

Articoli/Articles

STRUMENTI ELETTROFISIOLOGICI TRA OTTOCENTO
E NOVECENTO

GERMANA PARETI
Dipartimento di Filosofia
Università di Torino, I

SUMMARY

RECORDING INSTRUMENTS IN THE PHYSIOLOGY
OF THE LATE NINETIETH CENTURY

This paper aims at describing the revolution in sensorial physiology resulting from the introduction of electrical recording instruments such as the string galvanometer and especially the capillary electrometer by Edgar Douglas Adrian in Cambridge. The contributions in the field of vacuum-tube methods completed the development and the progress in the analysis of the action potential of nerve.

Le difficoltà della fisiologia sensoriale agli albori

Nel 1928, dopo svariati articoli apparsi soprattutto sul Journal of Physiology, Edgar D. Adrian pubblicava il suo primo libro. Come egli stesso riconosceva, il suo titolo "ambizioso" poteva essere fuorviante. *The Basis of Sensation* infatti sembrava alludere alla trattazione di questioni di psicologia, se non addirittura di metafisica, mentre in realtà Adrian intendeva occuparsi di problemi più immediati, quali gli impulsi nervosi e gli strumenti di registrazione elettrica. Un capitolo era dedicato all'anatomia e alla fisiologia delle fibre nervose e degli organi sensoriali, mentre soltanto la parte finale si avventurava su un terreno più impervio: il problema del rapporto tra il messaggio trasmesso lungo il nervo sensoriale e la vera

Key words: Electrophysiology - Capillary electrometer - String galvanometer - Amplification - Edgar D. Adrian

e propria sensazione che affiora nella coscienza. Adrian non si nascondeva che, al di là della sua apparente semplicità, dal punto di vista fisiologico il rapporto psicofisico rappresentava un problema assai intricato, come lo era tradizionalmente per i filosofi. Né si poteva escludere che la soluzione proposta non comportasse una drastica revisione dei sistemi concettuali fino ad allora adottati o, più semplicemente, che si arrivasse a mostrare che eventi di due tipi, fisico e mentale, sono in realtà la stessa cosa, ma vista da angoli visuali differenti.

Fin dalle prime righe Adrian entrava nel vivo della discussione, mostrando che si trattava anche e soprattutto di una questione di metodo. L'indagine ottocentesca sugli organi sensoriali si era limitata a un approccio anatomico o psicologico, e se il primo metodo aveva condotto a risultati apprezzabili dopo che le tecniche microscopiche si erano diffuse, la seconda impostazione lasciava tuttora

Fig. 1 - Keith Lucas, maestro di Edgar Adrian a Cambridge.



inesplorati molti aspetti importanti, al di là degli innegabili progressi nel tentativo di correlare stimolo e sensazione. Nonostante tutto, tra il pungere un dito con uno spillo e il provare una sensazione dolorosa permaneva una lacuna (anzi, un abisso, per dirla con William James). Il metodo psicologico, in particolare, non era stato in grado di dire alcunché sui fenomeni che avevano luogo nei nervi sensoriali e nel cervello. Ma le cose in Inghilterra stavano cambiando soprattutto grazie all'opera pionieristica di quattro studiosi: Charles Sherrington, Henry Head, Francis Gotch e Keith Lucas. Mentre i primi due si occupavano specialmente del



Fig. 2 - Il Laboratorio a Cambridge di Edgar D. Adrian, nel primo Novecento, "pieno zeppo fino all'inverosimile", secondo una battuta di Carl Pfaffman. Nella fotografia, scattata da Peter Starling nel 1964, vi sono strumenti di 40 anni addietro.

sistema nervoso centrale, le ricerche di Gotch e di Lucas, quest'ultimo maestro di Adrian, avevano poco a che fare con il problema della connessione tra stimolo e sensazione. Queste ricerche, infatti, erano di natura prevalentemente elettrofisiologica, essendo basate sulle registrazioni delle reazioni di nervi isolati a stimolazioni elettriche. Ma ora, proprio dall'elettrofisiologia, discendevano i mezzi per studiare l'attività delle fibre nervose che collegavano gli organi sensoriali, il sistema nervoso centrale e i muscoli.

Gran parte degli esperimenti di Gotch e di Lucas riguardava le fibre nervose motorie, e non quelle sensoriali, e all'inizio del secolo sussisteva ancora la remota possibilità che queste ultime funzionassero in modo diverso da quelle motrici. Ma a poco a poco si era capito che l'attività dei due tipi di fibre era identica e che era possibile registrare gli impulsi attivati nei nervi sensoriali a seguito di un'ade-



Fig. 3 - Lord Adrian al lavoro nel suo laboratorio.

guata stimolazione degli organi sensoriali corrispondenti, determinare il messaggio inviato al cervello e verificarne la correlazione con lo stimolo che lo produce. Nondimeno la strada che portava allo studio della trasmissione nervosa restava irta di difficoltà, giacché i cambiamenti, oggetto di indagine sia nella cellula nervosa sia lungo la fibra, erano di dimensioni modeste e, se pure sembravano “teoricamente semplici”, gli esperimenti condotti dovevano fare i conti con le innumerevoli difficoltà tecniche di un lavoro su scala minuta. Per fortuna i fisiologi potevano contare sull’impiego di due strumenti speciali, in grado di fornire informazioni importanti sulle risposte di un intero tronco nervoso, nel quale la differenza di potenziale tra regione attiva e inattiva era dell’ordine di 15 millivolts.

All’epoca in cui passava in rassegna le proprie ricerche in *The Basis of Sensation*, Adrian era *fellow* e *lecturer* di Trinity College, da oltre dieci anni il suo maestro Lucas era morto, e il Laboratorio di

Fisiologia di Cambridge, fondato alla fine dell’Ottocento da Michael Foster, si era trasferito in una nuova costruzione finanziata dalla Drapers Company nel 1914. Il nuovo laboratorio poteva contare su locali ampi e dotati di moderne apparecchiature per la pratica e le dimostrazioni che costituivano l’anima della fisiologia, branca della medicina che non doveva più essere considerata una semplice sezione dell’anatomia, come era stato nel secolo precedente. Il terzo e il quarto piano del nuovo edificio erano riservati alle aule sperimentali e istologiche, con oltre 120 posti per gli studenti in ciascuna di esse. Nei primi anni Venti gli allievi erano all’incirca 200 in ciascuno dei primi due anni, 40 nei corsi successivi, mentre il corpo docente e tecnico consisteva in un professore, un reader, 3 lecturers e 3 dimostratori, per un totale di 9 assistenti a tempo pieno. Il seminterrato, ereditato da Lucas, nel quale Adrian conduceva gli esperimenti, era schermato contro le vibrazioni che avrebbero potuto interferire nel lavoro svolto con gli strumenti di registrazione dei segnali elettrici nervosi e, secondo la testimonianza di Carl Pfaffman, a quel tempo era “zeppo fino all’inverosimile”.

Gli strumenti cui Adrian alludeva erano il galvanometro a corda e l’elettrometro capillare. Si trattava di apparecchiature già note e applicate fin dalla metà dell’Ottocento, in un primo tempo non sulle fibre nervose, bensì sul muscolo cardiaco, e ora, grazie all’iniziativa dei fisiologi inglesi, sembravano godere di un impiego rinnovato dalle conseguenze impreviste.

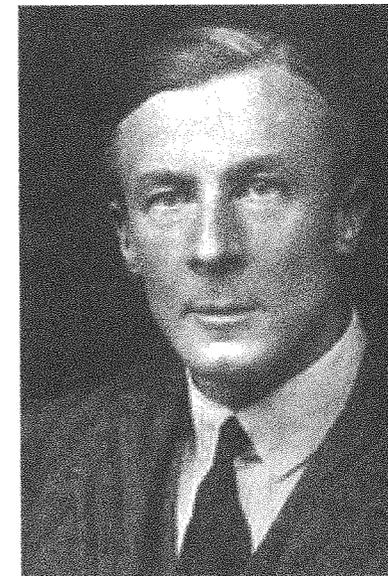


Fig. 4 - Edgar Douglas Adrian. Premio Nobel per la Medicina e Fisiologia nel 1932 insieme con Charles S. Sherrington.

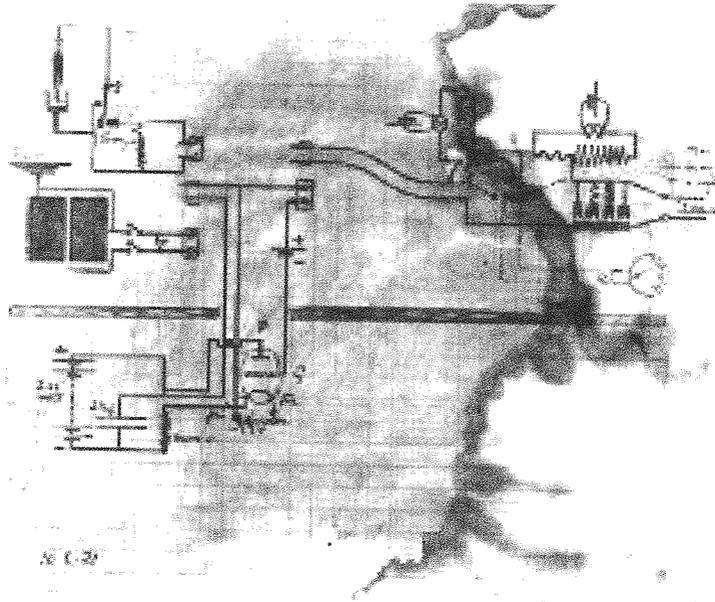


Fig. 5 - Diagramma del circuito per amplificatore a valvole usato da Adrian. Da un disegno appeso alla parete del suo laboratorio.

L'elettrometro del Lippman

Fin dalla metà dell'Ottocento, era noto che una corrente elettrica accompagna ciascun battito cardiaco. Nel 1856, applicando un galvanometro alla base e all'apice di un ventricolo cardiaco, Rudolph von Kölliker e Heinrich Müller avevano ottenuto conferma della presenza di corrente elettrica nel corso del battito. All'incirca vent'anni più tardi, precisamente nel 1872, al francese Gabriel Lippmann si deve l'invenzione dell'*elettrometro capillare* che, quattro anni dopo, sarebbe stato impiegato da Étienne-Jules Marey per registrare l'attività elettrica di un cuore di rana. Lippmann aveva preso parte a una missione scientifica nelle università tedesche per impadronirsi di nuove metodologie da sfruttare ai fini dell'insegnamento scientifico: aveva collaborato con Willy Kühne e Gustav Kirchhoff a Heidelberg e con Hermann von Helmholtz a Berlino, per

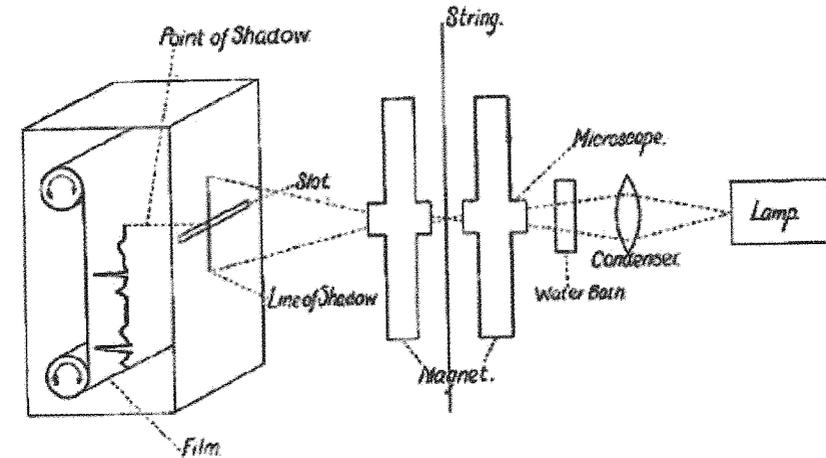


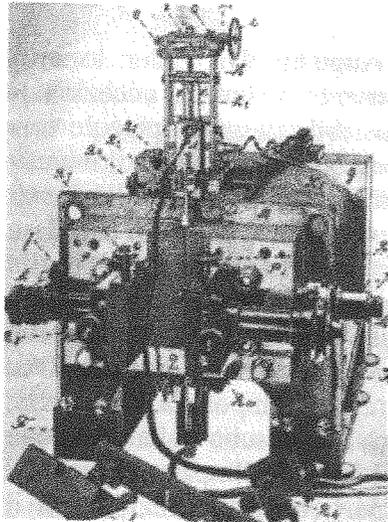
Fig. 6 - Schema del galvanometro a corda usato da Einthoven.

poi fare ritorno nel 1878 a Parigi, presso la Facoltà di Scienze. In particolare a Heidelberg aveva esplorato i rapporti tra i fenomeni elettrici e quelli capillari, che lo avrebbero condotto all'invenzione dell'elettrometro capillare.

Secondo la descrizione fornita da Augustus D. Waller, lo strumento in questione era di fatto un manometro elettrico eccezionalmente sensibile, grazie al quale era possibile rilevare "piccole correnti elettriche" per mezzo del movimento di un menisco di mercurio in un tubo capillare. Si trattava di un sottile tubo verticale di vetro, tirato alla lampada a una delle estremità in forma di capillare conico finissimo di 20-30 m di lume. La colonnina di vetro nella parte più bassa era riempita di mercurio e collegata a un apparecchio che consentiva di regolarvi la pressione. L'estremità aperta del capillare si immergeva in una soluzione di acido solforico al 10%. Benché l'estremità fosse aperta, il mercurio non poteva fuoriuscire, ma veniva "forzato" nella parte più stretta del tubo dalla pressione dell'aria: qualsiasi movimento verso il basso nella parte conica del tubo causava una riduzione della superficie di separazione tra il

mercurio e l'acido, mentre le forze di tensione della superficie opponevano resistenza. Due fili di platino stabilivano la comunicazione tra il mercurio e l'acido solforico, congiungendo l'elettrometro con due punti del tessuto elettromotore. Osservando al microscopio il menisco del mercurio penetrato lungo il capillare con l'aiuto dell'apparecchio a pressione, era possibile misurarne le escursioni determinate dalla chiusura del circuito. Di norma la superficie inferiore del mercurio raggiungeva una condizione di riposo in un punto del tubo nel quale era raggiunto un equilibrio tra le forze che tendevano a muoverlo verso il basso (a causa della gravità aiutata dalla pressione atmosferica) e quelle che tendevano a spingerlo verso l'alto (per via della tensione di superficie). Se aveva luogo una differenza di potenziale tra il mercurio e l'acido, le forze superficiali mutavano e il menisco si muoveva verso l'alto o verso il basso, lungo il tubo, in una nuova posizione di equilibrio. Di fatto si presentavano due possibilità. Il menisco si spostava verso la

Fig. 7 - Il galvanometro a corda introdotto da Einthoven nel primo decennio del Novecento.



punta del capillare o retrocedeva in base all'aumento o alla diminuzione del potenziale dal lato del cannello riempito di mercurio, oppure si registrava una diminuzione o un aumento dalla parte del pozzetto contenente la soluzione di acido solforico.

Dalla descrizione fornita si può dedurre che lo strumento era un semplice *indicatore di potenziale* (o di pressione), *non di corrente*, in quanto le escursioni del menisco indicavano la differenza di potenziale tra i due elettrodi. La sensibilità dello strumento era molto elevata, essendo in grado di reagire a 1/40.000 di volt. Inoltre comportava vantaggi

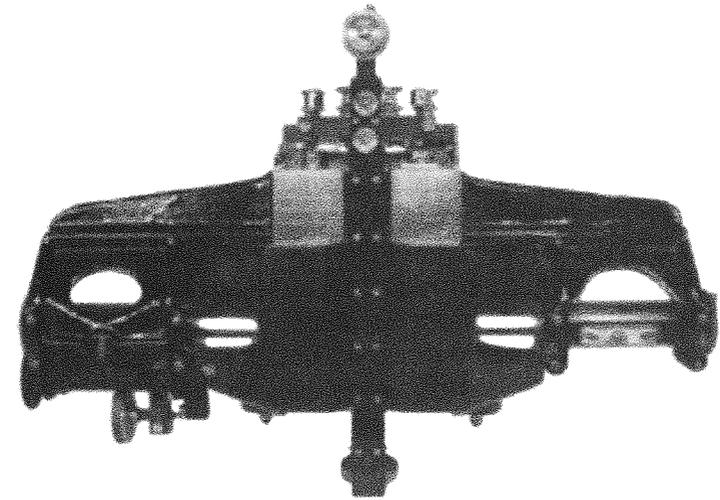


Fig. 8 - Galvanometro a corda di Einthoven.

notevoli: le sue indicazioni risultavano praticamente istantanee, senza il cosiddetto "tempo perduto" strumentale e senza oscillazioni periodiche. Risultando notevole la resistenza lungo il capillare, ma praticamente trascurabile la corrente che vi passava, era possibile fare a meno dell'uso degli elettrodi impolarizzabili, che erano invece generalmente raccomandati nell'impiego di fili metallici, che non dovevano essere applicati direttamente su muscoli e nervi per via della loro eterogeneità e polarizzabilità.

Al fine di ottenere un'immagine dello spostamento del mercurio, Waller ebbe l'idea di schermare tutta la luce tranne un raggio inviato sulla colonna capillare. A questo scopo disponeva una lastra fotografica su un vagone di trenino giocattolo trainato da un peso cosicché, non appena il mercurio saliva o scendeva, la luce s'interrompeva proiettando un'ombra in maniera che, dietro il mercurio, la lastra risultava non esposta. Nel 1887 Waller ottenne quello che a tutti gli effetti si può considerare il primo elettrocardiogramma umano. Questo venne registrato con l'elettrometro capillare da un certo Thomas Gaswell, un tecnico di laboratorio che lavorava pres-

so la St Mary's Medical School. Tuttavia solo nel 1890 G. J. Burch di Oxford scoprì che da una registrazione fotografica dei movimenti del menisco di mercurio si poteva dedurre la differenza di potenziale che agiva sull'elettrometro. Quando era stabilita una differenza di potenziale permanente tra i terminali dell'elettrometro e il movimento del menisco veniva registrato su una lastra fotografica che viaggiava ad angolo retto rispetto alla direzione del tubo, la curva inscritta ("curva normale") risultava logaritmica. Burch aveva quindi escogitato un metodo per ottenere la correzione aritmetica delle fluttuazioni osservate nel corso delle registrazioni con l'elettrometro. Questa procedura consentiva di "vedere" la forma d'onda ottenibile a seguito di lunghi calcoli. Infine, ulteriori modifiche e miglioramenti nell'impiego di questo strumento furono raggiunti grazie all'opera dei fisiologi inglesi William Bayliss e Edward Starling dell'University College.

La scoperta di fenomeni elettrici a seguito della stimolazione dei nervi aveva messo capo a un progresso notevole nello studio del sistema nervoso e ben presto i fisiologi si erano resi conto che, negli stati di riposo e di attività, i nervi presentavano fenomeni elettromotori del tutto simili a quelli dei muscoli. Ma se nel caso dei muscoli l'eccitamento era visibile nella contrazione e nell'espansione, a proposito dei nervi l'eccitabilità non comporta alcun cambiamento direttamente percepibile, bensì si manifesta in una particolare condizione indicata come trasmissione dello "*stato attivo della materia nervosa*". Ora, tra i numerosi agenti esterni che, applicati al nervo, erano in grado di attivarlo, i più indicati e diffusi erano gli stimoli elettrici e quelli meccanici. In particolare, di preferenza erano impiegati i primi, in quanto ritenuti scarsamente lesivi e ben graduabili. E se le correnti indotte generate da un induttore a slitta risultavano tra gli stimoli favoriti, strumenti quali il galvanometro e l'elettrometro capillare venivano impiegati per registrare (anche fotograficamente) le correnti d'azione. Un caso sperimentale classico era dato da un moncone di nervo periferico o centrale collegato a un galvanometro, nel quale, a seguito della stimolazione dell'altro estremo del nervo, si manifestava una corrente

d'azione attraverso il fenomeno della cosiddetta *variazione negativa* della corrente di riposo del nervo. La variazione negativa dipende dal fatto che il segmento eccitato del nervo diventa sede di una tensione elettrica negativa che si trasmette lungo di esso come un'onda difasica, simile a quella osservata nel muscolo. Gotch e Burch furono tra i primi a ottenere il tracciato fotografico dell'onda difasica di un nervo sciatico di rana. Nel 1898 diedero comunicazione alla Royal Society della registrazione di una risposta elettrica nervosa a un singolo stimolo, ottenuta con un sensibilissimo elettrometro capillare progettato presso l'Oxford Physiological Laboratory. La registrazione fotografica dell'escursione del menisco di mercurio prodotta dalla risposta elettrica fu esibita al Congresso internazionale di Fisiologia, insieme con altre registrazioni della risposta non più singola, bensì complessa, evocata da una serie di stimoli in rapida successione. Al pari di quanto aveva ottenuto Waller col galvanometro, Gotch e Burch ottennero conferma del carattere discontinuo delle modificazioni elettriche attivate nella stimolazione elettrica derivata dalla scarica di un condensatore (faradizzazione del nervo) e, al meeting della Physiological Society del gennaio 1899, presentarono le registrazioni fotografiche delle correnti d'azione costituite dalle oscillazioni del menisco di mercurio nel capillare. All'epoca di queste scoperte, tuttavia, da parte dei fisiologi interessati allo studio dei fenomeni elettromotori, veniva generalmente espresso il dubbio che i fenomeni elettrici non costituissero l'essenza dell'attività nervosa, bensì piuttosto una manifestazione concomitante, o addirittura un "semplice epifenomeno", o un "segno esterno" dello stato attivo, in quanto sembrava che le variazioni elettriche potessero presentarsi anche in assenza di modificazioni dello stato attivo del nervo.

Al di là di queste perplessità, ai fisiologi di fine Ottocento spetta comunque il merito di aver insistito nell'indagare le risposte elettromotrici per mezzo di stimolazioni meccaniche, e soprattutto elettriche, ma specialmente di aver intuito l'importanza di una quantificazione temporale della stessa trasmissione nervosa. Su questa stessa strada sarebbe proseguita la ricerca neurofisiologica nove-

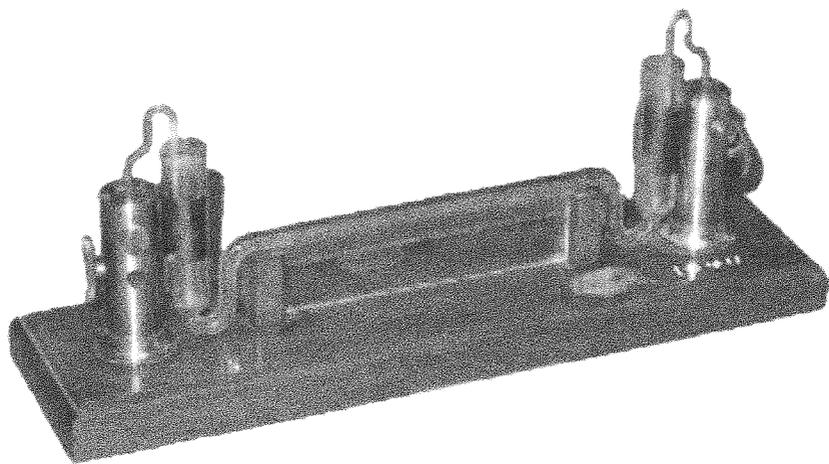


Fig. 9 - Galvanoscopio capillare di Lippmann con capillare orizzontale, si basa sugli stessi principi applicati da Waller e Einthoven.

centesca, nello sforzo di colmare la lacuna tra lo stimolo e il sorgere della sensazione. E da questi presupposti sarebbero poi scaturiti gli svariati tentativi di decifrare il codice neurale impiegato dal cervello nel trattare l'informazione nervosa. L'impiego degli strumenti descritti si sarebbe perfezionato al fine di ottenere mezzi di indagine non soltanto più sensibili, ma anche dotati di quella che Gotch e Burch definivano "*rapidità d'azione*".

Il galvanometro a corda

Negli anni Ottanta dell'Ottocento, parallelamente all'impiego dell'elettrometro capillare, si andava perfezionando l'uso del galvanometro applicato su muscoli e nervi. Strumento tradizionalmente impiegato per misurare deboli correnti elettriche, il galvanometro costituiva di per sé un'applicazione del principio secondo il quale un magnete sospeso e circondato da un filo conduttore viene deviato secondo la direzione della corrente che percorre il filo, e in proporzione all'intensità di tale corrente. L'evoluzione, verso la fine

del secolo, di questo strumento era rappresentata da un magnete fisso in luogo dell'ago magnetizzato mobile, circondato da una spira che si muoveva quando la corrente passava lungo il filo; se un indicatore veniva attaccato alla spira, era possibile seguirne l'escursione lungo una scala calibrata.

Tra i vari scopi dei galvanometri a corda già in uso nell'Ottocento era compresa anche l'amplificazione dei segnali elettrici trasmessi per distanze di migliaia di miglia attraverso cavi di comunicazioni sottomarine transatlantiche. Nel 1897 l'ingegnere francese Clement Ader aveva ottenuto un sistema di amplificazione per rilevare i segnali del codice Morse trasmessi attraverso le linee telegrafiche sottomarine. Questo apparecchio tuttavia non era stato concepito secondo i fini dell'impiego del galvanometro classico.

Al fisiologo olandese Willem Einthoven si deve invece, nel 1901, l'introduzione di un nuovo galvanometro molto sensibile che comportava l'impiego di una stringa, o corda, al quarzo estremamente sottile e leggera, argentata in modo da riflettere un raggio luminoso, deviato dal passaggio di una corrente fluttuante in un potente campo magnetico. Si trattava perciò di uno strumento molto sensibile, al punto di rilevare persino le deboli correnti elettriche generate dal cuore e trasmesse alla superficie cutanea. Il microscopico filo di quarzo costituiva la parte mobile del galvanometro a corda e veniva sospeso verticalmente nel campo magnetico: se una debole corrente la attraversava, la corda veniva deviata o persino



Fig. 10 - Willelm Einthoven: a lui si deve l'introduzione del galvanometro a corda.

piegata lateralmente. Poiché era sostenuta ad entrambi i capi, la corda aveva massa pressoché irrilevante e si muoveva soltanto di una frazione di millimetro, ragion per cui presentava una trascurabile inerzia, arrivando a registrare centinaia di impulsi al secondo con notevole fedeltà temporale.

Tra i vantaggi del galvanometro a corda era evidente soprattutto la possibilità di fare a meno delle complesse correzioni matematiche richieste per ovviare agli errori nella registrazione fotografica dei risultati ottenuti con l'applicazione dell'elettrometro capillare, conseguenti all'inerzia di questo apparecchio. Tuttavia, prima che l'apparato potesse essere applicato senza problemi da parte dei fisiologi, occorsero molti anni di lavoro e notevoli perfezionamenti, che misero capo a uno strumento di largo impiego in campo medico e tecnologico, ritenuto di adattabilità e accuratezza incomparabili e dotato di infinite possibilità di adattamento secondo gli usi richiesti. A causa della notevole resistenza elettrica dei tessuti animali (milioni di volte maggiore di quella dei metalli) e delle deboli differenze di potenziale che si determinano nei tessuti eccitabili, ben presto fu chiaro ai fisiologi che occorrevano galvanometri a molti giri, con magneti astatici a escursioni limitate e aperiodiche al massimo grado. Non soltanto questi galvanometri dovevano avere una grande resistenza (da 5.000 a 20.000 ohm), ma all'occorrenza doveva essere possibile anche diminuirne la sensibilità per mezzo di un derivatore, in grado di far deviare 9/10, 99/100 fino a 999/1000 della corrente. Nel galvanometro introdotto da William Thomson gli spostamenti del magnete sospeso a un filo di seta venivano più o meno ingranditi mediante uno specchietto che rifletteva un raggio luminoso su una scala orizzontale. Le deviazioni del magnete erano poi fissate fotograficamente su carta sensibile applicata a un cilindro rotante. Infine, le estremità dei fili metallici del galvanometro non si sarebbero dovute applicare direttamente ai tessuti, ma - come s'è detto - era raccomandabile l'uso di elettrodi impolarizzabili di forma varia. In generale, questi erano costituiti da un cilindretto (o lamella di zinco amalgamata), immerso in una soluzione di solfa-

to di zinco contenuta in un astuccio di vetro, chiuso all'estremità da un turacciolo appuntito di argilla o caolino, a sua volta imbevuto in una soluzione fisiologica di cloruro di sodio che, applicata al tessuto, serviva a proteggerlo dall'azione caustica del solfato di zinco.

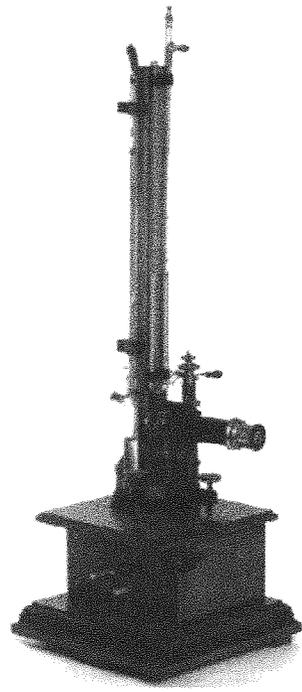
Ben presto, a seguito del perfezionamento del galvanometro a corda, molti studiosi si accinsero a indagare funzioni e lesioni cardiache. Il nuovo strumento messo a punto da Einthoven pesava soltanto 600 libbre ed era migliaia di volte più sensibile e preciso del sistema introdotto da Ader, il cui lavoro era stato comunque riconosciuto e citato da Einthoven, nonostante che quest'ultimo avesse sviluppato il suo strumento di amplificazione per vie indipendenti. Diventava pertanto possibile ottenere elettrocardiogrammi la cui utilità venne immediatamente riconosciuta, così come si approfondirono le conoscenze acquisite sui ritmi cardiaci classici. Del galvanometro furono elaborate svariate versioni commerciali e, in particolare, la Cambridge Scientific Instruments Co. diretta da Horace Darwin produsse uno strumento che ebbe largo impiego per molti anni, e che fu soppiantato soltanto allorché venne introdotta la tecnica della registrazione diretta dopo la Seconda Guerra Mondiale. A sua volta, il laboratorio di Fisiologia di Leiden diretto da Einthoven divenne meta di scienziati provenienti da tutto il mondo e, a seguito dei suoi studi sull'elettrocardiogramma, lo scienziato olandese fu insignito del premio Nobel nel 1924 per la Medicina e Fisiologia. A questo proposito, va ricordato che anche Lippmann aveva ricevuto nel 1908 il Nobel per la Fisica, non già a seguito dell'invenzione dell'elettrometro capillare, bensì per il metodo da lui introdotto di riprodurre fotograficamente i colori basandosi sul fenomeno dell'interferenza, che gli consentiva di combinare onde luminose differenti che arrivavano simultaneamente sullo stesso punto.

I fisiologi e la fisica

Il recente, ma relativamente poco noto, interesse storiografico che ha riguardato l'opera e la biografia intellettuale del neurofisiolo-

logo, nonché ingegnere biomedico americano, Alexander Forbes, e che ha permesso di portare alla luce la collaborazione “transatlantica” stretta con Adrian nello studio della trasmissione nervosa, ha posto l’accento sull’influenza che ebbe l’impiego di uno strumento quale il galvanometro a corda nel corso degli esperimenti condotti a partire dal 1898 presso il laboratorio di fisica dall’allora sedicenne futuro elettrofisiologo. Un quaderno attualmente conservato presso gli archivi Forbes della Francis A. Countway Library of Medicine di Boston reca appunti, in data 8 febbraio 1898, riguardanti esperimenti condotti proprio con il galvanometro a corda inventato da Einthoven. Sempre negli archivi Forbes si trova una testimonianza del fatto che quindici anni più tardi, e precisamente

Fig. 11 - Elettrometro capillare di Lippmann.



nel 1913, Forbes aveva scritto al fisiologo olandese per ricevere chiarimenti e correzioni sull’impiego dello strumento. Tra le altre cose, Einthoven inviò al giovane ricercatore americano un disegno nel quale risultava con chiarezza il punto nel circuito dove inserire un interruttore. Secondo gli storici che si sono dedicati alla ricostruzione dei contributi elettrofisiologici di Forbes, grazie a questi suggerimenti avrebbero avuto una svolta le ricerche sui riflessi flessori condotte nel 1915 in collaborazione con Alan Gregg, a seguito delle quali vennero effettuate le prime registrazioni dei potenziali d’azione in un nervo.

Allorché, nel biennio 1912-13, stava svolgendo ricerche a Liverpool sotto la guida di Charles Sherrington, dietro consiglio del fisiologo inglese, Forbes trascorse, in aprile, tre settimane presso il laboratorio di Keith Lucas a Cambridge. A proposito di questo apprendistato,

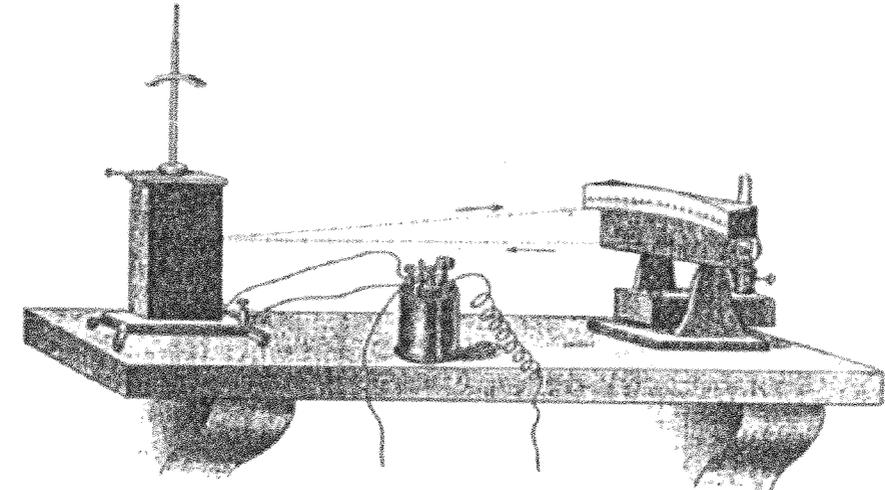


Fig. 12 - Galvanometro di William Thomson.

Forbes ebbe a dichiarare di aver imparato più da Lucas che non da Sherrington, in conseguenza del “nuovo approccio” nei confronti della neurofisiologia impartito da Lucas.

Il nuovo approccio cui Forbes alludeva comprendeva probabilmente l’impiego delle apparecchiature menzionate e delle più recenti tecniche elettrofisiologiche. A differenza di Sherrington, infatti, Lucas era in primo luogo un elettrofisiologo. E inoltre Lucas era un grande estimatore dell’elettrometro capillare, grazie all’applicazione del quale era giunto a provare la validità del principio “tutto o nulla” nella conduzione del messaggio nervoso. Tra l’altro, nel 1912, aveva inventato una macchina che consentiva di analizzare in pochi minuti le registrazioni ottenute con l’elettrometro, per quanto fossero “distorte” dallo smorzarsi del mercurio. Dalle notizie raccolte da colleghi e amici sull’attività e la biografia di Lucas traspare la testimonianza della sua indiscutibile abilità meccanica e manuale che gli consentiva di apportare continue migliorie agli strumenti impiegati. Lucas era capace di smontare e ricostruire in maniera innovativa l’apparato che

fino al giorno prima gli era servito per compiere importanti osservazioni, ma che - a suo parere - poteva ancora essere perfezionato. Dal quadro di questi resoconti emerge un tratto distintivo della ricerca fisiologica britannica, i cui successi sperimentali furono resi possibili non soltanto dalle innegabili capacità tecniche dei suoi protagonisti, ma anche dalla fisionomia "artigianale" dei laboratori, nei quali i ricercatori non si stancavano di "fare e disfare" al fine di ottenere condizioni sperimentali sempre più accurate.

Ma Lucas era morto prematuramente in un incidente aereo nel 1914 e la sua eredità scientifica fu ben presto raccolta da Adrian che, al pari del maestro, mostrava di prediligere l'uso dell'elettrometro piuttosto che del galvanometro. Le ragioni di questa preferenza sono sintetizzate nel 1926 nel primo di una serie di saggi dedicati allo studio degli impulsi prodotti dalle terminazioni dei nervi sensoriali. Negli anni Venti i fisiologi inglesi e americani avevano già cominciato a impiegare l'amplificazione a valvole combinata con il galvanometro a corda per registrare le risposte elettriche di debolissima intensità. Ma in queste applicazioni era messa in evidenza una notevole limitazione che nessun tipo di amplificazione avrebbe consentito di eliminare. Questa era costituita dall'inerzia del sistema mobile. A causa della massa della corda, infatti, la registrazione dei movimenti non era in grado di fornire, secondo il parere di Adrian, una rappresentazione fedele dei cambiamenti della forza elettromotrice applicata alla corda stessa e, per quanto potesse essere trascurabile nel caso di registrazioni relative alle correnti d'azione nei muscoli, quando si trattava delle fibre nervose, questa distorsione bastava a "oscurare" la vera forma delle risposte più brevi rilevabili nei nervi.

E se una "sufficiente amplificazione" consentiva di correggere la distorsione con l'uso di un sistema di registrazione molto naturale come nel caso dell'oscillografo progettato da Bryan Matthews, che Adrian aveva cominciato a impiegare verso la fine degli anni Venti, questo risultato non era ottenibile con il galvanometro a corda senza drastiche modificazioni. A questo proposi-

to Joseph Erlanger e Herbert S. Gasser (della Washington University, St. Louis) si erano prodigati per limitare le distorsioni e avevano cercato di correggere le registrazioni per mezzo dell'analisi matematica. All'epoca di queste considerazioni, Adrian riconosceva che la maggior parte dei colleghi fisiologi continuava a mostrare evidenti preferenze per il galvanometro a corda, mentre l'elettrometro capillare sembrava caduto in disgrazia sia perché le sue registrazioni esigevano una complessa analisi successiva alla fase di rilevazione sia perché presentava una sensibilità inferiore a confronto di quella del galvanometro. Ma ora queste obiezioni erano diventate irrilevanti. Innanzitutto, a proposito del galvanometro, al problema dell'amplificazione si sovrapponeva un'altra caratteristica che sembrava limitarne l'impiego nella registrazione delle risposte fisiologiche. Si trattava della lentezza della velocità di rilevazione, che contrastava con la grande rapidità dei fenomeni elettrofisiologici: com'era emerso nella seconda metà dell'Ottocento per opera soprattutto di Julius Bernstein, la durata di un impulso elettrico in un muscolo era dell'ordine di un millesimo di secondo, e di durata inferiore a un secondo erano anche i fenomeni elettrici del cuore di mammifero.

D'altra parte, con l'avvento degli amplificatori a valvola la presunta bassa sensibilità dell'elettrometro capillare a confronto del galvanometro non costituiva più un problema insormontabile. Di conseguenza, la combinazione di un amplificatore a valvole con l'elettrometro capillare metteva capo a un formidabile strumento di precisione, in grado di consentire l'accesso a campi finora inesplorati.

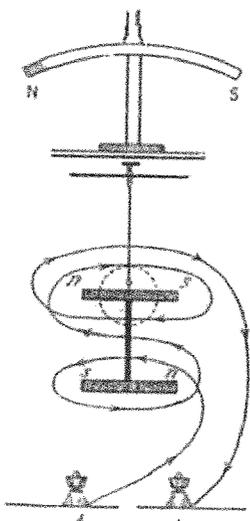
Amplificazione e velocità: una rivoluzione in elettrofisiologia?

In *The Basis of Sensation* Adrian commentava che in passato era stato difficile indagare la normale attività delle fibre sensoriali nervose, perché gli strumenti di registrazione elettrica non erano abbastanza sensibili. Analogo parere, nel 1937, era ancora condiviso da Erlanger, uno degli artefici del cambiamento di prospettiva che si stava attuando in fisiologia sensoriale, all'epoca professore di fisiologia alla Washington University. In un volume pubblicato insieme

con Gasser sulle manifestazioni elettriche dell'attività nervosa, Erlanger si concedeva alcune considerazioni storiche notando che, per quanto ingegnosi, i metodi di registrazione fino ad allora adottati si erano rivelati inadeguati sotto la maggior parte degli aspetti. Difatti, le correnti nervose possono essere non soltanto straordinariamente flebili, ma anche di breve durata, e la loro registrazione aveva di fatto messo a dura prova l'abilità inventiva dei fisiologi nel corso del tempo.

Pur riconoscendo l'importanza delle dimensioni microscopiche della cellula a scopi di sopravvivenza e relativamente alle sue funzioni, Adrian sottolineava la difficoltà di indagare cambiamenti elettrici estremamente minuti per mezzo di esperimenti che, per quanto teoricamente semplici, parevano esser di continuo messi in discussione da problemi tecnici. Ma ora questa difficoltà poteva essere aggirata in due modi: da una parte, registrando l'effetto somma di un certo numero di unità e, da un'altra, con il ricorso a mezzi speciali, ispirati al lavoro dei fisici e degli ingegneri, quali il galvanometro a corda di Einthoven e l'elettrometro capillare. Come si è detto, questi apparecchi erano in grado di fornire informazioni preziose sulle risposte di un intero tronco nervoso, nel quale la differenza di potenziale tra una regione attiva e una inattiva poteva arrivare a 15 millivolt. Tuttavia si trattava di apparecchiature che non reagivano abbastanza rapidamente da fornire una rappresentazione fedele del sorgere e

Fig. 13 - Rappresentazione schematica del galvanometro con la coppia di magneti coi poli disposti in senso inverso; in alto il terzo magnete che impartisce ai due sottostanti la direzione voluta.



del declino di una risposta elettrica della durata di pochi millesimi di secondo. Inoltre i cambiamenti di potenziale in genere sono ben inferiori ai 15 millivolt, specialmente se provocati dall'attività di poche fibre nervose cosicché in questi casi né l'elettrometro né il galvanometro riuscivano a combinare una sensibilità sufficiente a una velocità di reazione adeguata. Ma anche a questo proposito il quadro sperimentale andava mutando, tanto più che la scoperta di cambiamenti elettrici "piccolissimi e rapidissimi" costituiva un problema non di esclusiva pertinenza del fisiologo, ma che poteva essere affrontato con l'uso di metodiche derivate dalla comunicazione senza fili.

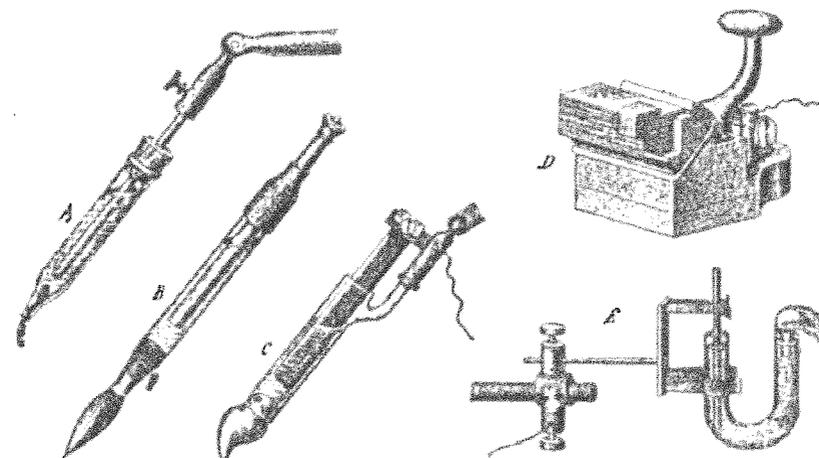


Fig. 14 - Esempari di elettrodi impolarizzabili.

La telefonia senza fili era stata realizzata grazie all'introduzione delle valvole a tre elettrodi, sviluppate su larga scala durante la prima guerra mondiale e poi divenute di uso comune in vista di nuovi scopi. Le valvole usate per l'amplificazione agivano esattamente nello stesso modo delle valvole o dei rubinetti nelle tubazioni, dove forze minime spese per far ruotare un rubinetto modificano la portata del flusso dell'acqua e finiscono per tenere sotto con-

trollo le forze ben più potenti che possono essere sviluppate in un congegno idraulico alimentato dalla conduttura stessa. Era allora possibile costruire un amplificatore in grado di “ricevere” piccolissimi cambiamenti di forza meccanica e ottenere una riproduzione fedele di questi cambiamenti, amplificandoli migliaia di volte.

In un primo momento le valvole erano state utilizzate per produrre le oscillazioni elettriche inviate dalle stazioni trasmittenti. Se abbastanza potenti, i segnali potevano essere rilevati per mezzo di un rettificatore di cristallo in grado di individuare solo il “crescere e calare” relativamente lento delle oscillazioni e di convertirle in suoni per mezzo del telefono. Se però i segnali provenivano da molto lontano, l’energia catturata dall’antenna era troppo debole e insufficiente per la captazione telefonica, ragion per cui si rendeva necessario un apparato ricevente nel quale le valvole funzionassero non soltanto per rettificare, ma anche per amplificare i deboli cambiamenti di energia fino a trasformarli in segnali sufficientemente ampi da poterli convertire in suoni. E soprattutto a questo secondo impiego alludeva Adrian allorché asseriva che le valvole si stavano rivelando fondamentali nella ricerca fisiologica. Nell’ambito della fisiologia sensoriale, i primi a impiegare gli amplificatori a valvole erano stati Forbes in America, Charles N. Daly in Inghilterra e Paul B. Höber in Germania. Inizialmente si era creduto di poter impiegare una sola valvola, perché le risposte amplificate non erano più grandi delle oscillazioni irregolari derivate dalle valvole stesse, dalle batterie e dai circuiti di accoppiamento. A seguito dell’impulso impartito dall’industria delle trasmissioni radiofoniche, anche il laboratorio di fisiologia della Washington University possedeva un amplificatore costruito da Gasser e H. S. Newcomer, i quali nel 1923 erano arrivati a utilizzare un’amplificazione fino a 500 volte per registrare, con un galvanometro a corda, le correnti d’azione nel nervo frenico durante la respirazione. E verso gli anni Trenta l’amplificazione era aumentata fino a 5000 volte senza rischio di interferenze da parte dell’amplificatore.

Negli anni in cui l’amplificazione cominciava a prendere piede anche in fisiologia, Adrian era rimasto uno strenuo sostenitore del-

l’elettrometro capillare e aveva continuato a servirsi di questo collaudato strumento in una versione associata a un amplificatore a più valvole, tant’è vero che in *The Basis of Sensation* fa presente che la maggior parte del lavoro sperimentale descritto era stata ottenuta grazie a questa apparecchiatura. Nell’impiego dell’elettrometro capillare, le forze tendenti a ripristinare l’equilibrio e a deviare da esso erano relativamente ampie e il movimento del mercurio nel capillare risultava molto smorzato. Pertanto la massa delle parti mobili sortiva scarsissimo effetto sulla velocità del movimento stesso. E se pure il movimento del menisco risultava troppo lento per consentire un’esatta riproduzione della risposta elettrica di un nervo, nondimeno la relativa assenza di inerzia lasciava che la “vera forma” della risposta fosse deducibile grazie a un’analisi abbastanza semplice delle registrazioni. Ora, combinato con un amplificatore a valvole, l’elettrometro capillare aveva il grande vantaggio di essere un apparecchio “relativamente” infallibile. Se per caso venivano applicati ampi potenziali, il peggio che poteva capitare era l’elettrolisi sulla superficie del mercurio, inconveniente che poteva esser facilmente superato. E dal momento che, a seguito dell’amplificazione, non si rendeva necessaria una grande sensibilità in fatto di registrazione, si poteva prevedere in futuro un’ancor maggiore amplificazione e un apparato di registrazione in grado di scrivere direttamente su una superficie mobile.

Ma se l’amplificazione aveva “liberato” i fisiologi dalla necessità di registrare con strumenti eccezionalmente sensibili, restava da risolvere il secondo problema, quello della velocità: occorreva un dispositivo che fosse in grado di reagire in modo tanto veloce da seguire il corso delle correnti d’azione senza ritardo indebito. Secondo Erlanger né il galvanometro a corda, né l’elettrometro capillare, né tantomeno l’oscillografo di Matthews erano abbastanza veloci da riprodurre in maniera conforme la configurazione delle correnti nervose, le più veloci delle quali raggiungono la cresta in un millesimo di secondo. Era risaputo che, per registrare accuratamente un’oscillazione, lo strumento di registrazione dovesse avere una frequenza naturale almeno 5 volte più elevata della frequenza da registrare, che nel caso

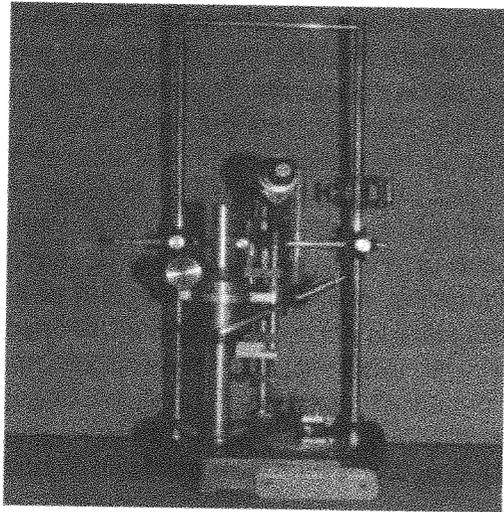


Fig. 15 - L'elettrometro di Lippmann impiegato per l'elettrocardiografia.

costituita dal flusso di raggi catodici, che veniva deviato applicando una differenza di potenziale alle due lastre tra le quali il raggio era fatto passare. Nel caso degli esperimenti su fibre nervose, il raggio di elettroni veniva curvato dall'azione del potenziale amplificato derivato dal nervo, di modo che i cambiamenti di potenziale che avevano luogo in associazione con la corrente nervosa apparivano sullo schermo del tubo come linee luminose che, all'occorrenza, potevano esser fotografate. Dal momento che la massa della parte mobile di tale meccanismo era trascurabile (trattandosi di elettroni), non c'erano praticamente limiti alla velocità del cambiamento di potenziale che il tubo poteva seguire. Erlanger notava come potenziali oscillanti a una frequenza di 200 milioni al secondo venissero accuratamente registrati quando impressi sulle lastre di deflessione del tubo.

All'epoca in cui Bernstein nella sua *Elektrobiologie* (1912) aveva suggerito l'impiego del tubo a raggi catodici per registrare le correnti d'azione, pareva remota la possibilità di amplificare migliaia di volte la corrente d'azione al fine di ottenere una defles-

sione misurabile. Ma ora, come Adrian faceva notare, con i tubi più moderni e sensibili, la corrente d'azione nervosa veniva amplificata parecchie migliaia di volte per produrre una deviazione del flusso dei raggi catodici, e questo risultato era stato raggiunto grazie ai successi sperimentali della scuola di St. Louis. Agli albori di queste applicazioni era stato prospettato il rischio che cambiamenti troppo rapidi nell'intensità di corrente sarebbero risultati distorti se fossero passati attraverso un amplificatore nel corso del loro tragitto verso il tubo di Braun. Ma, come osservava Erlanger, in realtà i potenziali d'azione sono molto più lenti e possono venire registrati fedelmente nel passaggio attraverso un amplificatore senza alcuna distorsione significativa.

Va tuttavia rilevato che nel 1926, nel già citato lavoro dedicato agli impulsi prodotti dai nervi sensoriali, Adrian riconosceva che lo strumento ideale per registrare le correnti d'azione nervose era l'oscillografo a raggi catodici, per il fatto che in esso il sistema mobile è rappresentato da un fascio di raggi catodici, la cui inerzia è praticamente trascurabile. Però Adrian era convinto che si presentasse un ulteriore inconveniente, in quanto l'illuminazione prodotta dal raggio aveva un'intensità troppo debole per consentire fotografie in un'escursione singola. Di conseguenza, prima che la lastra rimanesse impressionata, occorreva ripetere le escursioni molte volte (talvolta addirittura migliaia). Per questo motivo, l'oscillografo a raggi catodici era indicato specialmente quando la stessa sequenza di correnti d'azione fosse ripetibile nel corso dell'esperimento, mentre non

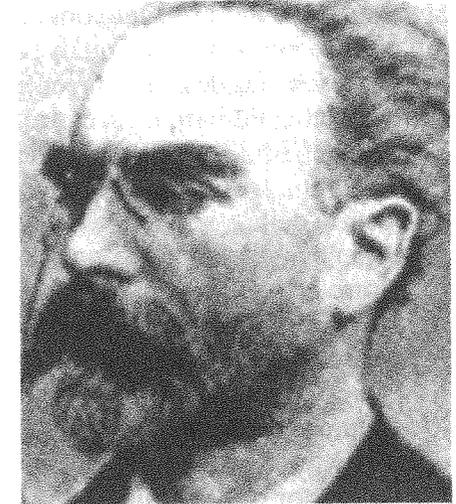


Fig. 16 - Gabriel Lippmann, inventore dell'elettrometro capillare.

si prestava a esser utilizzato quando si trattava di registrare serie irregolari di correnti d'azione quali quelle prodotte dall'attività del sistema nervoso centrale e, più in generale, dall'attività spontanea dei tessuti viventi. Pur riconoscendo che "nelle mani di Gasser ed Erlanger" l'oscillografo a raggi catodici aveva permesso di ottenere informazioni preziose sulle relazioni temporali delle correnti d'azione evocate dalla stimolazione elettrica di un tronco nervoso, in genere si riteneva che, al momento, questo strumento non fosse adatto a registrare né le scariche di impulsi che Adrian aveva rintracciato nei nervi a partire da organi sensoriali terminali, né quelle irregolari che partono dal sistema nervoso centrale.

A questo punto, ad Adrian non restava che continuare a far appello al sempre "glorioso" elettrometro capillare, oppure al nuovo tipo di oscillografo progettato da Matthews nel 1928. Ideato e costruito nel Laboratorio di Fisiologia di Cambridge, l'oscillografo "moving iron" si ispirava al principio che, in presenza di un pezzo di ferro posto in un campo magnetico e azionato da una forza, se il campo subisce un'alterazione, viene alterata proporzionalmente anche la forza agente sul ferro. Nella fattispecie, l'alterazione prodotta nel campo magnetico veniva registrata attraverso il movimento di una lamina (o lingua) di ferro simile a quella usata per muovere il diaframma di un microfono. Questa poteva curvarsi e far deviare il raggio luminoso riflesso da uno specchio. Evocati da stimolazione elettrica, i potenziali registrati dall'oscillografo di Matthews derivavano dal nervo sciatico di rana e venivano amplificati per mezzo di un dispositivo a due unità, dotato di più valvole. A confronto con altri strumenti di registrazione elettrica, l'oscillografo si presentava come uno strumento praticamente indistruttibile, di grande precisione e completato con un sistema ottico semplicissimo.

Ma, secondo Erlanger, al pari dei suoi predecessori, il galvanometro a corda e l'elettrometro capillare, neppure l'oscillografo di Matthews pareva sufficientemente rapido, per quanto le correnti minute fossero amplificate al punto da azionare l'armatura di un elettromagnete munito di specchio, e visualizzate registrando fotograficamente i movimenti di un raggio di luce riflesso. D'altra parte, a fron-

te delle svariate obiezioni sollevate nei confronti dell'oscillografo a raggi catodici, Erlanger non poteva far a meno di notare che a favore di questo strumento giocava il tempo, vale a dire i continui miglioramenti che nel corso degli anni erano stati apportati nella costruzione dei tubi e nei metodi di impiego. Ora era possibile fotografare i movimenti di luce altrettanto rapidamente quanto le deflessioni di qualsiasi altro strumento di registrazione, e il tubo sotto vuoto presentava persino il vantaggio di visualizzare le immagini che potevano così essere osservate in tempo reale, mentre venivano registrate.

Su queste basi, una rivoluzione nell'elettrofisiologia era imminente, anzi era già in atto, forse senza che i suoi protagonisti ne fossero al momento pienamente consapevoli. Le innovazioni conseguenti al metodo di amplificazione erano ormai una realtà a portata di mano. I progressi di Adrian e dei suoi collaboratori relativamente allo studio della conduzione del messaggio nervoso e alla sua decodificazione furono certamente resi possibili grazie all'impiego dell'elettrometro capillare di Lippmann e del galvanometro a corda. Ma affinché la svolta in elettrofisiologia si consolidasse e mettesse capo a nuove scoperte, a queste apparecchiature si dovettero associare gli amplificatori. Attraverso la combinazione dei microelettrodi con gli strumenti già noti alla fine dell'Ottocento e di apparecchi e metodi derivati dai progressi della fisica subatomica, si stava attuando una proficua ricaduta di risultati tra ambiti sperimentali vicini, e la neurofisiologia ne sarebbe uscita completamente rinnovata.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

Bibliografia generale

ADER C., *Sur un nouvel appareil enregistreur pour cables sous-marins*. C R Acad Sci (Paris) 1897; 124:1440-1442.

ADRIAN E. D., *The Basis of Sensation*. London, Christophers, 1928.

ADRIAN E. D., *The Impulses Produced by Sensory Nerve Endings*. J Phys (London) 1926; 61: 49-72.

- ADRIAN E. D., *The Mechanism of Nervous Action*. London Humphrey Milton, 1935, p. 6.
- BAYLISS W. M., STARLING E. H., *On the Electrical Variations of the Heart in Man*. Proc Phys Soc in J Phys (London) 1891; 13: lviii-lix. ID, *On the Electromotive Phenomena of the Mammalian Heart*. Proc Roy Soc Lond 1892; 50:211-214.
- BURCH G.J., *On a Method of Determining the Value of Rapid Variations of a Difference Potential by Means of a Capillary Electrometer*. Proc Roy Soc Lond (Biol) 1890; 48:89-93.
- EINTHOVEN W., *Nieuwe Methoden voor Clinisch Onderzoek*. Ned T Geneesk 1893; 29:263-286.
- EINTHOVEN W., *Un nouveau galvanomètre*. Arch Neerl Sc Ex Nat 1901; 6:625-633.
- ERLANGER J., *Some Observations on the Responses of Single Nerve Fibers*. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-62, Amsterdam, Elsevier, pp. 50-73.
- ERLANGER J., GASSER H. S., *Electrical Signs of Nervous Activity*. Philadelphia, University Pennsylvania Press, 1937, p. 1.
- FLETCHER W., *Return to Cambridge 1903*. In: *Keith Lucas* (a cura di A. KEITH-LUCAS). Cambridge, Heffer, 1934, p. 86.
- GOTCH F., BURCH G.J., *The Electromotive Properties of Malapterurus electricus*. Phil Trans B 1896; 187:347-407.
- GOTCH F., BURCH G.J., *The Electrical Response of Nerve to Two Stimuli*. J. Phys. (London) 1899; 24:410-426.
- LUCAS K., *On a Mechanical Method of Correcting Photographic Records Obtained from the Capillary Electrometer*. J Phys (London) 1912; 64: 225-242.
- LUCAS K., *The Conduction of the Nervous Impulse* (a cura di E. D. ADRIAN). London, Longmans, Green, 1917.
- LUCIANI L., *Fisiologia dell'uomo*. III vol. Milano, Società Editrice Libreria, 1905, pp. 83.
- MATTHEWS B.H.C., *A New Electrical Recording System for Physiological Work*. J Phys (London) 1928; 65:225-242.
- O'SULLIVAN A., *Herbert Gasser and the Transatlantic Community of Physiologists*. Res Rep Rockfell Arch Cent 2000 Spring:1-3.
- VOIGT H.F., RICCIARDI D. D., *Alexander Forbes, One of the America's Premier Electrophysiologists and Biomedical Engineers*. BMES Bulletin 1999; 23:3-4.
- WALLER A.D., *A Demonstration on Man of Electromotive Changes Accompanying the Heart's Beat*. J Phys (London) 1887; 8:229-234.

Correspondence should be addressed to:

Germana Pareti, Dipartimento di Filosofia, Università di Torino, Via S. Ottavio 20, 10124 Torino, I

Articoli/Articles

EPISTEMOLOGIA DELL'ANEMIA MEDITERRANEA NELLA
STORIA DELLA PEDIATRIA

FRANCESCA VARDEU

Pediatra, Azienda USL 8, Cagliari, I

SUMMARY

EPISTEMOLOGY AND β -THALASSEMIA

In this work the author examines the epistemological pathway to the study, diagnosis and therapy of β -thalassemia, serious and very frequent genetic disease in the Italian and Sardinian population known to paediatricians since 1925. The author critically explores the historical approaches to the comprehension of the disease, the phenotype characteristics, firstly described in Italy in 1929, and its familiarity, also described from several authors in the same years. The frequency and the variability of the disease in the population were poorly understood, partly because haematology was still under development and partly for the presence in the patients and in the general population of confounding symptoms and diseases. The hereditary transmission according to Mendelian laws was applied only to the study of few phenotype characteristics, such as the facies and some other easily identifiable bone abnormalities, in the attempt to limit the familiar transmission from the long surviving patients. For over 50 years the disease was considered lethal and there were no studies on the real efficacy of the available treatments.

“La teoria materialistica dello sviluppo della natura vivente è inconcepibile se non si ammette come necessaria l'eredità delle particolarità individuali acquisite da un organismo nelle condizioni determinate della sua esistenza; è inconcepibile se non si ammette l'eredità delle proprietà acquisite”.

Key words: Mediterranean Anemia - Microcytosis - Eugenetics - Genetic information