale.

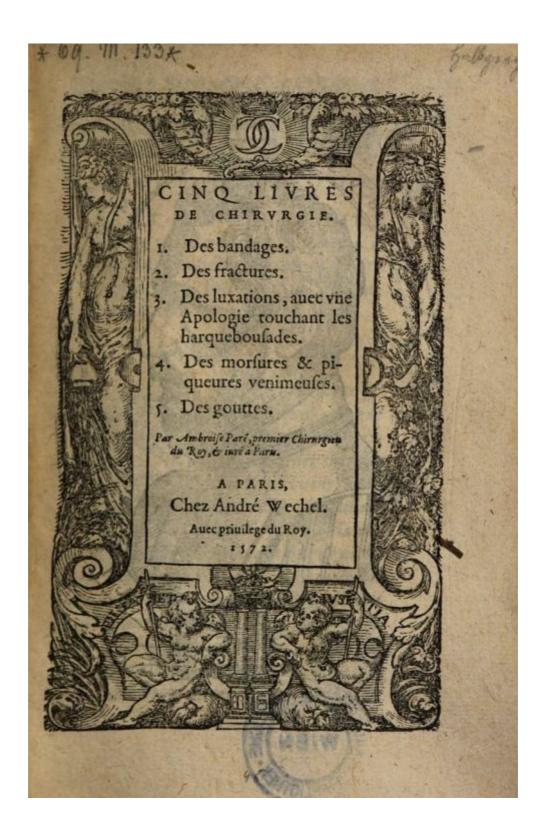


Strumentario chirurgico per la litotomia sovrapubica, al quale Franco aggiunge una pinza di sua invenzione per frantumare i calcoli molto grandi.

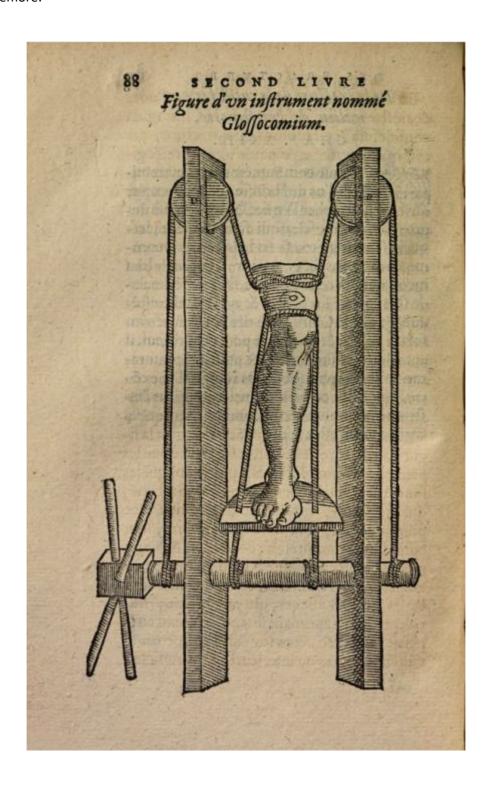


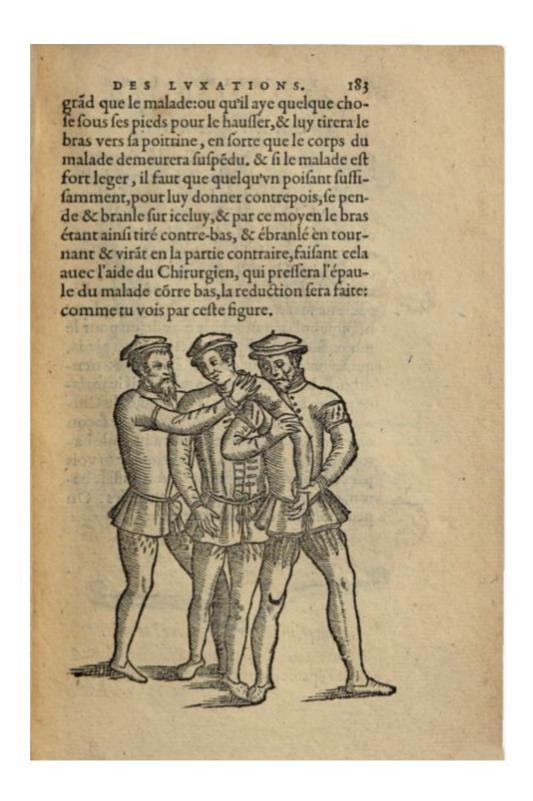




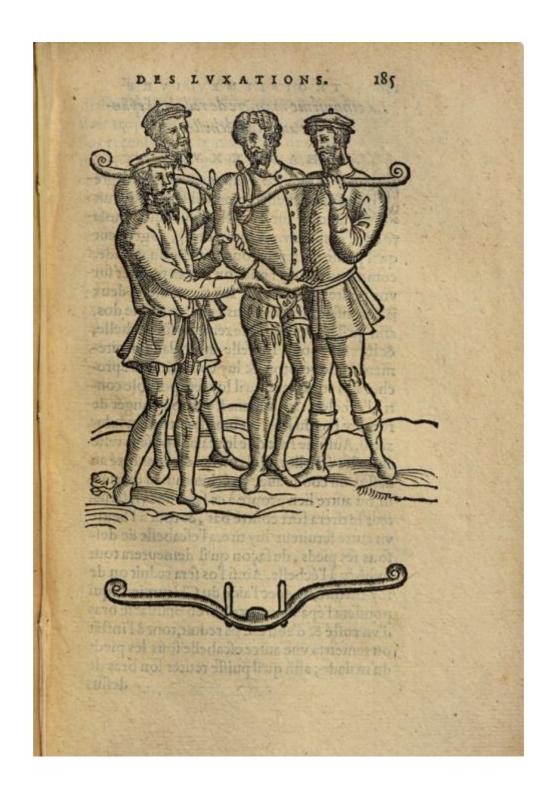


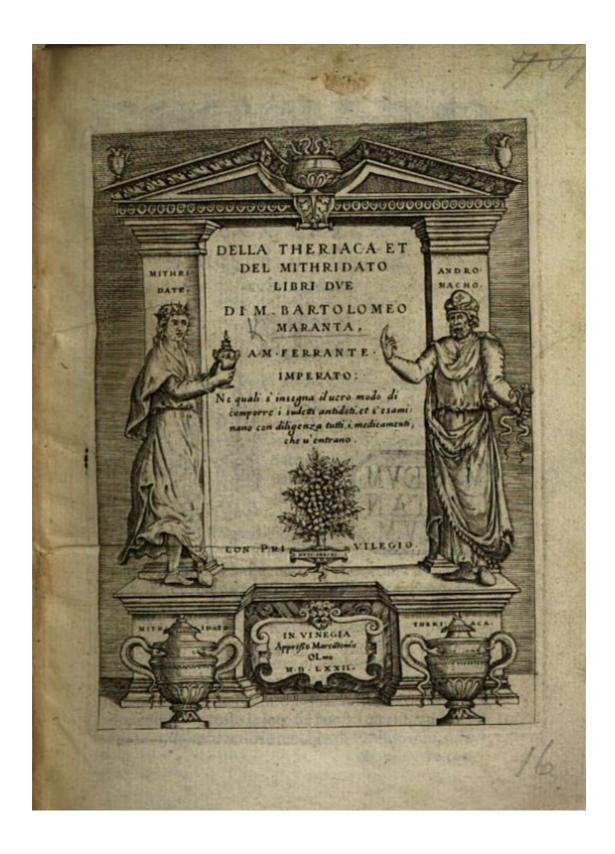
Il dispositivo che poteva essere impiegato quando non riusciva il riallineamento manuale dei monconi nella frattura del femore.

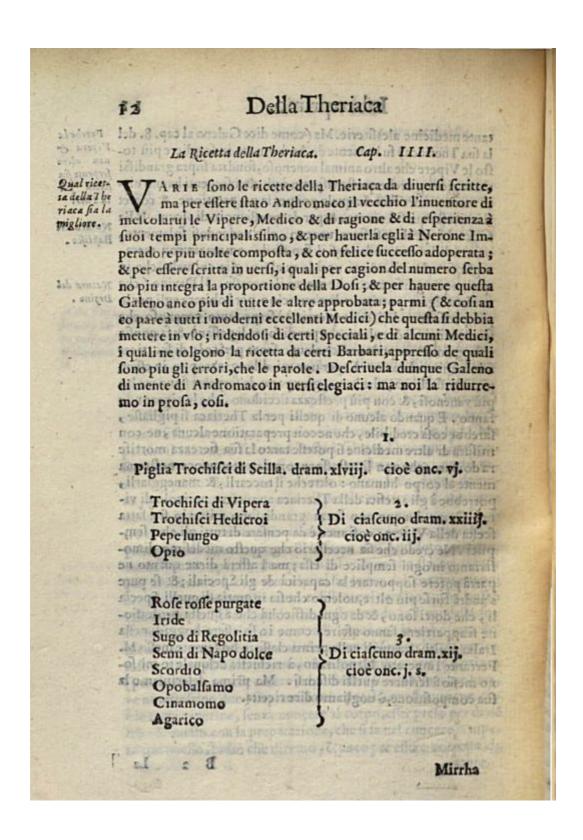


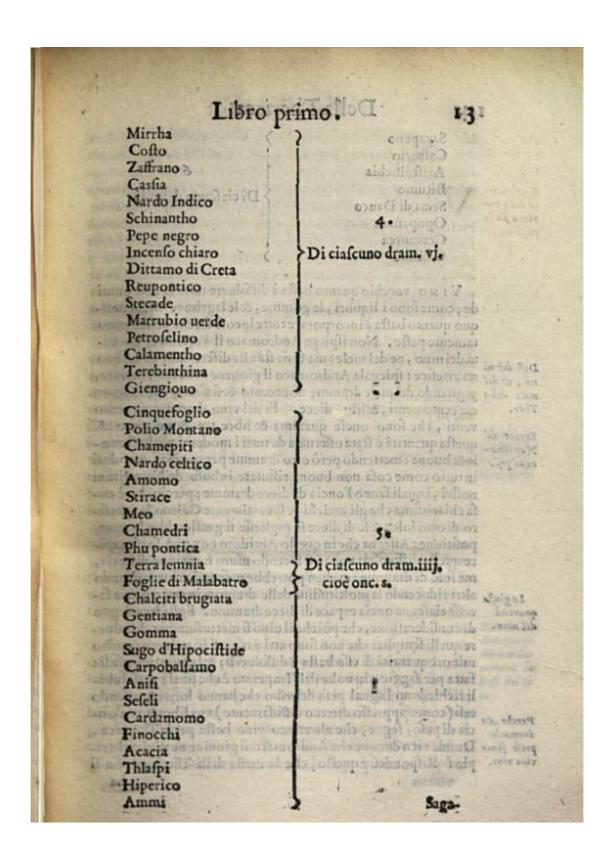


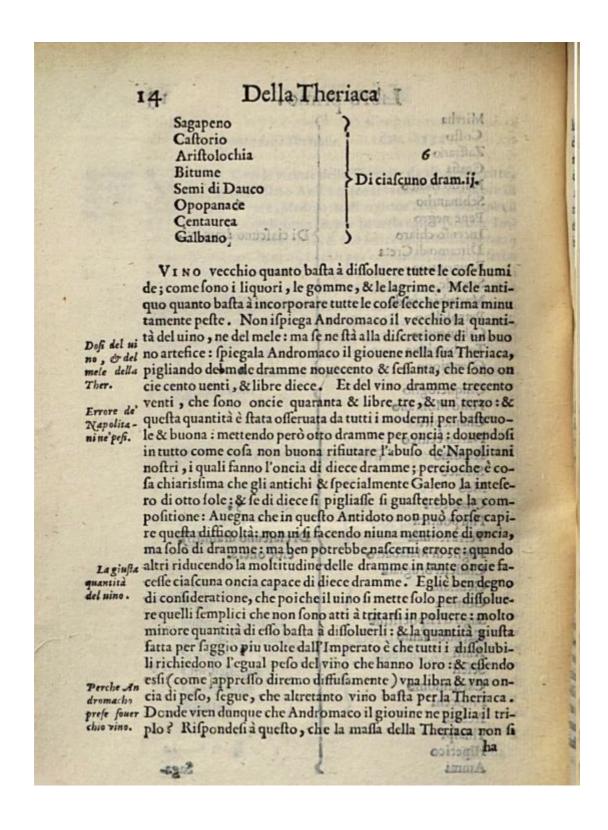
Metodo alternativo per la riduzione della lussazione della spalla.

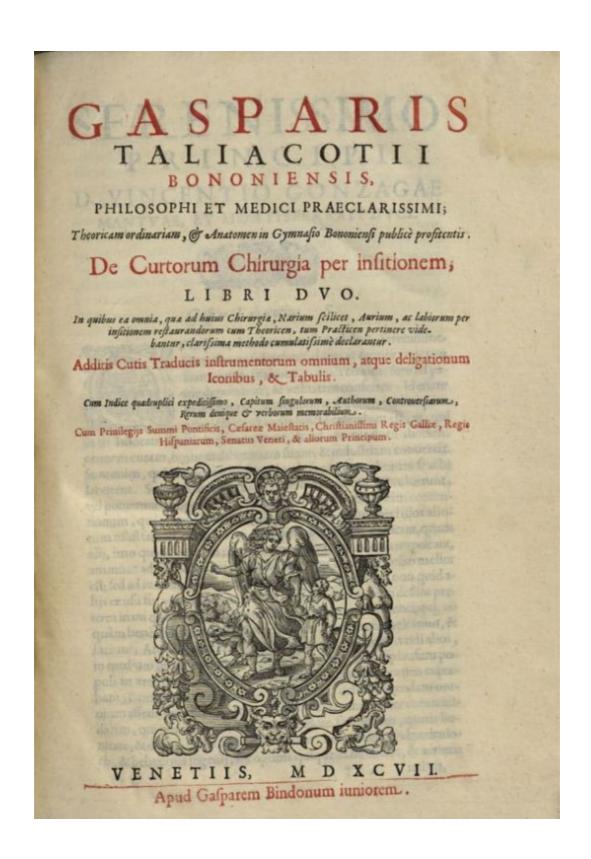




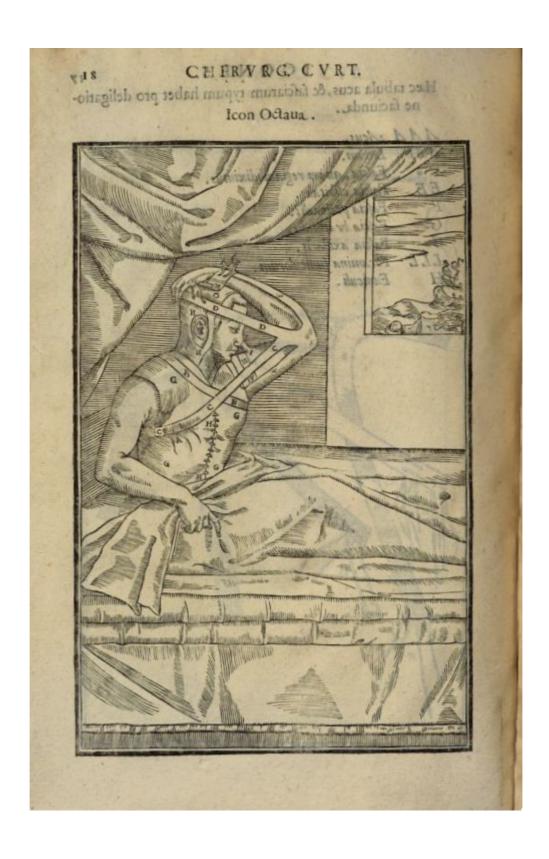








Ricostruzione del naso con un lembo cutaneo.



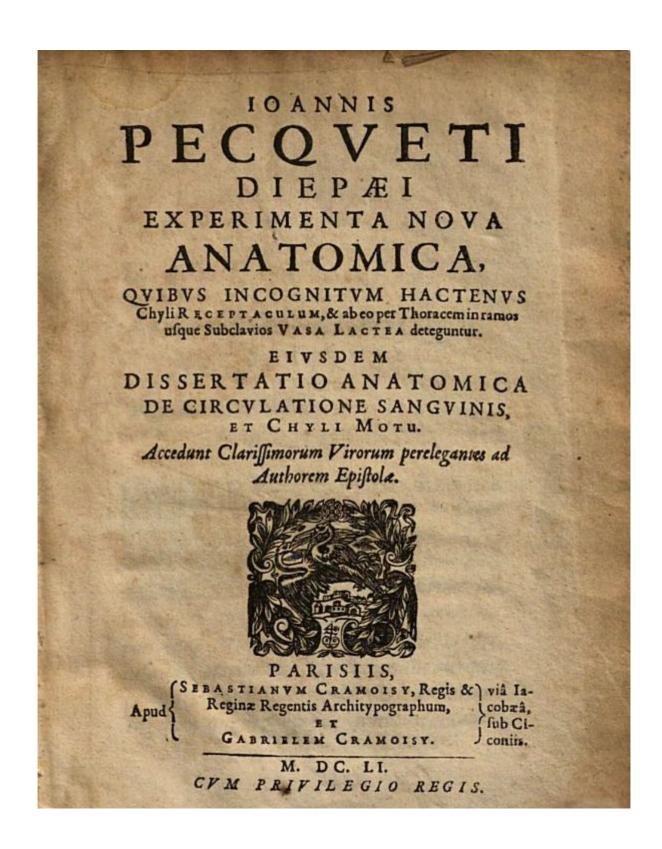
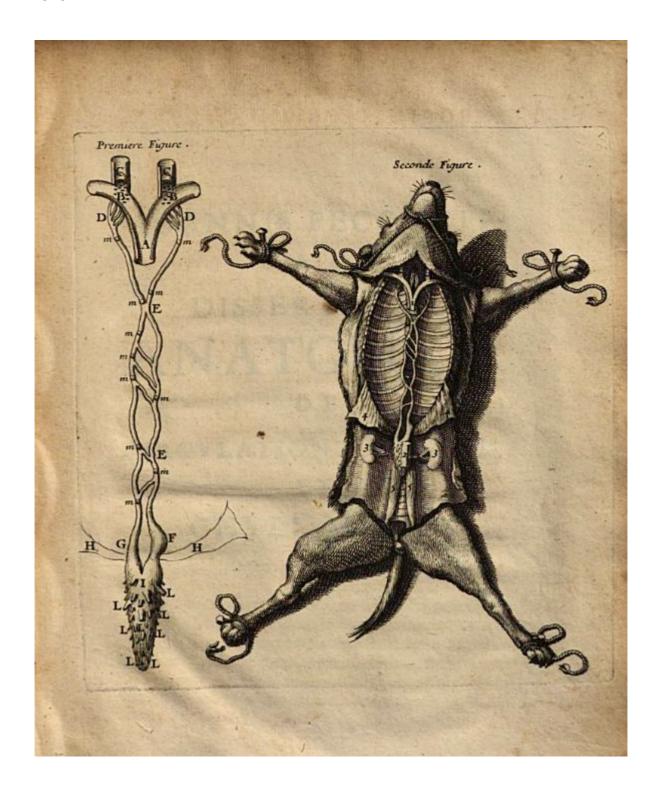


Illustrazione del "receptaculum chili" (cisterna chilifera) nel quale si raccolgono i lipidi provenienti dall'intestino (chilo) che attraverso il dotto toracico sono immessi nel sangue a livello della giunzione tra vena giugulare e vena succlavia.



### EXPOSITIO PRIMÆ FIGURÆ Hac figura exhibet vala Lactea intra Thoracem inventa. una cum Chyli RICEPTACVLO, scorsim à dissecto Animali. A. Truncus ascendentis Cava sursum in longum apertus. BB. Ingulatium Axillarininque Venarum concursus, ubi Chyli Scaturigines intra Cavam, feu Latte arum oftiola pundis defignan-ZOTHIENT. CC. Ingularium Valvula influenti in Cavam Chylo afcenfa inter-DD. Lacteorum Vasorum ad Scaturigines distributio. EE, Diversi, pro nature ludentis arbitrio, vasorum Lacteorum concursus. Ampulla , que intra Thoracem , juxta illefum Diaphragma finistrorsum fapins apparuit. G. Alveus dextrorfum ad Diaphragma excrefcens. HH. Refidua Diaphragmatis portio. I. Chyli RECEPTACVLVM. LLL. Mefentericarum Lactearum trunci ; horum juxta RECE-PTACVL VM amplior tunica valvulas illic delitescentes in refluxuri Chyli interdictum fignificat. mmm. Varia intra Thoracem valvula Chylo concedentes ad Cavans transitum , refugium ad RICEPTACVLVM probi--mon bentes. EXPOSITIO SECVNDÆ FIGVRÆ Hæc figura Canem apertum oftendit cum vasis superiori figura expolitis prout funt in Animante, suo quodque loco disposita, Afcendentis Cava truncus. 2. Superstitu Aorte inter Renes Chyli RECEPTACVLO adherescentis portio. 3. 3. Benes. 4. Diffectum Diaphragma, Turbennungs bet gen 5, 5. - fom fen Lumbares musculi. tisannus, fi ultra effem , numerum augen volt. Cii

# CEREBRI ANATOME:

CUI ACCESSIT

NERVORUM DESCRIPTIO ET Usus.

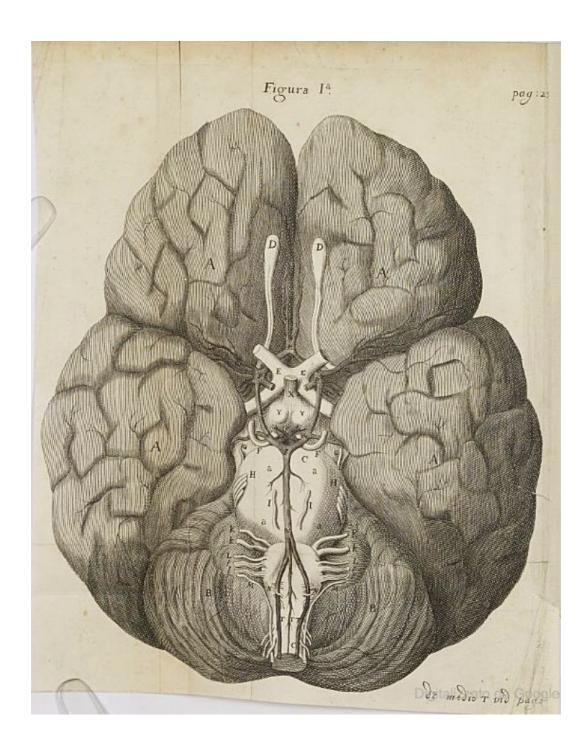
STUDIO D.

THOMÆ WILLIS, ex Æde Christi
Oxon. M. D. & in ista Celeberrima
Academia Naturalis Philosophiæ Professoris Sidleiani.

LONDINI,

Typis Ja. Flesher, Impensis Jo. Martyn & Ja. Allestry apud insigne Campanæ in Cometerio
D. Pauli. MDC LXIV.

Il circolo arterioso alla base del cervello<sup>228</sup>.



[continua alla pagina successiva...]

[228] Oggi denominato "Circolo di Willis".

### Cerebri Anatome.

25

### Figura Prima

Cerebri humani Cranio exempti basin cum Vasorum abscissorum radicibus oftendit.

A. A. A. A. Cerebri quadripartiti anteriores, posterioréfque lobi.

B. B. Cerebellum.

C. C. Medulla oblongata.
D. D. Nervi olfactorii, J.
E. E. Nervi optici, sive Nervi olfactorii, sive Par primum.

Nervi optici, sive Par secundum.

F. F. Nervi oculorum motorii, sive Par tertium.

G. G. Nervi oculorum pathetici, sive Par quartum.

н. н. Nervorum Par quintum. I. I. Nervorum Par Sextum.

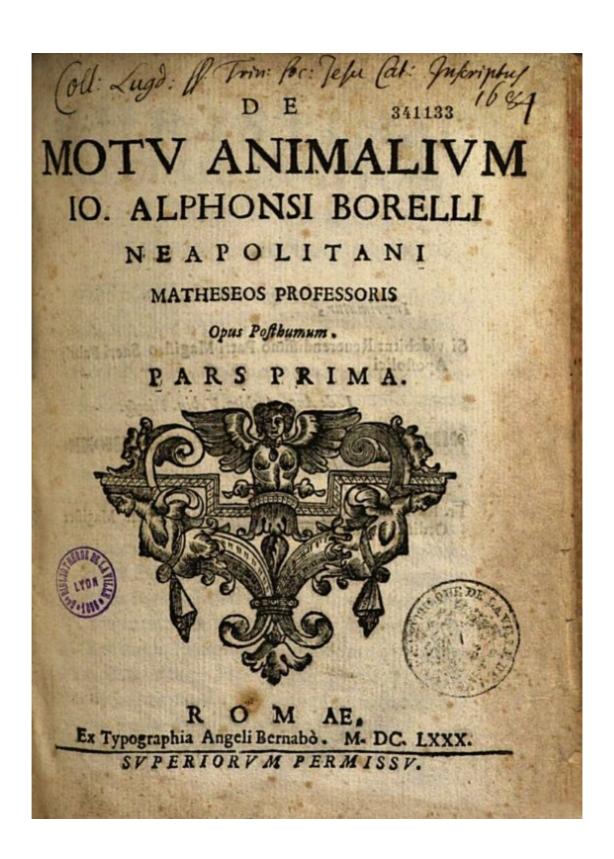
K. K. k. k. Nervi auditorii, & eorum utrinque bini processus, Par septimum.

L. L. I.I. 1. &c. Par vagum, five octavum, pluribus fibris constans.

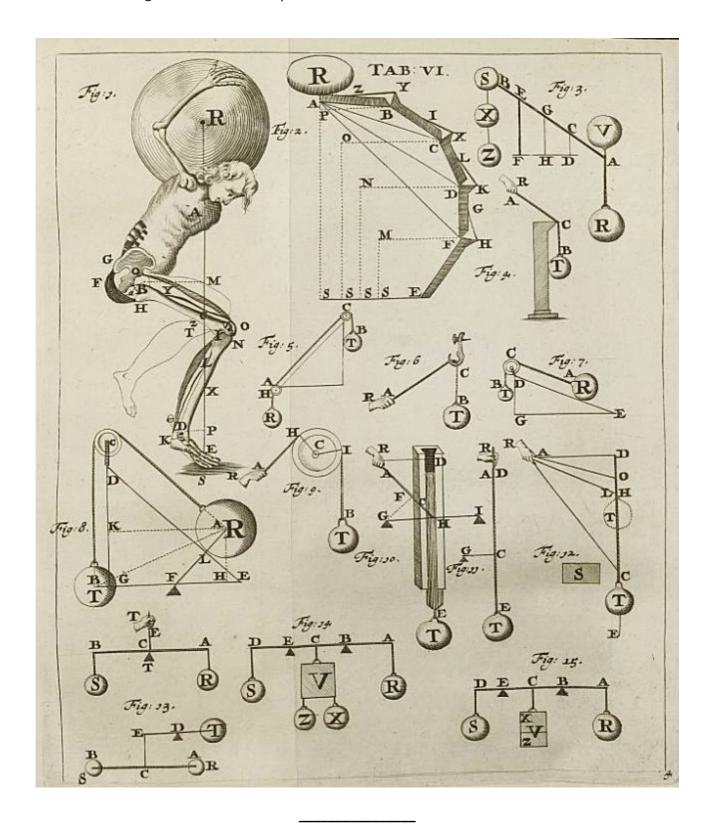
M. M. Nervus Spinalis, ad originem Paris ova-

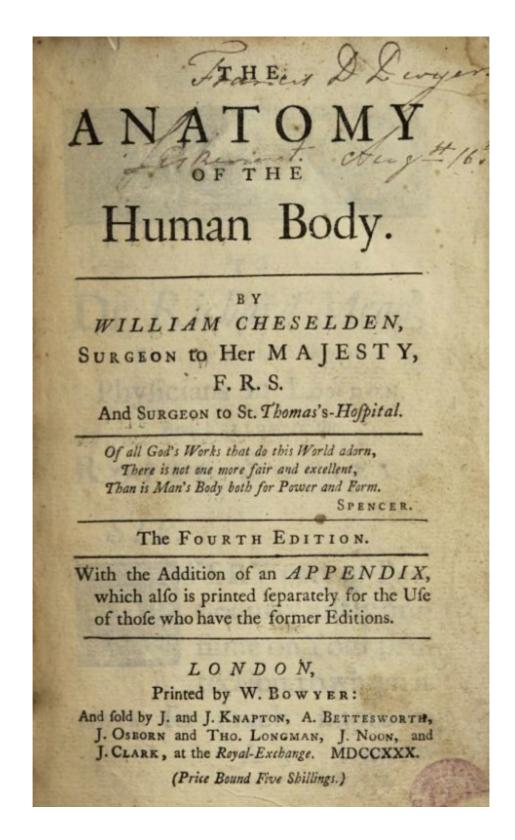
gi à longinquo accedens. N. N. Par nonum, pluribus etiam fibris constans, ( quæ deorsum tendentes, in eundem



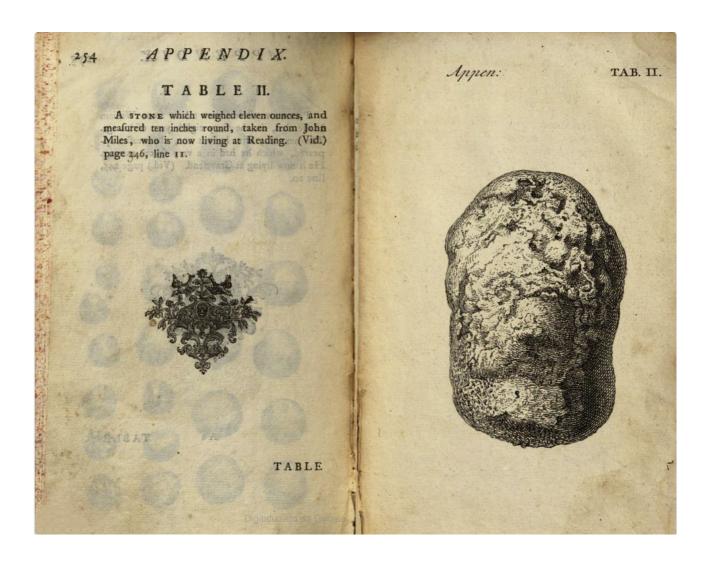


Studio della fisiologia del movimento dal punto di vista meccanico-matematico.

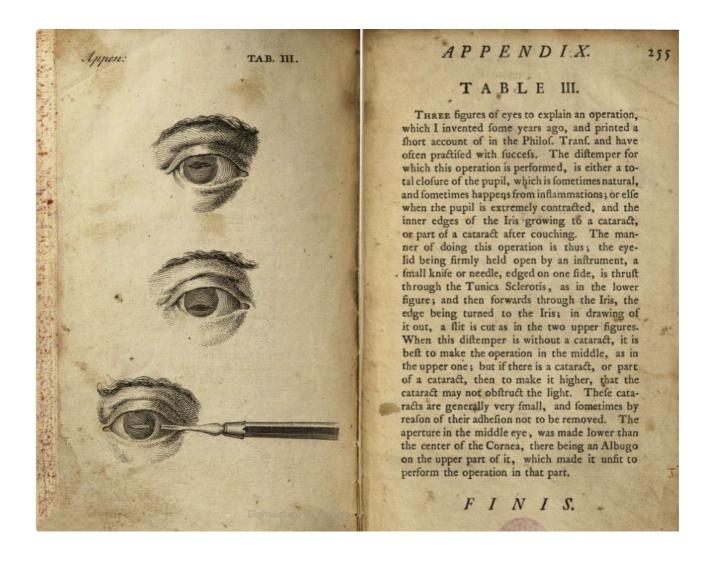




Il caso di un calcolo vescicale con una circonferenza di circa 25 centimetri asportato con successo.



La tecnica impiegata per eseguire con successo l'iridotomia a un ragazzo cieco dalla nascita.



## Experimental Inquiries:

PART THE SECOND.

CONTAINING

A DESCRIPTION

OFTHE

### LYMPHATIC SYSTEM

In the HUMAN SUBJECT,
And in OTHER ANIMALS.

ILLUSTRATED WITH PLATES.

Together with Observations on the Lymph, and the Changes which it undergoes in some Diseases.

By WILLIAM HEWSON, F. R. S.

Atque in anatomia corporum organicorum (qualia funt bominis & animalium) opera sane recte & utiliter insumitur; & videtur res subtilis & serutinium naturæ bonum.

Lord BACON.

LONDON:

Printed for J. Johnson, No. 72, St. Paul's Church Yard.
M.DCC.LXXIV.

238 Description of the Plates.

under the skin, and passes up on the inside of the arm to the axillary glands.

- b Superficial lymphatic vessels passing over the muscles from the back of the fore arm, and likewise over the biceps to the glands in the axilla.
- c A superficial lymphatic from the back of the fore arm.
- d A gland through which it passes.
- e The lymphatics from the anterior and the posterior part of the fore arm uniting.
- f,f Lymphatic glands in the axilla. &
- g A deeper feated lymphatic veffel lying close to the radial artery which it accompanies all the way to (h).
- h. The deep feated lymphatic vessel passing under the interosseous and ulnar arteries, and appearing again on the arm at (i).

The



DE

# L'AUSCULTATION

### MÉDIATE

OU

TRAITÉ DU DIAGNOSTIC DES MALADIES

DES POUMONS ET DU COEUR,

FONDÉ PRINCIPALEMENT SUR CE NOUVEAU MOYEN D'EXPLORATION.

### PAR R. T. H. LAENNEC,

D. M. P., Médecin de l'Hôpital Necker, Médecin honoraire des Dispensaires, Membre de la Société de la Faculté de Médecine de Paris et de plusieurs autres sociétés nationales et étrangères.

> Μέγα δὲ μέρος λγεύμαι τῆς τέχνης είναι τὸ δύνασθαι σκοπείν.

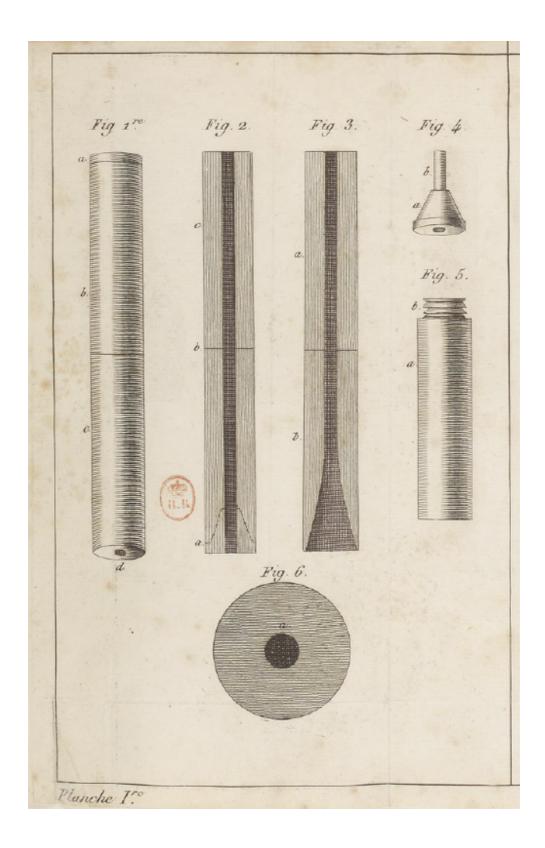
> Pouvoir explorer est, à mon avis, une grande partie de l'art. Hipp., Epid. 111.

OME PREMIER.

### A PARIS,

CHEZ J.-A. BROSSON et J.-S. CHAUDÉ, Libraires, rue Pierre-Sarrazin, nº 9.

1819.



### EXPLICATION DES PLANCHES.

### PLANCHE PREMIÈRE.

FIGURE 1. Le cylindre, réduit au tiers de ses dimensions naturelles.

- a. L'obturateur ou en-bout.
- 6. Le corps inférieur du stéthoscope.
- c. Le corps supérieur.
- d. L'extrémité auriculaire ou destinée à être appliquée contre l'orcille.

FIGURE 2. Coupe du stéthoscope dans le sens de sa longueur.

- a. L'obturateur ou en-bout.
- b. Point de réunion des deux corps du cylindre.
- c. Le corps supérieur.

Figure 3. Cette figure représente la même coupe, l'obturateur étant enlevé.

- a. Corps supérieur ou auriculaire.
- b. Corps inférieur ou pectoral.

FIGURE 4. L'obturateur ou en-bout.

- a. Le corps de l'obturateur, fait de même bois que le reste du stéthoscope.
- b. Petit tube de cuivre qui traverse l'en-bout et sert à le fixer dans le canal du stéthoscope.

FIGURE 5. Le corps supérieur du stéthoscope.

- a. Le corps du stéthoscope.
- b. Vis au moyen de laquelle il s'articule avec le corps inférieur ou pectoral.

EXPLICATION DES PLANCHES.

FIGURE 6. Diamètre réel du stéthoscope.

a. Diamètre du canal du stéthoscope.

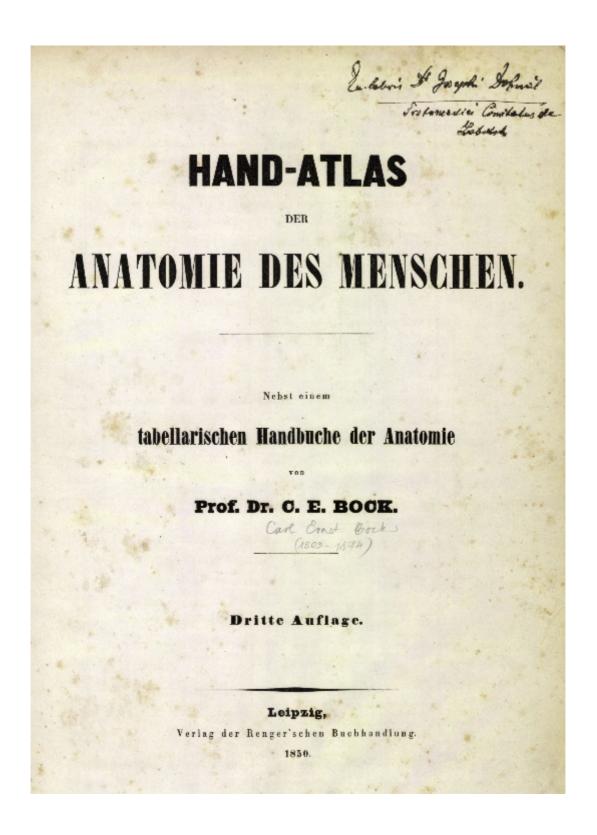
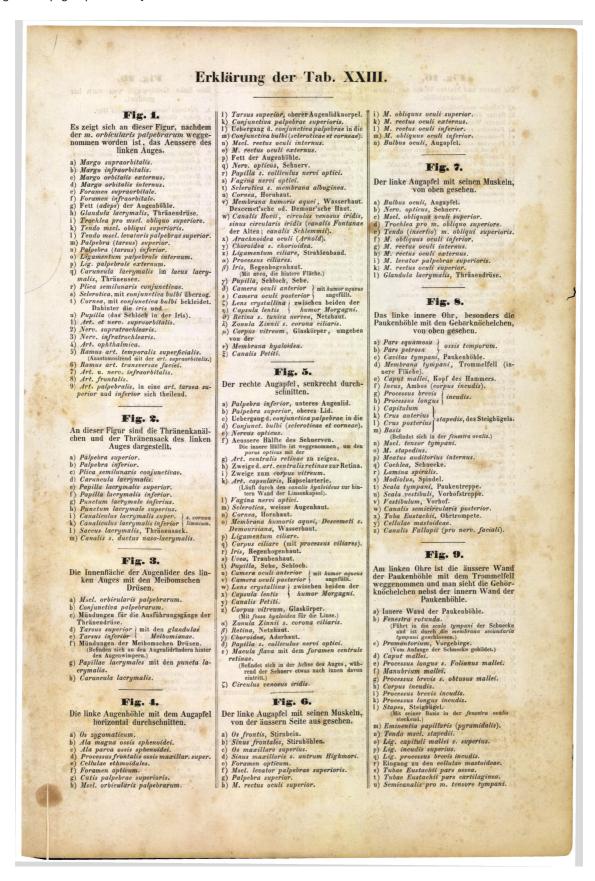
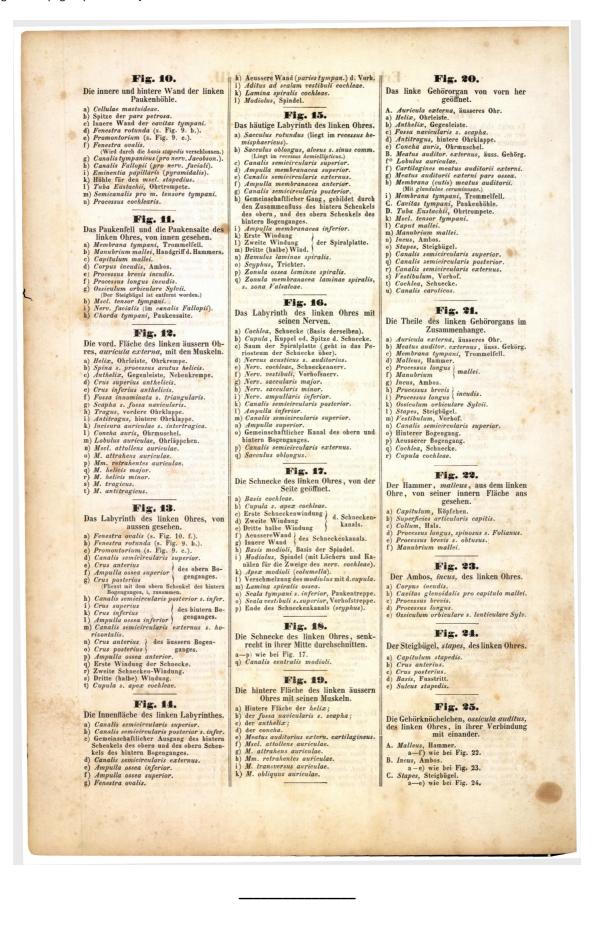
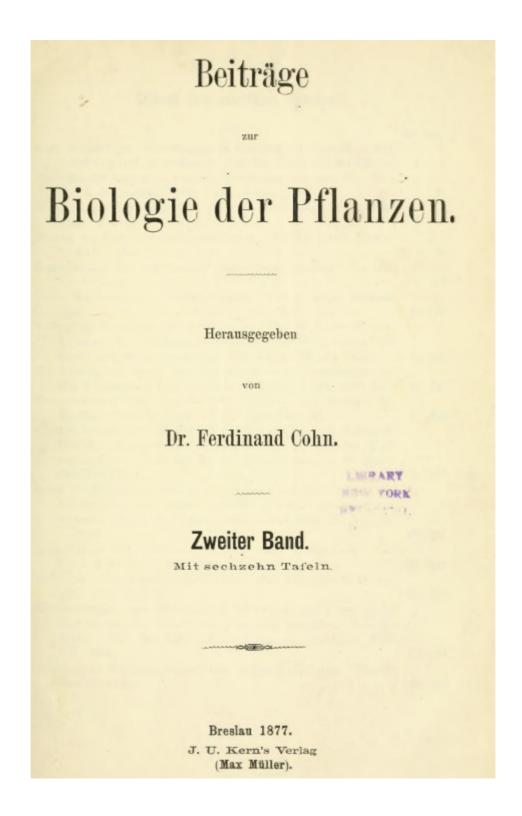


Tavola anatomica con occhio, orbita, orecchio esterno e interno.

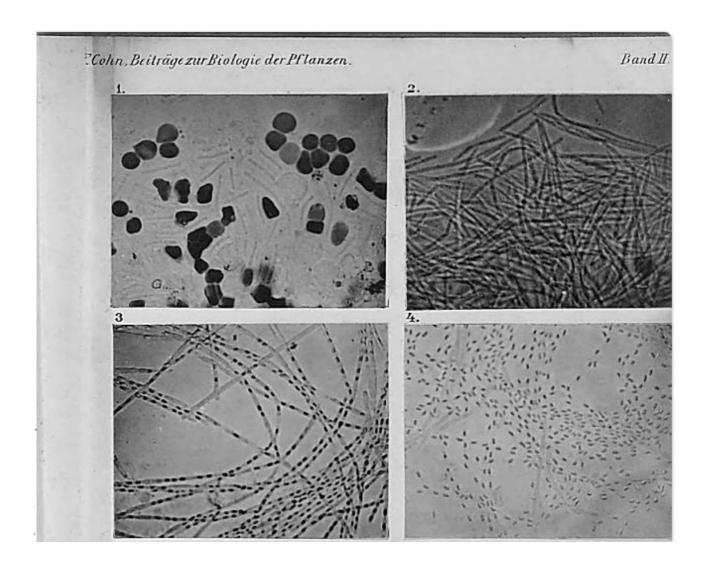








"Studi sui batteri. VI. Metodi di esame, conservazione e fotografia dei batteri, del dott Koch, medico distrettuale a Wollstein".

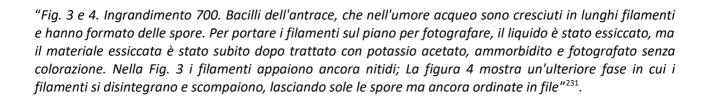


"Tavola XVI. Fig. 1. Ingrandimento 700. Bacillus antracis. Questo fotogramma mostra i bacilli a fresco nella milza. Il tessuto splenico di un topo morto immediatamente prima della vaccinazione contro l'antrace è stato racchiuso il più rapidamente possibile sotto un vetrino coprioggetto con olio in un portacampioni cavo per evitare l'evaporazione e immediatamente fotografato"<sup>229</sup>.

"Fig. 2. Ingrandimento 700. La stessa preparazione mostrata in Fig. 1, dopo essere stata mantenuta a 18°-20° C per 24 ore. I bacilli dell'antrace sono già cresciute considerevolmente, hanno allontanato i globuli rossi e formano una densa massa arruffata. Anche questi bacilli vengono fotografati dal vero senza alcuna preparazione"<sup>230</sup>.

<sup>[229] &</sup>quot;Tafel XVI. Fig. 1. Vergr. 700. Bacillus Anthracis. Dieses Photogramm zeigt die Milzbwandbaecillen in ganz frischem lebenden Zustande. Milzsubstanz einer unmittelbar vorher an Impf-Milzbrand gestorbenen Maus wurde möglichst schnell unter einem Deckgläschen mit Oel in einen hohlen Objeetträger eingeschlossen, um die Verdunstung zu verhüten und sofort photographirt".

<sup>[230] &</sup>quot;Fig. 2. Vergr. 700. Dasselbe Präparat, welches die Fig. 1 zeigt, nachdem es 24 Stunden bei 18-20 °C. gehalten



war. Die Milzbrandbaeillen sind schon bedeutend gewachsen, haben die Blutkörperchen zurückgedrängt und bilden eine dichte verfilzte Masse. Auch diese Bacillen sind ohne jede Präparation nach dem Leben photographirt".

<sup>[231] &</sup>quot;Fig. 3 und 4. Vergr. 700. Milzbrandbacillen, welche in humor aqueus zu langen Fäden ausgewachsen sind und Sporen gebildet haben. Um die Fäden zum Photographiren in eine Ebene zu bringen, wurde die Flüssigkeit eingetrocknet, aber die getrocknete Substanz unmittelbar nachher wieder in Kali acet. aufgeweicht und ohne gefärbt zu sein, photographirt. In Fig. 3 erscheinen die Fäden noch deutlich; Fig. 4 zeigt ein weiteres Stadium, in dem die Fäden zerfallen und verschwinden, so dass die Sporen allein, aber noch in Reihen geordnet, zurück bleiben".

### DU PALUDISME



EΤ

### DE SON HÉMATOZOAIRE



PAR

### A. LAVERAN

Médecin principal,
Professeur à l'École du Val-de-Grâce, Membre de la Société médicale
des Hôpitaux de Paris,
de la Société de Biologie et de la Société de médecine publique.
Lauréat de l'Institut (Prix Bréant, 1889).

4 PLANCHES EN COULEUR ET 2 PLANCHES PHOTOGRAPHIQUES

### PARIS

### G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE 120, Boulovard Saint-Germain, en face de l'École de Médecino

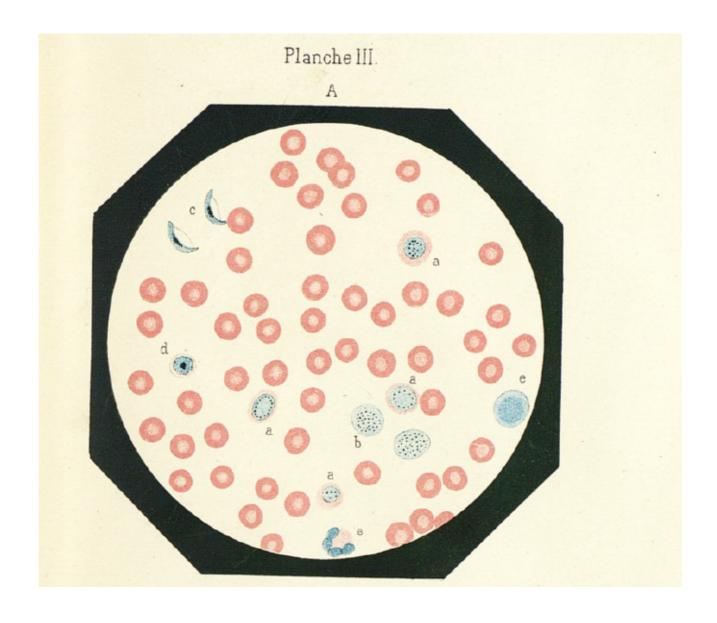
1891

#### "PLANCHE III - FIG. A.

Hématozoaires du paludisme dans le sang desséché et soumis à la double coloration par l'éosine et le bleu de méthylène. Au milieu d'hématies normales colorées en rose par l'éosine on distingue les éléments suivants :

- a, a, a, corps sphéricpies adhérents à des hématies.
- b, deux corps sphériques libres arrivés à leur développement complet.
- c, deux corps en croissant.
- d, corps segmenté.
- e, e, leucocytes.

(Grossissement 500 diam.)"



### FONTI AGGIUNTIVE CONSULTATE

Paolo Angelino, Annamaria Raggioli. *Necessità e indeterminatezza. Scienze contemporanee e filosofia jonica*. Europa Edizioni, 2016, ISBN 978-88-6854-828-5.

Aristotele. Fisica. A cura di Roberto Radice. Bompiani/RCS Libri, Milano, 2011, ISBN 978-88-452-6921-9.

Ludwig von Bertalannfy. *Teoria generale dei sistemi. Fondamenti, sviluppi, applicazioni*. Arnoldo Mondadori Editore, Milano, 2004, ISBN 88-04-53342-0.

Fritjof Capra. *Il punto di svolta. Scienza, società e cultura emergente*. Giangiacomo Feltrinelli Editore, Milano, 2013, ISBN 978-88-07-88231-9.

Marco Tullio Cicerone. *Cato Maior de Senecture*. In: *Cicerone, De Senectute, De Amicitia*. Mondadori Libri SpA, Milano, 2015, ISBN 978-88-04-67228-9, p. 66.

"Quid enim stultius quam incerta pro certis habere, falsa pro veris?"

"Cosa v'è di più stolto che tenere cose incerte per certe, cose false per vere?"

Giorgio Cosmacini. *L'arte lunga. La storia della medicina dall'antichità a oggi*. Nuova edizione aggiornata e ampliata 2011. Gius. Laterza & Figli Spa, Bari-Roma. ISBN 978-88-420-9546-0.

Douglas Guthrie. Storia della medicina. Giangiacomo Feltrinelli Editore, Milano, 1967.

Giovanni Keplero. Joannis Keppleri Eclogae Chronicae: Ex Epistolis Doctissimorum Aliquot Virorum & Suis Mutuis, Quibus Examinantur Tempora Nobilissima: 1. Herodis Herodiadumque, 2. Baptismi & Ministerii Christi Annorum Non Plus 2 1/4, 3. Passionis, Mortis Et Resurrectionis Dn. N. Iesu Christi, Anno Aerae Nostrae Vulgaris 31. Non, Ut Vulgo 33., 4. Belli Iudaici, Quo Funerata Fuit Cum Ierosolymis & Templo Synagoga Iudaica, Sublatumque Vetus Testamentum. Inter Alia & Commentarius in Locum Epiphanii Obscurissimum De Cyclo Veteri Iudaeorum. Francofurti, 1615. ETH-Bibliothek Zürich, Rar 6534.

https://www.e-rara.ch/zut/doi/10.3931/e-rara-25830

Thomas S. Kuhn. *Dogma contro critica. Mondi possibile nella storia della scienza*. Raffaello Cortina, Milano, 2000, ISBN 88-7078-619-6.

Thomas S. Kuhn. *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Giulio Einaudi editore, Torino, 2009, ISBN 978-88-19900-5.

Robert Laughlin. *Un universo diverso. Reinventare la fisica da cima a fondo*. Codice Edizioni, Torino, 2006, edizione speciale per il mensile Le Scienze, p. 133.

"Il nocciolo della questione è che le ideologie rappresentano un ostacolo alle nuove scoperte. Tutti noi percepiamo il mondo come vorremmo che fosse, anziché com'è realmente, perché è nella nostra natura, ma dovremmo tenere a mente che si tratta di un difetto di progettazione della mente umana, e combatterlo, se possibile."

Giacomo Leopardi. *Storia della astronomia dalla sua origine all'anno MDCCCXIII*". La Vita Felice, Milano, 2014, ISBN 978-88-7799-603-9, p. 56.

"La conoscenza degli effetti e la ignoranza delle cause produsse l'astrologia."

Ubaldo Nicola. Atlante illustrato di filosofia. Demetra, 1999, ISBN 8-440-0927-3.

Sherwin B. Nuland. *Storia della medicina. Dagli antichi greci ai trapianti d'organo*. Mondadori Libri S.p.A., Milano, 2017. ISBN 978-88-04-67896-0.

Ilya Prigogine. *La fine delle certezze. Il tempo, il caos e le leggi della natura*. Bollati Boringhieri, Torino, 1997, ISBN 978-88-339-1030-7.

Luigi Tesio. *I bravi e i buoni. Perché la medicina clinica può essere una scienza*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2015, ISBN 978-88-490-0538-7.

Enzo Tiezzi. Verso una fisica evolutiva. Donzelli Editore, Roma, 2006, ISBN 88-6036-075-7.

Appunti dalle Lezioni di Storia della Medicina (vista dalla Sardegna) tenute dal Prof. Alessandro Riva per gli studenti di Medicina della Facoltà Medica di Cagliari. Riveduti dal Prof. A. Riva con la collaborazione dei Dr F. Loffredo, M. Piludu. Redazione: Dr Gabriele Conti. Edizione online a cura di Andrea Casanova, Beniamino Orrù e Barbara Spina. Aggiornamento Dicembre 2012.

http://pacs.unica.it/biblio/storia.htm

#### Centers for Disease Control and Prevention.

https://www.cdc.gov/

#### National Human Genome Research Institute.

https://www.genome.gov/

National Institutes of Health >> National Institute of General Medical Sciences.

https://nigms.nih.gov/

National Institutes of Health >> National Library of Medicine >> Storia della Medicina.

https://www.nlm.nih.gov/hmd/index.html

#### Tutti i premi Nobel per la Chimica.

https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/

#### Tutti i premi Nobel per la Fisica.

https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-physics/

### Tutti i premi Nobel per la Fisiologa o Medicina.

https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/

Wikipedia. The Free Encyclopedia. Wikipedia. L'enciclopedia libera.

https://en.wikipedia.org/ https://it.wikipedia.org/