

Articoli/Articles

CAMILLO GOLGI E IL CONTRIBUTO DEGLI SCIENZIATI  
ITALIANI ALLO SVILUPPO DELLA MALARIOLOGIA  
NELL'ULTIMO QUARTO DELL'OTTOCENTO

EUGENIA TOGNOTTI  
Università di Sassari, I

SUMMARY

*CAMILLO GOLGI AND THE CONTRIBUTION OF THE ITALIAN SCIENTISTS TO THE DEVELOPMENT OF THE MALARIOLOGY IN THE LAST QUARTER OF THE NINETEENTH CENTURY*

*Between 1885 and 1892 - a period in which great advances have been made in techniques and practice of the young science of microbiology - Camillo Golgi provided a notable contribution to malariology. Continuing studies and researches of Roman malariologists Ettore Marchiafava (1847–1935) and Angelo Celli (1857–1914), on the malarial parasites - described by the French military physician Alphonse Laveran - he studied the reproduction cycles of the Plasmodium in human blood (Golgi cycles) and elucidated the temporal coincidence between the recurrent chills and fever with the rupture and release of merozoites into the blood stream (Golgi law). He also demonstrated that the so-called tertian and quartan intermittent fevers are due to the presence in the blood of two different protozoan organisms Plasmodium malariae and Plasmodium vivax (Alphonse Laveran believed that there was only one species, Oscillaria malariae). These observations made it possible to diagnose and treat the disease. He established that quinine, to varying degrees, was effective against the parasites at different stages of their development-those in the early stages were most affected. Moreover, excluding the etiological specificity of the famous Bacillus malariae, isolated by Klebs and Tommasi Crudeli before Laveran's discovery in the ground and water of the Pontin Marshes south of Rome, his studies determined the definitive*

Key Words: Camillo Golgi – Malariology

*disappearance from the scene of this bacterium; and opened a new phase of the research to which the Italian malariologists will give an important contribution, although the contrasts and scientific rivalries. This article follows the developments of the malariological research in Italy, plagued by the disease, on the contrary of other developed European countries (France and Great Britain) and examines the factors that influenced Italian scholars.*

*Il bilancio della ricerca malariologica negli ultimi vent'anni dell'Ottocento: i conflitti scientifici e la battaglia per il riconoscimento del primato nelle scoperte.*

Nella *Lecture* tenuta in occasione del conferimento del premio Nobel (1907) per la sua scoperta del plasmodio della malaria, lo scienziato francese Louis Alphonse Laveran illustrò i brillanti risultati scientifici conseguiti nello studio della malaria nell'ultimo quarto di secolo<sup>1</sup>. Circondata fino a pochi anni prima dalla più completa oscurità, la malattia - affermò - era, allora, una delle meglio conosciute. Lo studio delle forme cliniche e delle caratteristiche patologiche era stato completato e definito. L'ematozoo che aveva individuato nel sangue di un malarico in Algeria il 6 novembre 1880<sup>2</sup> era stato riconosciuto da tutti gli studiosi come la causa della malaria; la sua propagazione attraverso le zanzare era stata dimostrata ed era ormai possibile combatterla con trattamenti farmacologici mirati e una profilassi adeguata.

Invano si cercherebbe nella minuziosissima ricostruzione di una delle più straordinarie imprese scientifiche del Novecento un qualche riconoscimento del contributo dei ricercatori e degli scienziati italiani, primo tra tutti Camillo Golgi che aveva perfezionato le acquisizioni di Ettore Marchiafava e Angelo Celli sul *Plasmodium*, determinandone l'intero ciclo intraeritrocitario di sviluppo e stabilendo la relazione temporale tra l'accesso febbrile e la segmentazione del parassita (*Ciclo e Legge* di Golgi). Ad essere ricordati espressamente, come autori di scoperte originali, erano Patrick Manson e, soprattutto, Roland Ross, cui cinque anni prima era andato il Nobel per le sue scoperte sulla malaria. Al primo - parasitologo, fondatore della medicina tropicale<sup>3</sup> - andava il merito di

aver per primo formulato l'ipotesi che il parassita malarico potesse avere un ospite intermedio fuori del corpo umano come avveniva per la Filariosi umana e che quest'ospite fosse una zanzara<sup>4</sup>. Al secondo, quello di aver dimostrato che l'ematozoo della malaria umana e *l'ameba malariae* degli uccelli - strettamente collegati - completavano alcune fasi della loro evoluzione nelle zanzare. Di più. Forse per non alimentare l'aspra disputa per la priorità della scoperta sul meccanismo di trasmissione della malaria, in corso, allora, tra Ross e lo zoologo italiano Giovan Battista Grassi<sup>5</sup>, non faceva alcun riferimento agli importanti risultati della ricerca di quest'ultimo che aveva trovato stadi di sviluppo dei parassiti malarici nelle zanzare *A. Claviger*, nutrite su malati portatori di gametociti<sup>6</sup>; e dimostrato (1898-99), in collaborazione con i clinici Amico Bignami e Giuseppe Bastianelli, il ruolo vettore degli anofeli, descrivendo anche il ciclo completo delle varie specie di *Plasmodium*.

I malariologi italiani, in realtà, erano evocati solo per gli errori, le battute d'arresto, i passi indietro. Così, di Grassi citava solo uno studio del 1892, firmato col clinico catanese Raimondo Feletti e pubblicato negli *Atti dell'Accademia delle Scienze Naturali di Catania* nel 1892, prima, precisava, che abbracciasse il punto di vista che le zanzare fossero gli ospiti intermedi del parassita malarico. In quel lavoro, invece, lo negavano, sostenendo che quegli insetti non attaccavano gli uccelli e che vi erano in Italia numerose località non malariche infestate dalle zanzare<sup>7</sup>. Parlando, inoltre, dello scetticismo che aveva circondato la sua sensazionale scoperta, nel 1880, evocava la lunga polemica con coloro che sostenevano che la causa etiologica della malaria era un batterio, il *bacillus malariae*, che il patologo Corrado Tommasi Crudeli insieme al collega inglese Edwin Klebs, avevano annunciato di aver scoperto nelle paludi pontine nel 1879<sup>8</sup>. L'influenza dell'idea che legava ad un batterio la causa di ogni malattia infettiva, frutto del paradigma pasteuriano, faceva velo a molti ricercatori:

*L'amatozoo che avevo scoperto -afferitava- non rassomigliava ai batteri ed era presente in forme ignote: in breve era completamente fuori dalla*

*cerchia dei microbi patogeni conosciuti e molti osservatori, che non sapevano come classificarlo, trovavano più semplice dubitare della sua esistenza.*

Anche Ronald Ross aveva pesantemente polemizzato, nella sua *Lecture*<sup>9</sup>, con Giovan Battista Grassi cui contestava - proponendo una minuziosa cronologia delle pubblicazioni tra il 1896 e il 1898- il primato della scoperta che a trasmettere la malaria umana era una zanzara, l'*Anopheles claviger*<sup>10</sup>. Nella disputa, “[...] uno degli episodi meno piacevoli dell’intera storia della malariologia”, come è stato scritto<sup>11</sup>- entravano contrasti scientifici, orgoglio nazionale, e, nel primo Novecento, la corsa al Nobel. Certo è che le argomentazioni di Ross assumevano il significato di una vera e propria delegittimazione della ricerca dello scienziato italiano. Il suo unico merito, sosteneva polemicamente, era quello di aver scoperto il corretto nome entomologico del vettore. L’insieme delle ricerche dello zoologo italiano<sup>12</sup>, condotte con Bastianelli e Bignami, era liquidato come un “local affair”, basato in gran parte sui risultati dei suoi studi e di quelli di altri ricercatori in India e in altri paesi del mondo:

*He and his colleagues found the “Anopheles malariferi” in Italy by detecting the genus of my dappled-winged mosquitoes; but they did not incriminate it with certainty until the end of November, five months after Manson published my work on the malaria of birds. Grassi’s “first preliminary note” was published more than three months after this paper of Manson’s, and, moreover, refers to my work as a well-known matter even then. I found the “Anopheles malariferi” in two species of mosquito in India fifteen months before Bastianelli, Bignami, and Grassi found it in Italy. Speaking quite strictly and accurately it is the principal merit of Grassi to have discovered, not the “Anopheles malariferi”, but its correct entomological name.\* Excepting the discovery of the host of the tertian and perhaps the quartan parasites, the Italian work was simply a local affair, done, like the work of my colleagues and myself in Sierra Leone and of other observers in many parts of the world, on the basis of my Indian researches culminating in July 1898<sup>13</sup>.*

A suo giudizio soltanto le acquisizioni sul ciclo di sviluppo dei parassiti *P. Falciparum* e *P. Vivax* potevano essere considerati ori-

ginali<sup>14</sup>. Riconosceva, tuttavia, a parecchi ricercatori italiani (Celli, Marchiafava, Canalis, Antolisei) il merito di aver contribuito con il loro lavoro a scrivere uno dei capitoli più belli e utili del libro della scienza e citava in particolare, insieme a Laveran, Camillo Golgi cui si doveva

*The determination of several important laws concerning the whole group of (these) organisms<sup>15</sup>.*

*Il Bacillus malariae e la ricerca malariologica in Italia nella prima metà degli anni Ottanta. Il contesto ambientale e scientifico-culturale*

Entrambi medici militari; non formati alle procedure di laboratorio e nelle strutture e nell'ambito della scienza accademica e, quindi, al di fuori dei rapporti convenzionali maestro-allievo che strutturano quest'ultima, Ronald Ross e Louis Alphonse Laveran avevano in comune il fatto di aver effettuato le loro fondamentali scoperte in paesi coloniali, l'Algeria e l'India. E quando ancora (ai primi degli anni Ottanta) le tecniche di esame del sangue erano molto imperfette; con strumenti rudimentali (soltanto nel 1883, grazie ai nuovi microscopi Zeiss vengono introdotte nuove tecniche di colorazione e osservazione) e privi della possibilità di verificare sperimentalmente le loro scoperte in laboratori attrezzati. Molto diverso, inoltre - e il dato non è influente sia per l'organizzazione della ricerca scientifica, che per l'impostazione della lotta antimalarica - era il contesto scientifico, ambientale, culturale e politico in cui operarono patologi, microscopisti, parassitologi, igienisti, entomologi, zoologi, quasi tutti - da Golgi a Marchiafava, da Celli a Grassi - accademici e operanti in una comunità scientifica formale. Oltre a strutture di ricerca, avevano a disposizione, contrariamente a Laveran e Ross, un numero illimitato di malarici, affetti da varie forme della malattia provenienti dalla campagna romana. Tra Ottocento e Novecento, infatti, l'Ospedale Santo Spirito fu un punto di riferimento essenziale anche per tanti ricercatori europei, compreso Laveran, che, subito dopo la sua scoperta, aveva avuto l'autorizzazione dal ministro Baccelli a condurvi degli esperimenti.

Inoltre, se per Francia e Gran Bretagna, imperi coloniali, la malaria era una malattia esotica e un problema di sanità che riguardava le terre d'oltremare, l'Italia era un paese di malaria endemica con vaste aree del Mezzogiorno completamente infestate<sup>16</sup>. Il deserto malarico intorno alla capitale del giovane Stato unitario, Roma, era percepita, dalla classe dirigente e dall'opinione pubblica, come una vergogna nazionale, cui dava risalto anche la stampa estera: "*L'Italia risorta si stabilisce in un cimitero*", aveva scritto nel 1872 la "*Révue de deux monde*"<sup>17</sup>. Nei decenni dello *State building*, seguiti all'unificazione nazionale, quell'antico flagello rappresentava un formidabile ostacolo allo sviluppo economico e civile. La malattia - che provocava a fine Ottocento una media di 10-11000 morti all'anno - non era solo un drammatico problema medico-sanitario<sup>18</sup>; la sua presenza in un territorio, condizionava lo sviluppo agricolo e l'insediamento umano, indeboliva gli organismi e l'energia vitale, era responsabile di un sentimento di fatalismo e rassegnazione, così ben descritti dagli scrittori veristi, da Giovanni Verga e Grazia Deledda. Vincere la malaria era dunque una sfida scientifica, ma anche politica ed economico-sociale, in grado di mobilitare un insieme di forze e di energie così vasto da non avere eguali nella storia precedente e successiva. Occorre tener conto di questo quadro per comprendere appieno i caratteri della ricerca malariologica in Italia. Qui, peraltro, a differenza di altri paesi, esisteva una lunghissima tradizione di studi sulla malattia, spiegata, per secoli, con le emissioni miasmatiche di paludi e acque stagnanti, generati dalla putrefazione di organismi inferiori. Il nesso tra malaria e paludi - legati tra loro solo dalla zanzara, che compare nello studio di Giovanni Maria Lancisi (1717)<sup>19</sup> - era così stretto da resistere, fino alla seconda metà dell'Ottocento, quando i miasmi palustri cominciano a lasciare il posto - con la comparsa delle teorie telluriche - ad altri "agenti", legati al suolo delle aree malariche definiti come "fermento malarico". Alla forza delle teorie tradizionali che collegavano paludi e malaria, era legato, in qualche misura, il blocco epistemologico all'origine dello scetticismo con cui fu accolta, in Italia, la scoperta di Laveran che aveva assunto come base delle indagini

l'anatomia patologica e lo studio *in vivo* del sangue dei malarici. In Italia, invece - come aveva osservato lo scienziato francese nella sua *Lecture* - molti ricercatori erano concentrati, ancora nei primi anni Ottanta, sul suolo, nell'aria e nell'acqua delle zone malariche. Le ricerche microbiologiche e parassitarie avevano portato alla ribalta un intero repertorio di possibili agenti etiologici: batteri acquatici, microscopici funghi e alghe: *dall'alga miasmatica all'Hydrogastrum granulatum* alla *Palmella* del medico americano James Henry Salisbury<sup>20</sup>. Privi del supporto di prove sperimentali, gli organismi parassitari individuati come possibili cause della malaria erano usciti di scena, a parte naturalmente, il *Bacillus malariae* di Tommasi Crudeli e Klebs. Oltre alla forza della teoria scientifica, rafforzata dalla recente scoperta del *Bacillus anthracis*, avevano influito ad assicurargli il credito di una parte grande della comunità scientifica in Italia e all'estero<sup>21</sup>, il prestigio e l'autorevolezza scientifica degli autori della scoperta: a Klebs, insieme con Henle e Koch, si doveva la formulazione dei primi precisi criteri atti ad attribuire a un germe specifico un ruolo causale nell'insorgenza delle malattie. Ma, in qualche misura, vi aveva anche influito una certa propensione- sempre in agguato- a stendere una barriera protezionistica sul prodotto scientifico "interno", contro quello che arriva dal di fuori, da un ricercatore "straniero". Occorre, inoltre, non dimenticare il peso accademico di Corrado Tommasi Crudeli. Vi si dovevano confrontare l'anatomopatologo Ettore Marchiafava, destinato a succedergli nella cattedra e l'igienista Angeli Celli, che si era formato a Monaco presso il famoso fisiologo e igienista Max Joseph von Pettenkofer. I due ricercatori, pur coltivando qualche dubbio sul *Bacillus* - in particolare dopo aver avuto modo di osservare il parassita che Laveran aveva scoperto in Algeria - esitarono a lungo prima di prendere una posizione in aperto contrasto con le idee del loro capo accademico. Nei primi anni Ottanta intensificarono però le loro ricerche sul sangue dei malarici e nel 1883 - grazie anche ai nuovi microscopi Zeiss e alle nuove tecniche di colorazione e di osservazione - arrivarono ad osservare nei globuli rossi dei "corpiccioli rotondeggianti" di cui sospettarono la natura paras-

sitaria. Contemporaneamente, incoraggiarono alcuni medici del Santo Spirito ad effettuare esperimenti di trasmissione della malaria da uomo a uomo, inoculando sangue di individui malarici in individui sani, per via sottocutanea ed endovenosa. Dopo aver ancora effettuato, nel 1885, un tentativo di riprodurre i risultati di Tommasi Crudeli attraverso l'analisi microbiologica dell'aria delle Paludi pontine, non ebbero più dubbi sul fatto che la causa della malaria non era il *Bacillus*, ma l'organismo ematofilo scoperto da Laveran: i corpi osservati nel sangue dei malarici corrispondevano a quelli descritti dallo scienziato francese. Grazie ai loro perfezionati microscopi erano ormai in grado di aggiungere, tra l'altro, nuovi particolari morfologici<sup>22</sup> sui plasmodi e di osservarne l'evoluzione all'interno dei globuli rossi<sup>23</sup>. Essi andavano “*gradatamente aumentando nel sangue dell'inoculato col progredire dell'infezione*”<sup>24</sup>, che, dimostrarono, era trasmissibile mediante iniezione intravenosa di sangue. Le loro acquisizioni, però, cui guardava ormai - con crescente interesse - la comunità scientifica internazionale, erano ben lungi dal far uscire di scena il *Bacillus malariae*, e, anzi, aprirono un vasto fronte di dispute scientifico-accademiche incrociate in cui entrarono il clinico Guido Baccelli, l'igienista Angelo Mosso, il botanico Ferdinando Cohn, lo stesso Gian Battista Grassi, per niente convinto, allora, che un protozoo potesse essere l'agente causale della malaria.

*Il contributo di Camillo Golgi e la nuova direzione della ricerca malarologica (1885-1898).*

È a questo punto dell'accesa disputa scientifica che entra in scena Camillo Golgi. Del *Bacillus*, in realtà, si era già occupato qualche anno prima, all'indomani della scoperta di Laveran (1881) e col manifestarsi dei primi dubbi sulla teoria di Klebs e Tommasi Crudeli. A chiedere la sua collaborazione era stato un suo oppositore in seno al corpo accademico dell'Università pavese, il clinico Francesco Orsi, che aveva ritenuto di non poter fare a meno dell'apporto di colui che, nel concreto della ricerca scientifica, aveva affermato il primato della microscopia nello studio della fisiologia

e della patologia<sup>25</sup>. Le verifiche ematologiche sui soggetti malati e sani erano state fatte tra il febbraio e il marzo di quell'anno nella clinica medica e avevano visto la partecipazione di Edoardo Perroncito, noto parassitologo e, naturalmente, quella dello stesso Orsi. Per restare nel solco della linea di ricerca di Tommasi Crudeli, l'esame del sangue non era stato effettuato immediatamente, ma alcune ore dopo, cosa che naturalmente esponeva i campioni all'inquinamento di batteri. Il risultato - riassunto da Orsi - aveva confermato i dubbi:

*i microrganismi più numerosi e somiglianti a quelli che si credono caratteristici e causa viva della infezione palustre si rinvennero in soggetti sanissimi e (...) in coloro che non subirono mai febbri intermittenti<sup>26</sup>.*

Queste conclusioni avevano provocato l'indignata reazione di Tommasi Crudeli che si era lamentato, in una lettera a Camillo Golgi, del sostegno scientifico fornito a Orsi. Ma fu nel 1885, nel pieno del clamore suscitato dai risultati delle ricerche di Marchiafava e Celli che Camillo Golgi intraprese una serie di ricerche sulla malaria che lo avrebbero impegnato fino ai primi anni Novanta. Il primo passo fu quello di osservare da vicino i risultati delle ricerche dei malariologi romani. Si recò quindi a Roma - nel settembre di quell'anno - e ne ripartì deciso a chiarire il nesso - ancora oscuro - tra polimorfismo ematologico e parossismi febbrili. Superando la difficoltà di disporre a Pavia di un sufficiente numero di pazienti malarici, riuscì a mettere insieme e ad esaminare quaranta casi di febbre quartana, presente nel territorio, sincronizzando le osservazioni microscopiche di preparati di sangue fresco e lo studio del modello clinico dei picchi di febbre<sup>27</sup>. A novembre era già in grado di comunicare i primi importanti risultati, dimostrando la correlazione tra il parossismo febbrile e la segmentazione del protozoo (legge di Golgi), chiarendo così, finalmente, il segreto dell'intermittenza delle febbri su cui si era esercitato, per secoli, il pensiero teorico-speculativo dei medici<sup>28</sup>. In una fase delle ricerche in cui era fondamentale affermare la priorità di una scoperta, Golgi non perse tempo. Ad una lettera a Marchiafava e Celli seguì la comunicazio-

ne, fatta all'Accademia medica di Torino<sup>29</sup>, dal grande patologo Giulio Bizzozero che lo aveva iniziato alla ricerca istologica e microscopica. E, quindi, nel 1886, il suo intervento alla Società medico-chirurgica di Pavia.

*Mi sembra che il patologo abbia ormai il diritto di mettere l'infezione malarica nel dominio delle infezioni parassitarie. Nel mio ristretto ordine di studi, la constatazione del regolare ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati, i quali rispetto ai plasmodi propriamente detti certo non rappresentano che una fase di sviluppo più avanzata e perfetta e soprattutto l'aver verificato che gli accessi sono legati al processo di segmentazione, mi sembrano nuovi e non insignificanti argomenti in favore di quella dottrina. Io stimo che alla proposizione ipoteticamente avanzata dagli altri sperimentatori, che i corpuscoli derivanti dalla segmentazione rappresentino delle nuove generazioni di elementi parassitari, a quest'ora sia lecito attribuire il valore di una decisa affermazione<sup>30</sup>.*

In una serie di pubblicazioni che vedono la luce nel 1886, Golgi divulgò i risultati delle sue ricerche, che, tra il 1886 e il 1893<sup>31</sup>, si arricchirono di nuove, fondamentali, acquisizioni con la scoperta del ciclo di sviluppo monogamico del plasmodio della forma quartana e della forma terzana della malaria, le differenze specifiche esistenti fra il parassita dell'una e dell'altra forma<sup>32</sup>, la dimostrazione che gli attacchi febbrili si verificavano nel momento in cui gli sporozoit rompevano i globuli rossi e si liberavano nel sangue e la definizione dei fondamenti della terapia malarica con l'uso del chinino. Stabiliti, da una parte, i criteri che consentivano la diagnosi differenziale tra febbre quartana e terzana, provocate da due specie diverse di plasmodio, morfologicamente distinti (che nella febbre terzana si riproduce in 48 ore e nella febbre quartana in 72 ore); dall'altra il modo di azione del chinino sui parassiti malarici, e il fatto che le forme giovanili immediatamente derivanti dal processo di segmentazione o sporulazione sono le più suscettibili, l'indirizzo del trattamento era fissato: per impedire l'insorgenza dell'accesso febbrile ed eliminare progressivamente l'infezione, occorreva somministrare il chinino poche ore prima, affinché agisse sulle nuove

generazioni del parassita. Le fondamentali scoperte di Golgi ebbero, tra l'altro, il merito di far uscire di scena il *Bacillus malariae*, che, fino al 1888-89 aveva goduto di largo credito nella comunità scientifica europea ed era entrato in manuali e corsi di insegnamento. Nel 1886 - dopo la comunicazione dei primi risultati della ricerca dello scienziato pavese - Tommasi Crudeli era partito all'attacco, usando contro il fronte dei sostenitori del *Plasmodium* un argomento critico di indubbia efficacia: questo veniva osservato nel sangue, ma non si trovava “*nelle terre e nelle atmosfere malariche*” - sono parole sue - e non era stato possibile moltiplicarlo in nessun terreno di coltura. Per contro, a sostegno del *Bacillus*, portava i risultati ottenuti da un medico di Pola, Bernardo Schiavuzzi, che aveva prodotto sperimentalmente l'infezione nei conigli, “*procurando loro delle febbri intermitteni a tipo terzianario e quotidiano*”. Per Tommasi Crudeli, Marchiafava, Celli e lo stesso Golgi, quindi, erano incorsi in un clamoroso errore, scambiando la causa dell'infezione malarica per l'effetto: i corpi ameboidi rilevati all'osservazione microscopica non sarebbero stati cioè che detriti granulari prodotti dagli stessi globuli rossi “*dovuta all'azione di un fermento morbigeno di tutt'altra natura*”. Egli esponeva i risultati delle ricerche di Schiavuzzi e di altri ricercatori all'Accademia dei Lincei, affermando polemicamente che risultava confermato il ruolo del *Bacillus malariae*<sup>33</sup>:

*Di plasmodio della malaria non si deve più parlare, essendo espressione d'infatuazione quanto in Italia che all'estero... la natura delle alterazioni di Marchiafava, Celli e Golgi si devono considerare brillantemente risolte.*

Chiamato in causa Golgi non aveva potuto sottrarsi, per riprendere una sua affermazione “*al dovere di verificare per mio conto il valore delle contestazioni medesime*”. Ottenuta dallo Schiavuzzi una coltura del bacillo isolato a Pola, si era impegnato in una serie sistematica di esperimenti su animali di laboratorio, combinando ricerca sperimentale e osservazione clinica. I risultati non avevano lasciato dubbi: a conclusione della ricerca - condotta con rigore e

metodo - era stato in grado di escludere categoricamente la specificità etiologica del *bacillus malariae* e di precisare che nessuna correlazione precisa esisteva tra questo e le manifestazioni cliniche della malaria:

*Il così detto bacillus malariae di Klebs, Tommasi Crudeli e Schiavuzzi, nulla ha a che fare coll'infezione malarica. Se facciamo poi astrazione dalla sua azione locale alquanto irritante e in debole grado piogena, il bacillo medesimo non potrebbe nemmeno essere ascritto tra i microrganismi patogeni: certo non ha alcuna azione specificamente patogena, quale parassita sul generale dell'organismo<sup>34</sup>.*

### Conclusioni

I risultati della ricerca di Golgi impressero una svolta alla ricerca sulla malaria e aprirono, dalla metà degli anni Ottanta, una nuova fase - la seconda - in cui la scuola malariologica italiana giocò un ruolo di primo piano facendo avanzare - con le fondamentali acquisizioni sul ciclo di vita del plasmodio e con l'identificazione delle diverse specie - le conoscenze sulla malattia. Un nuovo fondamentale apporto sarà fornito da Giovan Battista Grassi, Amico Bignami e Giuseppe Bastianelli<sup>35</sup> nell'ultima fase del percorso (1892-1900) che vedrà la scoperta del ciclo di vita del parassita nella zanzara, la dimostrazione della trasmissione dei plasmodi da parte delle zanzare del genere *Anopheles*, l'identificazione dell'*Anopheles claviger* come vettore e la realizzazione della prima infezione sperimentale. E, ancora, la dimostrazione che il ciclo vitale del plasmodio richiede necessariamente il passaggio attraverso il suo vettore artropode e, infine, la descrizione del ciclo completo delle varie specie di Plasmodium. Il modello di ricerca che si affermò allora portò, tra l'altro, ad un superamento della visione della scienza accademica come isola indipendente e, addirittura, separata dal resto della società, dove in piena e assoluta libertà ogni scienziato perseguiva solo e unicamente la pura conoscenza. Essa coinvolse, per la prima volta, gruppi allargati di ricercatori, di diverse università e ambiti scientifici - patologia, igiene, parassitologia, microbiologia - che dovevano confrontarsi con l'impatto sociale della propria attività

scientifico. Le acquisizioni di Camillo Golgi non ebbero solo il merito di aver arricchito la conoscenza sul ciclo di sviluppo dei parassiti malarici. Fondamentale, ai fini della migliore strategia terapeutica, fu la scoperta del modo di agire del chinino, da somministrare poche ore prima dell'accesso febbrile in modo da intercettare e neutralizzare le nuove generazioni del parassita, per vincere l'infezione. Ma un altro elemento va segnalato: la sua entrata in campo - mentre si confrontavano due teorie scientifiche opposte - corrispondeva alla scelta di seguire la strada dell'indagine scientifica, che resta ancora nella nostra civiltà occidentale, l'unico strumento di giudizio sulla verità o falsità di nuove ipotesi di lavoro.

#### BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. LAVERAN L. A. *Protozoa as causes of Diseases*. In: *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901-1921*. Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1967.
2. LAVERAN A. L., *Un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre*. Bulletin et Memoirs de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1880, December 24. ID., *Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre*. Paris, J.-B. Baillière et fils, 1881. In generale: *Laveran and the Discovery of the Malaria Parasite*. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. [Http: //www.cdc.gov/malaria/history/index.htm](http://www.cdc.gov/malaria/history/index.htm)
3. Sullo sviluppo della medicina tropicale e il contributo di Patrick Manson si veda: HAINES D. M., *Imperial Medicine: Patrick Manson and the Conquest of Tropical Diseases*. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 2001.
4. MANSON P., *On the nature and significance of the crescentic and flagellated bodies in malarial blood*. British Medical Journal 1894; ID., *The life-history of the malaria germ outside the human body*. British Medical Journal 1896, mar. 21; ROSS R., *Dr. Manson's mosquito malaria theory*. Indian Medical Gazette 1896; 264.
5. Sui nodi della disputa al tempo si veda NUTALL G. H.F. , *On the question of priority with regard to certain discoveries upon the aetiology of malarial diseases*. Quarterly Journal of Microscopical Science 1901; 429-441.
6. Redinconti delle sedute della Reale Accademia dei Lincei, 4 Dic. 1898, pp. 313-314.
7. GRASSI G., FELETTI R., *Contribuzione allo studio dei parassiti malarici*. Atti della Regia Accademia di Scienze Naturali di Catania 1892; 5:1-85.

8. TOMMASI CRUDELI C., *Il bacillus malariae nelle terre di Selinunte e di Campobello*. Atti della Regia Accademia dei Lincei 4: 110-113.
9. *Nobel Lecture*, pp. 102-103
10. CAPANNA E., *Grassi versus Ross: who solved the riddle of malaria*. International Microbiology 2006; 9: 69-74.
11. L'espressione è di William Bynum. BYNUM W. F. , OVERY C., *The Beast in the Mosquito: The Correspondence of Ronald Ross and Patrick Manson*. Rodopi, Amsterdam and Atlanta, GA, 1998.
12. *Rendiconti delle sedute della Reale Accademia dei Lincei*, December 4, 1898, pp. 313-314.
13. ROSS R., *Researches on malaria, Nobel Lecture* 12 dec. 1902, p. 102. La versione integrale è anche nel sito web in [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1902/ross-lecture.pdf](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/ross-lecture.pdf).
14. A tanti anni dalla morte dei due protagonisti la disputa è sempre aperta. Cfr. Gli interventi del biologo molecolare e Nobel M. F. Perutz (*A Mystery of the Tropics*) e del neuropatologo Amico Bignami (1930-1994). The New Yorks Review of Books 1992; 39, nn. 1-2 e n. 12. Il primo tende a sottolineare il “debito” nei confronti di Ross dei ricercatori italiani e la loro ingenerosità nel non riconoscerlo: “*Their initial experiment Bastianelli and his colleagues collected three species of mosquitoes from a room where four patients lay acutely ill with malaria. In one of the species, which they recognized as Anopheles claviger, they found parasites in their first stages “corresponding to those already described by Ross in the proteosoma of birds (4th day). Probably the two mosquitoes with dappled wings in which Ross in India found states of development similar to those of proteosoma (on about the 3rd day) also belonged to the species of Anopheles claviger.” The last part of this sentence refers to Ross’s discovery of malarial parasites, including their characteristic dark granules which we now know to be made of polymerized human blood pigment, in mosquitoes that he had fed on two malaria patients. In 1897, he published a detailed description of these mosquitoes and of their eggs “shaped curiously like ancient boats with raised stern and prow,” but he failed to name the species of mosquito. However, this hardly detracts from his credit, because “as Ross distinctly describes the egg of this species, there is no doubt whatever but that he was dealing with a species of Anopheles.”* Secondo Perutz Grassi, Bignami e Bastianelli ignorarono del tutto la dettagliata descrizione delle zanzare e delle uova fatte da Ross e, in una nota a fondo pagina “*dismissed his mention of their dappled wings as inconclusive mark of identity, saying that in Europe there existed five species of Culex mosquitoes which also had dappled wings, and that they had found no data for India*”. Questa nota “*ingenerosa e fuorviante*”, concludeva, avrebbe fatto più danno dello stesso Ross ai ricercatori italiani.

*Camillo Golgi e il contributo degli scienziati italiani allo sviluppo della Malariologia*

15. *Nobel Lecture*, op. cit. nota 1.
16. TOGNOTTI E., *La malaria in Sardegna. Per una storia del paludismo nel Mezzogiorno (1880-1950)*. Milano, Franco Angeli, 1996.
17. ROLLER TH., *L'Agro romano*. *Révue de deux mondes* 1872 ; 97 : 369.
18. SNOWDEN F., *The Conquest of Malaria: Italy, 1900-1962*. London, Yale University Press, 2006.
19. LANCISI G.M., *De Noxiis Paludum Effluviis Eorumque Remediis libri duo*. Romae, typis Jo. Mariae Salvioni, 1717. In generale si veda: CORRADETTI A., *In the Roman Campagna from G. M. Lancisi to G. B. Grassi: two centuries of ideas, hypotheses and misunderstandings about malaria fevers*. *Parassitologia* 1987; 29, 2-3:123-126.
20. SALISBURY I.H., *Causes de fièvres intermittents et rémittentes, rapportées a une algue du genre Palmella*. *Annales d'Hygiène* 1868; 29.
21. FANTINI B., *La forza del paradigma e le cause di malattia: la strana storia del bacillus malarie*. *Medicina & Storia* 2001; 27-72.
22. Su questo gruppo di ricerche MARCHIAFAVA E. CELLI A., *Nuove ricerche sull'infezione malarica*. *Annali di Agricoltura* 1885, 35:5-32; ID., *Weitere Untersuchungen über die Malariainfektion*. *Fortschritte der Medicin, München*, 1885, 3: 787-806; ID., *Studi ulteriori sull'infezione malarica*. *Archivio per le Scienze mediche* 1886; 10:185-211.
23. Essi osservano che il parassita malarico entrato "nell'umano organismo genera nel sangue e proprio nei globuli rossi alterazioni gravissime e caratteristiche". MARCHIAFAVA E. CELLI A., *Nuove ricerche sull'infezione malarica*. *Annali per le scienze mediche* 9:311-340, p. 311.
24. Ivi, p. 211
25. MAZZARELLO P., *La Scuola scientifica di Camillo Golgi*. *Annali delle Università italiane* 2003; 7.
26. ORSI F., *Episodio nella storia del bacillus malariae. Curiosità cliniche*. *Gazzetta medica italiana* 1881; 41: 91-92, in part. p. 91
27. *Gli studi di Camillo Golgi sulla malaria / raccolti e ordinati da Aldo Perroncito*. Roma, Luigi Pozzi, 1929.
28. Nell'Ottocento l'intermittenza delle febbri era spiegata, per lo più, con la congestione della milza. PIORRY P.A., *Traité de pathologie iatrique ou médicale et de médecine pratique, professées à la faculté de médecine de Paris en 1841*. Paris, Pourchet, J.B. Baillière, 1841. Secondo F-A DURAND DE LUNEL, (*Traité dogmatique et pratique des fièvres intermittentes*. Paris, Chez Savy Editeur, 1862) a provocarla era l'afflusso di sangue verso la milza durante la notte per l'apiressia, mentre gli accessi sarebbero derivati dalla circolazione del sangue corrotto durante il giorno. Negli anni Sessanta dell'Ottocento, con la comparsa sulla scena dei vari microrganismi parassitari come

- il “fito-parassita” di Salisbury, alcuni studiosi cominciarono ad avanzare l’ipotesi di un collegamento tra la riproduzione di quegli organismi e gli accessi febbrili: “*non è meraviglia se gli organizzati esseri miasmatici, dovendosi sviluppare, nutrirsi e propagare a spese dell’individuo aggredito e colla loro presenza irritando i centri nervosi, ci possano dare lumi sufficienti a comprendere gli accessi e le apiressie*”. Nell’interrogarsi sul perché questi accadessero ad intervalli, avanzavano questa spiegazione: che l’apiressia corrispondesse ad uno “*stato di quiete*” di quegli esseri organizzati e organati”, mentre gli accessi erano provocati dal risveglio della loro “*attività col succhiamento e colla propagazione o accrescimento*”. Questo però non spiegava la terzana e la quartana. “*(...) essendo i parassiti sparsi in più punti, ma in minima quantità, non possono essere potenti a darci la periodicità: primieramente perché tramortiti dall’accesso precedente tardano a ridestarsi e mettersi in forza e vigore; secondariamente poi, per la scarsezza del loro numero quasi simile a belligeranti eserciti*”. ANGIUS TENDAS D., *La Sardegna e le sue febbri telluriche. Riflessioni filosofico-scientifico- critiche*. Cagliari, Tip. A. Alagna, 1882, pp. 130-131.
29. Giornale della Regia Accademia di Torino 1885, 33:734.
  30. GOLGI C., *Sulla infezione malarica. Lettera ai Sig. Prof. E. Marchiafava e dott. A. Celli*. Archivio delle Scienze Mediche di Torino 1886; 10: 109-135.
  31. Golgi studiò anche le forme gravi estivo-autunnali di malaria e ne pubblicò i risultati chiarendo i caratteri specifici dei reperti nel sangue circolante ed i caratteri del plasmodio. Fornì anche la descrizione di alcuni casi seguiti clinicamente e il resoconto di controlli necroscopici e segnalò i casi, talvolta fuorvianti nel giudizio diagnostico, nei quali il reperto dei parassiti nel sangue circolante si manteneva negativo perché gli stessi erano localizzati in organi interni e si diffondevano nella circolazione periferica soltanto nell’imminenza della fase agonica del malato. PERRONCITO A. (a cura di), *Gli studi di Camillo Golgi sulla malaria*. Roma, Pozzi, 1929.
  32. GOLGI C., *Sull’infezione malarica*. Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia 1886; 1: 29-33; ID., *Sulla infezione malarica*. Torino, V. Bona, 1886.
  33. TOMMASI CRUDELI C., *Sul Plasmodium malariae di Marchiafava, Celli e Golgi*. Atti della Regia Accademia dei Lincei. Rendiconti 1886, 2:313-319. ID., *Ricerche sulla natura della malaria eseguite dal dott. Bernardo Schiavuzzi in Pola*. Atti della Regia Accademia dei Lincei. Rendiconti 2:329-331.
  34. GOLGI C., *Intorno al preteso ‘bacillus Malariae’ di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi*. Archivio per le Scienze mediche 1889; 5: 93-128, p. 129. Commentando seccamente le prese di posizione di Tommasi Crudeli scriveva : “*(...) le proclamazioni e l’eco da esse derivata hanno potuto in me suscitare un sentimento di tristezza, pel il tono in cui erano fatte; non valsero però mai a far entrare la più tenue*

*ombra nel campo delle mie convinzioni. E a proposito delle esperienze sui conigli del dott. Schiavuzzi, i toni sono ancora più drastici ed addirittura offensivi. I giudizi espressi dal dott. Schiavuzzi sono così poco seri quanto, nel loro insieme, sono sconclusionate le sue esperienze”.*

35. Questa fase della ricerca comportò una serie di osservazioni entomologiche, epidemiologiche e di prove sperimentali che comprendevano l'esposizione di volontari alle punture delle specie sospettate e, ancora, l'allevamento di zanzare in laboratorio, e la verifica che queste, dopo aver punto individui malarici portatori di gametofiti, e, quindi, individui sani, trasmettevano la malaria. GRASSI G., *Rapporto tra la malaria e peculiari insetti (zanzaroni e zanzare palustri)*. Policlinico 1898, 1 ottobre; ID. *La malaria propagata per mezzo de peculiari insetti*. Atti dell'Accademia dei Lincei, seduta del 6 Novembre 1898; ID., *Studi di uno zoologo sulla malaria*. Roma, Tipografia della R. Accademia dei Lincei, Roma, 1900, BIGNAMI A., *Come si prendono le febbri malariche*. Lancet 1898; Dec. 3; 10. BIGNAMI A., BASTIANELLI G., *On the structure of the semilunar and flagellate bodies of malarial fevers*. Lancet 1898; Dec. 17; ID., *Sulla struttura dei parassiti malarici e, in specie, del gamete del parassite estivo-autunnale*. Annali d'Igiene Sperimentale 1899; GRASSI G., BIGNAMI A., *Ciclo evolutivo della semilune nell'Anopheles claviger*. Annali di igiene sperimentale 1899; 9: 258-264; BIGNAMI A., BASTIANELLI G., GRASSI G., *Kultivazione della semilune malariche dell'uomo nell' Anopheles claviger*. Atti dell'Accademia dei Lincei, inviata il 28 Novembre 1898; seduta del 4 dicembre 1898, p. 31; ID., *Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani nel corpo del zanzarone*. Atti dell'Accademia dei Lincei, 22 Dic. 1898; ID., *Ciclo evolutivo delle semilune nell' Anopheles claviger ed altri studi sulla malaria dall' Ottobre 1898 al Maggio 1899*. Annali d'Igiene Sperimentale 1899. Per una rassegna dei lavori di Grassi vedi SILVESTRI F., *Onoranze a Battista Grassi*. Roma, Tipog. del Senato, 1925.

Correspondence should be addressed to:

Eugenia Tognotti, Dipartimento di Storia, Università di Sassari, Palazzo Segni, Viale Umberto 52, Sassari, I