

Articoli/Articles

LA TRASFUSIONE DI SANGUE: STORIA, ETICA E DIRITTO

PAOLA FRATI, GIANLUCA MONTANARI VERGALLO,
NATALE MARIO DI LUCA

Dipartimento di Medicina Legale, II Facoltà di Medicina e
Chirurgia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", I

SUMMARY

BLOOD TRANSFUSION: HISTORY, ETHIC AND LAW

The paper outlines the stages of the history of blood transfusion from the earlier attempts and difficulties to the important discoveries of the early XX century and to recent developments, that have made blood transfusion an easy life-saving method. The authors also examine the ethical motivations underlying transfusion refusal as well as the economical measures of solidarity contained in the Italian law n. 210/1992 to protect HIV, HCV or HBV patients, especially those having contracted infection because of mandatory vaccinations or infected blood transfusions.

1. Introduzione

Sin dai tempi antichi il sangue era considerato "linfa vitale", "*sanguis vita vitae*"; alcuni popoli pensavano che avesse poteri magici o fosse sede dell'anima, altri offrivano il sangue delle vittime sacrificate in dono agli dei nel corso dei riti propiziatori; mentre i guerrieri di certe tribù bevevano il sangue dei cadaveri dei loro nemici per trarne la forza. È probabile, quindi, che il sangue venisse impiegato come pozione medicinale o ricostituente; ed è di conseguenza logico pensare che già nell'antichità fosse nata l'idea di trasferirlo da un corpo all'altro per il trattamento di parecchie malattie o a scopo di ringiovanimento. A quel tempo

Key words: Transfusion - History - Ethic - Law.

nulla si sapeva della circolazione del sangue, né in quale modo il sangue potesse essere introdotto nell'organismo: pertanto espressioni come "sommministrare" e "trasfondere" assumevano lo stesso significato. Sorta, quindi, a scopo terapeutico per guarire da mali oscuri o rinvigorire vecchi corpi per prolungarne la vita, la somministrazione del sangue non aveva una vera base scientifica. Per un'idea più seriamente fondata circa la possibilità della trasfusione del sangue bisogna aspettare il 1628, anno in cui fu dimostrata la sua circolazione.

2. Gli albori della trasfusione

La trasfusione del sangue ha origini controverse avvolte nella leggenda e certamente prima di passare con successo all'applicazione pratica si dovette attraversare un lungo periodo di tentativi e di sperimentazioni. Sotto il profilo storico il De Cristoforis¹ distingue un periodo "mitologico", prevalentemente empirico che giunge sino alla scoperta della circolazione del sangue, avvenuta nel 1628, un periodo "sperimentale", che va, con fasi alterne di successi ed insuccessi, dal 1628 alla fine del XVII secolo, ed un periodo "terapeutico" che va dai primi dell'800 ai giorni nostri.

Gli accenni alla trasfusione tramandatici dalla tradizione classica sono troppo scarsi e sfumati. Simili² pone l'accento sulla carenza di notizie storiche circa la trasfusione sanguigna presso gli antichi, mentre abbondano i riferimenti riguardanti il salasso³, la somministrazione di sangue per via orale e il bagno cruento. Altri storici⁴, invece, sostengono che questa tecnica era conosciuta sin dalla più remota antichità. Accenni vari, quasi leggendari, si ritrovano in iscrizioni degli antichi templi e in papiri egiziani, dai quali si apprende ad esempio che i sacerdoti egizi se ne servivano per ridare vigore ai loro principi "oppressi da malattie di languore", nel sacro libro dei sacerdoti di Apollo, in scritti ebraici in cui si racconta di un principe siriano che guarì dalla lebbra in seguito alla somministrazione per bocca di sangue fresco⁵. Alcuni storici ritengono che essa fosse conosciuta da Erofilo di Calcedonia ed Erasistrato di Giulide, due rappresentanti della Scuola Alessandrina.

Tuttavia ciò che si conosce sulle nozioni di fisiologia degli Egizi fa ritenere solo che essi praticarono il salasso.

Se la trasfusione fosse stata conosciuta ai tempi dell'antica Roma, per quel che sappiamo sicuramente gli scrittori ne avrebbero tramandato la pratica così come fecero con altre metodiche. Solo la leggenda narra che Tanaquilla, moglie di Tarquinio Prisco, in un disperato tentativo di salvare da morte il marito pugnalato nel 577 a.C., gli avesse fatto dono del proprio sangue. Per trovare un accenno sicuro alla trasfusione bisogna risalire al periodo augusteo e precisamente al poeta Ovidio (43 a.C. - 17 d.C.) che nelle *Metamorfosi* narra come Medea, appresa dai sacerdoti egizi tale arte, indicata, appunto, come "cura medeana", la applicasse sul vecchio Esone, sottoposto a salasso e ringiovanito in seguito all'introduzione nelle sue vene di un umore segreto⁶: questa tecnica presso i Romani veniva praticata. Non ci sono informazioni relative al Medioevo; nel Rinascimento, invece, Marsilio Ficino (1433-1499) nel *De vita sana, longa et coelesti*, pubblicato a Firenze nel 1489, raccomanda ai vecchi di "suggere" - bere - il sangue dei giovani allo scopo di ringiovanire, mentre Stefano Infessura (1435-1500) nel *Diarium urbis* racconta che un medico ebreo aveva consigliato al papa Innocenzo VIII di tentare il rimedio della trasfusione di sangue, rimedio sino ad allora sperimentato solo con animali. Tre fanciulli dell'età di 10 anni furono successivamente, dietro compenso,

"[...] assoggettati alla operazione in cui dovevasi far passare il sangue dalle loro vene in quelle del vecchio Pontefice ed il sangue di questi nelle vene di loro [...]".

Tutti e tre i fanciulli morirono all'inizio dell'operazione probabilmente per l'introduzione di una bolla d'aria nelle loro vene ed il Papa non guarì. La veridicità di questa notizia è discutibile⁷ e non si può escludere che il medico abbia fatto bere al Papa come "farmaco a gocce" "sangue cavato" in precedenza da bambini di dieci anni, al fine di tentare una cura di ringiovanimento.

Il primo che parlò della trasfusione in modo chiaro, per quanto con scarsa fiducia nella sua possibilità di realizzarla senza arrecare

danno al donatore e al ricevente, fu Gerolamo Cardano (1501-1576), che nel 1558 nel *De rerum varietate* così scriveva:

"[...] vi sono alcuni che sperano di scambiare il sangue con quello di un giovane di buoni costumi a mezzo di due cannule: se ciò avviene si commuteranno anche i costumi [...]".

La vera storia della trasfusione del sangue ha inizio a partire dal 1558, quando Realdo Colombo (1516-1559) a Venezia comincia a parlare del percorso del sangue attraverso le arterie e le vene polmonari; nel 1603 Fabrizio d'Acquapendente (1533-1619) si dedica allo studio della circolazione del sangue e scopre il funzionamento delle valvole cardiache. Molti studiosi moderni ritengono che il primo ad avere messo in pratica questa innovazione sia stato Peggello Magno, facendone cenno nel suo *Thesaurus rerum selectarum* pubblicato nel 1604, altri invece citano Andrea Libavius di Halle (1546-1616)⁸ e Giovanni Colle (1558-1631), autore del famoso *Methodus facile parandi jucunda, tuta ac nova medicamenta et eius applicatio*⁹; in realtà costui ne fu un precursore ed un divulgatore. Nel corso degli anni sono stati proposti e sperimentati un gran numero di apparecchi, ma sarà solamente verso la metà del XIX secolo che compariranno vere e proprie strumentazioni e non più sistemi di cannule che servivano solo a mettere in comunicazione fra loro i vasi sanguigni del ricevente e del donatore.

È comunque accertato che la trasfusione uscì dall'empirismo per essere studiata sperimentalmente solo dopo la scoperta della circolazione del sangue, che trova nell'inglese William Harvey (1578-1657) il suo descrittore, anche se già nel 1593 l'italiano Andrea Cisalpino (1519-1603) aveva dato una completa descrizione della circolazione del sangue nelle arterie e nelle vene dimostrando che al centro di essa c'è il cuore e che arterie e vene sono collegate con i capillari.

3. William Harvey e la scoperta della circolazione sanguigna

William Harvey¹⁰ nella sua *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, pubblicata a Francoforte in latino nel

1628, utilizzò il metodo sperimentale e quantitativo di chiaro influo galileiano, giungendo a sostituire alla concezione di Galeno, del flusso e del reflusso del sangue, quella della circolazione. Egli dimostrò che nelle vene il sangue non aveva un decorso centrifugo, come sosteneva Galeno, secondo il quale il sangue andava dal fegato alla periferia¹¹. Fabrizio d'Acquapendente aveva interpretato quelle tumefazioni che si vedono quando si comprime una vena (dovute alle valvole venose) come delle porticine che servivano per rallentare il flusso dal centro alla periferia; Harvey dimostrò il contrario: mettendo un laccio ad una vena, che pertanto diventa turgida, e poi chiudendo altri due segmenti, il sangue non va dal centro alla periferia ma dalla periferia verso il centro. Quindi Harvey capì il meccanismo della circolazione venosa, e che il cuore era come una pompa che metteva in circolo il sangue, ma non riuscì a trovare l'anello di congiunzione tra le arterie e le vene perché non riuscì a vedere i capillari, in seguito scoperti da Marcello Malpighi (1628-1694) negli animali a sangue freddo e da Lazzaro Spallanzani (1729-1799) in quelli a sangue caldo.

Diversi autori, soprattutto stranieri, fanno il nome del monaco benedettino Robert Des Gabets come colui che per primo avrebbe collegato la scoperta della circolazione sanguigna con la trasfusione del sangue parlandone in una riunione amichevole nel luglio del 1658 e in particolare affermando:

"(...) la scoperta dell'Harvey fa pensare ad un nuovo genere di circolazione del sangue cioè a quella comunicativa fra un animale e l'altro mediante due piccoli canali d'argento uniti con un canale intermedio di pelle sul quale si facciano, con le dita, alternate pressioni affinché ne venga accelerato il corso del sangue (...)”¹².

Seriatamente fondato sembra anche il procedimento scientifico di trasfusione adottato da Francesco Folli (1624-1685), il quale, nel 1660, suggeriva non solo la possibilità della trasfusione di sangue, ma ne indicava anche il procedimento. Questo avrebbe dovuto consistere nell'inserzione di una cannula d'argento in un'arteria di colui che oggi chiameremmo il donatore, di una cannula di avorio in una

vena dell'altro e nel collegamento delle due cannule tramite un tubetto elastico. Come si vede, anche se il Folli non aveva posto in essere il suo progetto, questo presupponeva chiaramente un'esatta conoscenza della circolazione del sangue e dei fenomeni conseguenti.

L'olandese Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723), che può essere considerato il precursore dell'ematologia, nella sua famosa raccolta di lettere, inviate alla Società Reale di Londra a partire dal 1673, descrisse e misurò con grande precisione il colore dei globuli sanguigni.

Pressoché contemporaneamente, in Inghilterra, Francia, Germania e Italia, cominciarono alacri ricerche sperimentali. In Inghilterra nel 1656 Christopher Wren (1632-1723) perfezionò l'iniezione endovenosa, mentre nel 1657 Timothee Clarke transfuse sangue con metodo diretto da un cane ad un altro per mezzo di una cannula incurvata ad entrambe le estremità. Nel settembre 1663 la Società Filosofica di Londra, prendendo in esame i due argomenti dell'infusione e della trasfusione, delegò ad approfondire gli studi al riguardo i dottori Daniele e Tommaso Coxe (1648-1737). In seguito a ciò, il 31 maggio 1664 la Società poté assistere Tommaso Coxe mentre eseguiva la trasfusione su un piccione:

"(...) dopo averlo dissanguato sino a morte apparente gli inietta sangue di un altro piccione, per cui si rianima per mezz'ora prima di morire definitivamente (...)".

Il 7 giugno 1665 poi il Coxe ripete l'esperimento su un cane iniettandogli nella vena crurale, senza la minima conseguenza, due onces di sangue prelevato da un altro cane. In Italia un grande contributo in questo campo della ricerca fu dato da Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679), che, dopo una serie di ricerche sperimentali sulla introduzione di liquidi diversi -medicamenti, latte, sanguenelle vene di cani vivi, studiò e perfezionò lo strumento adatto a tale pratica, cioè la siringa allora chiamata "schizzetto"; contemporaneamente l'astronomo Gian Domenico Cassini (1625-1712) eseguì la trasfusione di sangue con successo da un agnello, che morì, ad un altro, che visse sette mesi¹³.

Dopo una serie di esperimenti senza che derivassero conseguenze dannose agli animali, si fece il primo tentativo di trasfusione di sangue da un animale all'uomo. Il merito di questa storica impresa spetta alla Francia, dove il 3 marzo 1667 G. Battista Denys (1620-1704), eminente medico di Luigi XIV, transfuse il sangue dall'arteria crurale d'una capra nella vena giugulare d'un cane. Egli ripeté più volte l'esperimento sugli animali, con la collaborazione di Emmeret, trasfondendo ora da arteria a vena, ora da vena a vena, prima di eseguirla con successo, con sangue di agnello, su un giovane di 16 anni¹⁴, che nel corso di due mesi era stato salassato venti volte per una malattia febbrile la cui causa era ignota. Denys sosteneva che:

"(...) praticando la trasfusione non si fa altro che imitare la natura che, per nutrire il feto nel ventre della madre, fa una continua trasfusione di sangue della madre nel corpo del bambino per mezzo della vena ombelicale (...) farsi fare una trasfusione non è altro che nutrirsi per una via più breve (...) mettere nelle vene sangue già fatto invece di prendere alimenti che diventeranno sangue dopo molti cambiamenti (...) infine la ragione sembra insegnare che le malattie causate dalla corruzione del sangue devono guarire mediante la trasfusione di sangue puro e ben temperato (...)"¹⁵.

La risonanza dell'esperimento fu enorme e ben presto tutta l'Inghilterra si interessò agli esperimenti che seguirono il primo, soprattutto per vedere quali sarebbero state le conseguenze di una trasfusione di sangue da un animale di una specie a uno di un'altra¹⁶.

Cinque mesi più tardi a Londra il Lower, in collaborazione col collega King, effettuò un'altra trasfusione praticata ad un soggetto umano con l'impiego di sangue di specie eterologa, trasfondendo sangue di pecora ad uno studente malato mentale, nel quale non fu notato alcun miglioramento, ma che tuttavia non ebbe alcun disturbo, fatta eccezione per un lieve rialzo termico attribuito alla maggiore quantità di sangue circolante¹⁷. Ancora Lower descrisse le metodiche d'impiego ragguagliando nel *Tractatus de Corde idem de motu et colore sanguinis* (anno 1669) sulle difficoltà di trasfondere

sangue venoso per la formazione di coaguli ematici e sui successivi procedimenti trasfusivi da arteria del donatore a vena del ricettore¹⁸. In Germania Jean Daniele Mayor (1634-1693), autore dell'opera *Prodromus inventae a se chirurgiae infusoriae* (1664), nella quale prospetta l'eventualità della trasfusione da animale ad animale discutendo anche del problema dell'incoagulabilità ematica, descrive nel 1667 un suo metodo di trasfusione "semi diretta" e propone l'uso di qualche grano di sale, di corno di cervo o di fiore di sale ammoniaco per impedire la coagulazione del sangue nei tubi d'argento. Però solo nel 1668 il chirurgo militare Baldassarre Kaufmann, antesignano dell'emotrasfusione insieme a Kutrin, eseguì la prima trasfusione su un individuo affetto da tre mesi da febbre continua.

Contemporaneamente ulteriori tentativi in Italia vennero effettuati da Guglielmo Riva (1627-1672), chirurgo di Papa Clemente IX, che nel dicembre 1667 eseguì in Roma tre trasfusioni di sangue dall'agnello all'uomo: uno di questi era affetto da tisi, il secondo travagliato da febbre continua e il terzo affetto da febbre terzana¹⁹. Fra gli altri italiani che praticarono la trasfusione è da ricordare Eustachio Manfredi (1674-1739), autore dell'opera *De nova et inaudite medico-chirurgica operatione, sanguine transfundente a individuo in individuum prius in bruti set deinde in homini esperta*: dopo aver trasfuso con successo sangue dall'arteria crurale d'un cane alla vena di un altro, passò alla trasfusione sull'uomo di sangue di agnello con esito favorevole.

Negli anni che seguirono, la trasfusione del sangue si diffuse rapidamente in tutta Europa e il suo uso fu esteso a malattie diversissime quali la pazzia, l'anemia cronica, la tisi, le febbri ostinate, il cancro dello stomaco, il tifo, ecc., mentre non risulta che sia stata mai eseguita in casi di anemia acuta per emorragia. Il sangue fu sempre e solo quello di animali, e non si ha notizia dell'uso di precauzioni particolari per evitarne gli inconvenienti. Considerata inizialmente il toccasana di ogni male, la trasfusione di sangue, col moltiplicarsi degli esperimenti e quindi degli insuccessi, procurò molte delusioni. Fu così che all'entusiasmo indiscriminato dei suoi fautori si con-

trappose in breve tempo il pessimismo e l'aperta ostilità della maggior parte degli studiosi più accreditati. In Italia il Santinelli, prendendo spunto dall'elevato numero di decessi, dichiarò che per il bene dell'umanità era necessario bandire tale operazione.

Nel 1668 il Lamy, fattosi paladino degli oppositori, così obiettava contro la pretesa utilità della trasfusione:

"(...) il nuovo sangue che si trasfonde, nel suo tragitto per arrivare al cuore, si mischia col sangue vecchio in modo da non poter perciò agire sul cuore; la trasfusione non può giovare contro le malattie dipendenti da eccesso di sangue e neppure contro quelle che dipendono da eccesso di calore o corruzione del sangue stesso (...)".

Il Petit sosteneva addirittura che il sangue animale era capace di trasformare l'uomo in bestia ed era necessario servirsi soltanto di sangue umano, limitando, in ogni caso, i tentativi ai casi ritenuti disperati. Fu un incidente a risolvere la controversia tra fautori ed oppositori, decidendone la sorte. Il Denys, nel mezzo della disputa più accesa, accettò di eseguire una trasfusione su un uomo trentaquattrenne malato di mente. L'operazione fu praticata due volte senza alcun danno per l'infermo, ma la terza volta gli fu fatale. Quindi la moglie dello stesso sporse querela per omicidio contro Denys su istigazione dei medici della Facoltà di Parigi che, oltre ad essere fra i più violenti anti-trasfusionisti, erano invidiosi della fama cui egli, uscito dalla scuola di Montpellier, era assunto. In seguito al processo istituito presso la Corte d'Assise dello Châtelet il Denys fu assolto dall'imputazione perché i giudici stabilirono che la morte era sopravvenuta in seguito ad avvelenamento per arsenico; tuttavia il verdetto non bastò ad eliminare nella popolazione il sospetto circa i funesti effetti della trasfusione, tanto che un Decreto del Tribunale di Parigi del 17 aprile 1668, trasformato in legge il 10 gennaio 1670, proibiva in Francia la trasfusione di sangue all'uomo senza una speciale autorizzazione della Facoltà Medica di Parigi, il che equivalse a vietarla, facendone decadere rapidamente l'uso.

Poiché in quel tempo la cultura francese dettava legge in tutto il mondo della scienza, anche il Parlamento inglese, e persino il Papa,

adottarono lo stesso provvedimento. Vi fu quindi un lungo periodo di silenzio, anche se alcuni medici continuarono a sperimentare per conto proprio. Per tutto il secolo XVIII ed i primi anni del XIX la trasfusione non venne più praticata e fu ricordata solo come un "evidente esempio di aberrazione dell'ingegno umano fra le barbare usanze dei selvaggi"²⁰: i medici che l'avevano praticata erano chiamati "mezzi sapienti" e non si perdeva occasione per affermare che tutti coloro che vi erano stati sottoposti erano diventati preda di stupidità, delirio, melanconia, quando non erano deceduti.

4. Le ricerche di Michele Rosa

Agli inizi del XIX secolo il risveglio generale della cultura e dell'interesse per i nuovi orizzonti che andavano aprendosi anche nel campo della medicina, creò le condizioni necessarie perché la tecnica della trasfusione fosse ripresa, il che è avvenuto soprattutto per merito di un italiano, Michele Rosa (1731-1812), che fu il primo a rilanciare la giusta impostazione sperimentale della trasfusione del sangue, restituendo le normali manifestazioni psicomotorie ad animali portati allo stato di morte da salasso totale. Nei suoi studi sugli effetti della trasfusione del sangue "*in corpore vili*" fu coadiuvato da A. Scarpa, allora professore di Anatomia a Modena, iniziando quel periodo "terapeutico" della trasfusione che è tuttora in continua evoluzione.

Il Rosa, dai 170 esperimenti condotti sulla trasfusione del sangue negli animali, trasse nelle sue *Lettere fisiologiche* la certezza che:

"(...) la facoltà di ridonare la vita non istà già nel sangue perché sangue, ma perché sangue arterioso, mentre tal fenomeno non succede col sangue venoso né col cruor siero, né col caldo latte. Tanta diversità è causata dall'aria che entra nel polmone e rende il sangue da venoso in arterioso, cioè più brillante e vermiglio, più energico ed elastico, il che manifestasi con la forza polsifica che lo porta dalla vena polmonare al cuore. Nel sangue arterioso trovasi quindi, in stato di aggregazione o di vera combinazione o di sovrabbondanza o di saturazione, un "principio espansile" che, entrato per la via della respirazione, è la causa del calore animale e del moto progressivo del sangue (...)".

Con questa teoria egli tentò non solo di rivalutare il pensiero degli antichi, che ammetteva l'esistenza di spiriti circolanti nei vasi (Galeno), ma anche di allacciarsi al pensiero di quelli contemporanei: dal principio degli "scambi respiratori" di Jean Daniel Mayor (1634-1693), ossia dell'introduzione con l'inspirazione di uno spirito nitro-aereo e dell'emissione con l'espiazione di vapori fuliginosi, all'ipotesi del Lower, per il quale è la mescolanza di questo spirito col sangue a conferirgli il colorito più rosso che è proprio di quello arterioso, fino a quella del Guglielmini, che nel 1701 intravide per primo, nei globuli rossi, la funzione di trasporto dello spirito stesso²¹.

Se quindi, dal punto di vista teorico, il Rosa vide in questo "principio espansile" la "*vis vitae*", oggi identificata con l'ossigeno, dal punto di vista pratico i suoi esperimenti lo portarono ad affermare che era possibile mescolare il sangue di un animale con quello di un animale di specie diversa senza alcun pericolo; e soprattutto era possibile il ravvivamento di un animale in stato di *shock* emorragico con la sola trasfusione diretta di sangue arterioso²².

L'ostetrico inglese James Blundell (1790-1878), utilizzando strumenti d'avanguardia, riuscì a dimostrare l'incompatibilità assoluta delle trasfusioni eterologhe e la necessità di utilizzare nell'uomo "sangue umano". Per primo eseguì con successo la trasfusione di sangue umano ad una paziente per il trattamento di una emorragia *post partum*, usando il marito come donatore con la tecnica della trasfusione da braccio a braccio. In questo modo il donatore e il paziente ricevente sono vicini l'uno all'altro e rimarranno così fino a quando non viene raccolto il sangue in un contenitore con un liquido che lo mantenga non coagulato per poterlo conservare. A lui si attribuisce anche l'utilizzo di sangue autologo, recuperando quello perso, sempre in donne con emorragia *post partum*: in questo intervento egli usò la siringa, che gli permise di calcolare esattamente la quantità di sangue da trasfondere e che gli semplificò la metodica²³.

Nell'esaminare statisticamente i risultati di questi tentativi, gli scienziati avevano notato che il più delle volte ad essi seguivano

quadri caratterizzati da "brivido con accesso febbrile", oppure da "stato di angoscia, sete d'aria, tachicardia, emissione di urine ematiche", ed ancora da "cianosi, dispnea, tosse con emissione di espettorato schiumoso emorragico, turgore delle giugulari". Inconvenienti a noi oggi ben noti e che facciamo risalire a fenomeni di incompatibilità e sovraccarico, a contaminazione conseguente alla mancanza di sterilità, a imperfetta conoscenza della composizione del sangue, a ignoranza dei fenomeni biochimici di adattamento e delle modificazioni volumetriche della parte corpuscolata, ma che in quei tempi risultavano incomprensibili.

Il fisiologo Leonard Landois (1837-1902), al quale si devono fondamentali studi sul fenomeno dell'emolisi²⁴, esaminando criticamente nell'arco di tempo dal 1666 al 1874 i risultati di 129 trasfusioni eterologhe (da animale ad uomo), riscontrò esiti favorevoli soltanto in un terzo della casistica, mentre su 347 trasfusioni interumane meno del 50% non presentò complicanze. Gli studi e le ricerche si indirizzarono pertanto verso un altro aspetto della questione. Ci si cominciò a chiedere se il sangue di specie diversa potesse esser ritenuto responsabile dei frequenti incidenti. In tal senso, si orientarono, già sin dai primi anni dell'800, le ricerche di Milne Edwards Henri (1800-1885) e quelle di Dumas e di Prevost (1825). Tali ricerche proseguirono successivamente ad opera di Dieffenbach (1792-1847) e di Bischoff, e culminarono con quelle del Panum, che segnarono una tappa fondamentale nella terapia della trasfusione sanguigna²⁵. Nel 1863 il Panum, puntualizzando l'argomento, affermava

*"non doversi adoperare per eseguire la trasfusione nell'uomo altro che sangue umano sano: giacché, quantunque esperienze anteriori sembrano dimostrare che il sangue di specie animali molto affini possa venir trasfuso con successo, e funzionare durevolmente nell'organismo (...) tuttavia è molto da temere che tal risultato (...) non abbia ad essere del tutto transitorio, e che la scomposizione ed eliminazione del sangue estraneo non abbia ad essere sorgente di nuovi pericoli e aver per effetto la morte"*²⁶.

Messa al bando la trasfusione con sangue eterologo, la concezione di "compatibilità del sangue" postulata nel 1882 da Julius Friedrich Cohnheim (1839-1884) indusse a praticare esclusivamente trasfusioni interumane: la questione degli incidenti post-trasfusionali parve definitivamente risolta, ma ben presto ci si accorse che, pur usando sangue umano, gli insuccessi, anche se diminuiti, non erano del tutto scomparsi²⁷.

Nel 1895 il belga Jules Bordet (1870-1961) scoprì il singolare potere del plasma di un qualsiasi animale di agglutinare i globuli rossi di tutte le altre specie di animali, scoprendo così la chiave per decifrare le cause di quei collassi circolatori che talvolta seguivano a iniezioni di sangue di un animale in un animale di diversa specie, o in un uomo: i globuli rossi estranei venivano agglutinati nei vasi sanguigni del recettore. I rilievi necroscopici condotti a seguito degli incidenti letali post-trasfusionali rivelarono fenomeni di agglutinazione eritrocitaria ed ostruzione trombotica dei vasi di minor calibro: imprevedibile fattore di rischio che rendeva inattuabile la trasfusione sul piano pratico, pertanto si ritenne che il sangue usato per le trasfusioni dovesse essere preventivamente sottoposto ad un processo di defibrinazione. Sorsero, a questo proposito, accese discussioni fra i sostenitori di tale metodo e coloro i quali affermavano che

*"la defibrinazione, se non eseguita a regola d'arte, potesse essere essa stessa causa di grave danno in conseguenza della distribuzione dei globuli rossi provocata dai procedimenti di battitura, evaporazione e filtrazione che il processo di defibrinazione richiedeva"*²⁸.

Le ricerche di Giovanni Polli (1852) e quelle di Peter Ludwig (1863) dimostrarono che il sangue defibrinato e conservato in ghiacciaia assolve al compito dell'ematosi così come il sangue totale, ma l'importante osservazione rimase frustrata dall'assoluta mancanza di concetti sull'asepsi. La defibrinazione si impose per un certo periodo di tempo, soprattutto grazie all'indiscussa autorità di alcuni suoi sostenitori, il Landois ad esempio, che con i suoi esperimenti poté dimostrare una minore frequenza di embolie negli

individui sottoposti a trasfusione con sangue defibrinato; tuttavia, neanche questo metodo dava garanzie totali circa il successo contro il rischio di embolie²⁹. Hugo Ziemssen (1829-1902), pur schierandosi tra i sostenitori di questa procedura, già nel 1882 scriveva che essa poteva avere sicuramente successo se si fosse riusciti ad impedire

“con l'aggiunta di sostanze che il sangue fresco si coaguli, evitando naturalmente che dette sostanze esercitino una influenza dannosa sul globulo rosso”³⁰.

5. La individualità del sangue e l'opera di Karl Landsteiner

L'ematologo italiano Leone Lattes, nel volume *L'individualità del sangue nella biologia, nella clinica, nella medicina legale*, faceva rilevare come, allo stato delle conoscenze del momento, né gli aspetti morfologici del sangue, né quelli chimici potevano fornire degli elementi atti a differenziare un soggetto da un altro per quanto riguarda le qualità costituzionali del suo sangue, ma che tuttavia alcuni studiosi stavano compiendo ricerche che forse costituivano i primi passi verso l'identificazione chimica dell'individualità del sangue, infatti

“l'individualità del sangue, allo stato attuale delle nostre conoscenze, può essere messa in evidenza per mezzo di reazioni del siero in rapporto alle quali i diversi soggetti si comportano in modo diverso”.

Le nozioni sulla incompatibilità specifica fra tipi di sangue eterologo, già osservata da Prevost e da Dumas, verrà meglio definita da Panum (1863) e soprattutto da Landois (1874), il quale aveva notato che certi sieri normali avevano la proprietà di agglutinare le emazie di altra specie animale. La possibilità che ciò potesse avvenire anche fra sieri e globuli rossi della stessa specie era ritenuta paradossale tanto che si parlava di *“horror autotoxicus”*.

Le ricerche condotte dal Creite nel 1869 sul potere emoagglutinante di sieri normali, non ebbero seguito fino al 1900 allorché Shattock pubblicò le sue osservazioni sulla possibilità del siero di

alcuni malati di agglutinare i globuli rossi di individui sani. Nello stesso anno Grunbaum affermava che il sangue di pazienti che avevano superato tifo o scarlattina agglutinava fortemente le emazie di altri individui, ma non di quelli che avevano il tifo. In seguito, le osservazioni si moltiplicarono e la circostanza che il fenomeno della agglutinazione interumana fosse stato osservato, nei primi tempi, prevalentemente in soggetti ammalati, indirizzò le ricerche verso un eventuale rapporto fra malattie ed agglutinazione, che peraltro, in certi casi, si identificava con il fenomeno ora conosciuto come pseudoagglutinazione da impilamento dei globuli rossi.

Soltanto nel 1870 si cominciò a considerare il sangue come una sospensione di elementi cellulari. Paul Ehrlich scoprì che i globuli rossi che si trovano nel sangue sono lo stadio terminale della trasformazione di cellule che hanno origine altrove e dimostrò che i globuli bianchi non nascono nel sangue ma nel midollo osseo.

Fra tutti i ricercatori in questo campo eccelle la figura di Karl Landsteiner (1868-1943), a buon diritto considerato il padre dell'immunologia e l'iniziatore della scienza delle trasfusioni, al quale va il merito di avere scoperto che le proprietà isoagglutinanti variavano da individuo a individuo, ma che potevano ripartirsi in gruppi. Egli aveva osservato che, mescolando in vitro due gocce di sangue di due soggetti differenti, i globuli rossi potevano restare in sospensione perfettamente omogenea; ma in alcuni casi la miscelanza dava luogo all'agglutinazione degli eritrociti che si raccoglievano a formare come minuscoli grumi ben visibili anche ad occhio nudo, per cui il sangue, prima omogeneo, si separava in una parte liquida ed in un sedimento grossolano di eritrociti³¹. Sviluppando questa osservazione Landsteiner ed i suoi collaboratori dimostrarono che il fenomeno non era irregolare, ma seguiva leggi rigorose fondate sulla distribuzione, nella specie umana, di anticorpi presenti nel siero e dei relativi antigeni specifici legati ai globuli rossi. Egli nel 1901 operò la classificazione dei gruppi sanguigni e scoprì che la loro determinazione dipendeva da fattori ereditari, trasmessi da una generazione all'altra in base alle leggi di Mendel, scoperta che gli valse il Premio Nobel per la Medicina nel 1930. Una teoria asso-

lutamente innovativa nei primi anni del '900, che portò Landsteiner ad ottenere nel 1936 la cattedra di professore onorario dell'Università di Harvard con questa motivazione: "Egli ha fondato una scuola di pensiero che è penetrata dovunque gli immunologi lavorino". I primi gruppi sanguigni identificati sono quelli del sistema noto come sistema ABO (A, B, Zero). I soggetti di gruppo A presentano sulla superficie dei globuli rossi una sostanza denominata A, e nello stesso tempo producono anticorpi diretti contro la sostanza B, presente sui globuli rossi dei soggetti di gruppo B. I soggetti di gruppo B presentano la combinazione opposta: sostanza B sui globuli rossi e anticorpi diretti contro la sostanza A. Il sangue dei soggetti di gruppo AB presenta entrambe le sostanze sulla superficie dei globuli rossi, ma non produce anticorpi né contro A, né contro B. Gli individui di gruppo zero hanno globuli rossi privi di entrambe le sostanze, ma producono anticorpi rivolti sia contro A che contro B. In base a queste caratteristiche esistono schemi di compatibilità che devono essere osservati accuratamente prima di procedere ad una trasfusione: i soggetti di tipo A possono ricevere sangue di gruppo A o Zero e possono donare sangue a individui di gruppo A o AB; gli individui di tipo B possono ricevere sangue di gruppo B o zero e possono donare sangue a soggetti di gruppo B o AB, i soggetti di gruppo AB vengono denominati riceventi universali, poiché possono ricevere sangue da tutti da tutti gli altri gruppi, ma possono donarlo solamente ad altri individui di tipo AB, i soggetti di gruppo zero sono detti donatori universali, poiché possono cedere sangue a tutti gli altri individui, ma possono ricevere sangue solo di tipo zero. Tra gli altri sistemi di gruppi sanguigni trasmessi geneticamente vi sono il fattore Rh e i gruppi M e N; questi ultimi svolgono, talvolta, un ruolo importante nelle controversie legali relative all'accertamento della paternità.

Ai tre gruppi sanguigni individuati da Landsteiner fu poi aggiunto un quarto gruppo, scoperto, indipendentemente l'uno dall'altro, da Jansky e da Moss nel 1902. Questo quarto gruppo, come poi fu dimostrato, non contiene agglutinine ma i globuli rossi sono agglutinati dal siero degli altri tre gruppi. Reuben Ottenberg a New York

esegui per la prima volta la tipizzazione per i gruppi ABO e le prove crociate prima della trasfusione.

Nel 1912 un medico dell'ospedale del Massachusetts, Roger Lee, dimostrò che era possibile somministrare sangue di gruppo 0 ad ogni altro gruppo del sistema ABO e che sangue di tutti i gruppi poteva essere trasfuso ai pazienti di gruppo AB, coniato i termini di "donatore universale" e di "ricevente universale". Lo strumentario si arricchisce con strumenti di facile manovra rivestiti o costruiti con sostanze che ritardano la coagulazione (vasellina, paraffina, atrombit), i quali permettono di trasfondere sangue puro rendendo impossibile qualunque contaminazione batterica nell'atto della trasfusione.

Queste conoscenze hanno portato un calo, già in quegli anni, dei decessi post-operatori, permettendo di trasfondere sangue in maggiore sicurezza: da esse è nato, poi, il concetto di compatibilità fra donatore e ricevente, concetto che si arricchisce ulteriormente quando nel 1907 Hektoen suggerisce l'utilità di aggiungere un ulteriore test mettendo a contatto il sangue del donatore con quello del ricevente per escludere miscele incompatibili. Quindi, il sangue scambiato tra le persone deve essere gruppo-compatibile e cioè: il sangue della persona ricevente deve contenere le stesse proteine presenti in quello del donatore. In caso contrario, le cellule donate vengono riconosciute come estranee e, conseguentemente, distrutte³².

6. La scoperta del fattore Rh

Nel 1940 grazie a Karl Landsteiner e A.S. Wiener venne individuato un antigene fino ad allora ignoto, il fattore "Rh" (o fattore Rhesus), così chiamato in quanto fu scoperto lavorando sui sieri di conigli immunizzati con globuli rossi della scimmia *Macacus Rhesus*. Essi osservarono che i globuli rossi del coniglio e della scimmia, invece di rimanere separati, si agglutinavano, ossia si attaccavano l'uno all'altro. Più avanti si scoprì che anche la maggior parte degli uomini presentano sui globuli rossi questo fattore agglutinante, detto appunto "fattore Rh"; gli individui i cui globuli rossi presentano tale fattore (l'85% circa della popolazione di razza bianca) sono detti Rh positivi (Rh+), mentre i soggetti appartenenti

al restante 15% sono detti Rh negativi (Rh-). Come il gruppo sanguigno, anche il fattore Rh viene trasmesso da genitore in figlio, secondo le leggi di Mendel, ma indipendentemente dai gruppi del sistema ABO. Ciò, in seguito, rese chiaro il perché a volte, anche in presenza di trasfusioni tra identici gruppi sanguigni, si mostrassero evidenti segni di incompatibilità. La scoperta del fattore Rh nel sangue umano e la classificazione della popolazione in Rh positivo ed Rh negativo a seconda che i globuli rossi fossero o meno agglutinati da un siero anti-Rhesus, hanno portato alla soluzione di due problemi che da tempo travagliavano i clinici e cioè la "eritroblastosi fetale", oggi chiamata malattia emolitica del neonato, e le reazioni emolitiche che talora seguivano la trasfusione di sangue compatibile per il sistema ABO.

7. L'introduzione in medicina del citrato di sodio come anticoagulante del sangue

Dopo la dimostrazione anatomica della circolazione del sangue e la individuazione dei gruppi sanguigni, rimaneva un altro problema da risolvere: come rendere incoagulabile il sangue per poterlo trasferire³³.

È alle lunghe e pazienti ricerche del farmacologo Luigi Sabbatani (1863-1928)³⁴ che spetta il merito della scoperta, agli inizi del secolo scorso, delle proprietà anticoagulanti del citrato di sodio, che ha rivoluzionato la tecnica trasfusionale trasformandola da diretta in indiretta, consentendo la conservazione del sangue a 4/6°C in contenitori per alcuni giorni dopo la raccolta; l'uso del citrato, semplice, pratico ed economico mezzo per conservare a lungo ed inalterato il prezioso liquido, divenne così una pratica corrente e quotidiana³⁵. La incoagulabilità del sangue ottenuta con piccole dosi di citrato era già stata notata da Schmidt nel 1895, ma Sabbatani dimostrò molto chiaramente e con esperienze varie come il citrato trisodico immobilizzi chimicamente il calcio, pur non precipitandolo, e come esista un rapporto molecolare fisso fra il calcio che preesiste nel sangue e la quantità minima di citrato sufficiente ad impedirne la coagulazione.

Nel 1918 lo scienziato Oswald Robertson aggiunse al citrato di sodio il destrosio, ottenendo una soluzione anticoagulante chiamata ACD (acido citrico - citrato - destrosio) che consentiva la conservazione del sangue fino a 21 giorni. Nel 1972 fu messa a punto un'altra soluzione anticoagulante, indicata con le sigle CPD, dalle iniziali inglesi dei suoi costituenti: citrate - phosphate - destrose, che permise di conservare il sangue per circa 30 giorni. Questo costituì il secondo grande salto di qualità della terapia trasfusionale, consentendo di pensare alle prime banche del sangue. Nel 1930, infatti, fu costituita la prima "Banca del sangue" al London Hospital; il concetto di banca, secondo il quale le unità di sangue sono conservate in un deposito analogamente a quanto avviene per il denaro, è stato utilizzato per spiegare la necessità di avere disponibile in qualunque momento sangue, emocomponenti e/o emoderivati per le varie esigenze trasfusionali. A questo punto della storia della trasfusione, il donatore è definitivamente lontano dal paziente che ha bisogno del suo sangue ed è, quindi, libero di donarlo in un gesto di solidarietà umana ed in modo assolutamente anonimo, consapevole delle necessità trasfusionali dei soggetti malati della propria comunità.

Numerosi apparecchi furono inventati per la trasfusione del sangue citratato. Essenzialmente si tratta di raccogliere il sangue con un ago dalla vena, immerterlo in un recipiente generalmente a forma di ampolla nel quale è stata posta in precedenza una certa quantità (20-30 cmc) di acqua distillata o di siero fisiologico con aggiunta di un grammo di citrato di sodio. Il sangue così raccolto in una siringa, in un'ampolla o un bicchiere, e reso perfettamente stabilizzato e incoagulabile, può essere iniettato nelle vene del ricevente per mezzo di un apparecchio a caduta semplice o a pressione mediante palla di gomma. Ricordiamo, tra le tante, la tecnica di R. Lewisohn, con la quale il sangue viene raccolto in un bicchiere contenente la soluzione di citrato e poi versato in un'ampolla contenente la soluzione fisiologica, dalla quale viene poi iniettato, e quella di G. Rosenthal, che fece costruire una siringa di 100 cmc. che permettesse la presa e la reiniezione del sangue, poiché la citratazione avveniva nel corpo stesso della siringa.

8. Il periodo pratico

La scoperta di Landsteiner sulla individualità del sangue - e quindi dei gruppi sanguigni - e quella di Luigi Sabbatani sulla azione del citrato di sodio nella coagulazione del sangue, pongono fine alla fase sperimentale della trasfusione. Purtroppo, i successivi progressi in campo trasfusionale sono stati compiuti soprattutto sotto la spinta delle eccezionali necessità trasfusionali determinate dalle due guerre mondiali. Nel 1915 Richard Lewisohn (1875-1961) durante la prima guerra mondiale applicò al Mt. Sinai di New York per la prima volta le proprietà anticoagulanti del citrato di sodio ottenendo di raccogliere, conservare e trasportare il sangue per l'attuazione della emotrasfusione indiretta, metodo che nel 1917, per merito di Rosenthal, ebbe larga diffusione presso l'esercito francese contribuendo alla salvezza di un altissimo numero di feriti. Fu proprio attraverso la tragica esperienza bellica che l'esigenza di un servizio emotrasfusionale si impose in tutti i Paesi. Ebbe inizio l'organizzazione delle emoteche: il primo Centro Trasfusionale fu organizzato a Parigi presso l'Ospedale Saint Antoine nel 1923; in seguito numerosi altri Centri sorsero in tutta Europa e in America. Contemporaneamente, accanto ai progressi nel campo della trasfusione del sangue, si registrarono progressi anche nell'immunoematologia, con la scoperta dei sottogruppi A1 e A2 (1911), del sistema grupppale MN e P (1927), del fenomeno dei secretori (1932)³⁶. Dal 1940 in poi la trasfusione di sangue citratato, fresco o conservato, ha permesso alla chirurgia di iniziare a vivere quello straordinario sviluppo che, procedendo di pari passo col continuo perfezionamento delle tecniche trasfusionali, ha portato a progressi entusiasmanti e che legittima ancora oggi i medici a porsi obiettivi sempre più arditi nel nome del progresso scientifico al servizio dell'umanità.

Infatti, subito dopo l'adozione del citrato di sodio, gli studiosi videro la possibilità di impiegare non solo il sangue intero, così come viene prelevato dal donatore, ma anche i suoi vari componenti separatamente. Già nel 1916 Roux e Turner preconizzavano la trasfusione di globuli rossi isolati (pappa eritrocitaria) nei casi in cui

l'anemia non si accompagnasse ad una diminuzione della massa sanguigna, e nel 1918 Roux e Wilson iniziarono la trasfusione con plasma isolato, misura di grande importanza per il trattamento degli ustionati e dello *shock* in generale³⁷.

Ma i più importanti progressi nel processo di perfezionamento delle tecniche trasfusionali si ebbero in seguito a ricerche compiute negli Stati Uniti durante la seconda guerra mondiale, quando come conservante fu introdotto ed utilizzato l'ACD. Nel 1947 si costituì l'"Associazione Americana delle Banche del Sangue" (AABB) per promuovere obiettivi comuni tra i trasfusionisti. Il Governo americano, preoccupato di fornire una adeguata assistenza alle truppe operanti sui vari fronti, stanziò una ingente somma per fornire i mezzi di studio più aggiornati. Questi studi permisero di ottenere risultati apprezzabili, portando a 21 giorni il limite per la conservazione del sangue. Nel 1952 Carl Walter introdusse le sacche di plastica in sostituzione delle bottiglie di vetro per la raccolta del sangue, premessa indispensabile per la evoluzione di un sistema di raccolta che produca in modo semplice e sicuro, con l'ausilio della centrifuga refrigerata, molteplici emocomponenti da una singola unità di sangue. Da qui nasce, ma sarebbero serviti ancora molti anni perché si affermasse e si diffondesse questa nuova tecnologia, l'era della medicina trasfusionale, in cui il paziente viene trasfuso con il solo componente di cui ha bisogno³⁸.

Negli stessi anni gli studi sulla separazione delle varie frazioni plasmatiche portarono all'isolamento dei fattori plasmatici della coagulazione, e nel 1963 in Francia si riuscì ad isolarne un gruppo - precisamente i fattori II, VII, IX e X - chiamato PPSB e molto utile per la cura dell'emofilia B; nel 1964 Pool isolò per la prima volta dal plasma la globulina antiemofilica (fattore VIII) con tecnica relativamente semplice ed attuabile in ogni centro trasfusionale, fatto importantissimo per la terapia dell'emofilia A.

Negli anni '80 viene sempre più accreditata e univocamente condivisa l'opinione di limitare la trasfusione di sangue totale alle indicazioni di pronto intervento nelle emorragie massive e nelle sindromi emorragiche da turbe emocoagulative imponendosi, in tal modo,

sempre più il concetto moderno di "trasfusione mirata". Infatti, secondo precise indicazioni cliniche, si attua la somministrazione di singole frazioni, cellulari e plasmatiche, componenti il sangue quali: concentrati eritrocitari, leucocitari, piastrinici, plasma umano e le sue singole frazioni. Si entra così nell'era della medicina trasfusionale, quella attuale, in cui il medico trasfusionista, specificamente addestrato, partecipa attivamente alla cura del malato. L'impiego dei crioprecipitati, determinante nel trattamento della malattia emofilica, fu introdotto in clinica nel 1965 da Judith, Graham, Pool, ed Angela Shannon.

La storia della trasfusione e della immunoematologia è ormai quella dei nostri giorni, sempre ricca di nuove scoperte e di nuovi ritrovati, con la possibilità di conservare i globuli rossi ben oltre i 20-30 giorni, a temperatura di frigorifero. Sotto la spinta delle necessità trasfusionali determinate da una guerra, quella del Vietnam, ha preso piede la tecnica del congelamento dei globuli rossi a temperature bassissime, tecnica che permette la loro conservazione anche per anni; si calcola che in quel paese asiatico siano state eseguite più di 5.000 trasfusioni con globuli rossi congelati.

Parallelamente ai progressi dell'immunoematologia, grazie alla identificazione di numerosi altri sistemi gruppo-ematici ed allo studio degli antigeni dei leucociti e delle piastrine, si apre la strada ai trapianti d'organo: appassionante problema della medicina e della chirurgia dei nostri giorni.

A 90 anni dalla scoperta di Landsteiner, si può affermare che migliaia di vite umane vengono salvate nel mondo per mezzo della trasfusione. L'attuale sicurezza della terapia emotrasfusionale è dovuta, oltre che ai faticosi, ma luminosi, progressi dell'immunoematologia, anche all'istituzione e alla moltiplicazione di moderni Servizi trasfusionali che sono divenuti non solo Centri di raccolta, di conservazione e di distribuzione del sangue e dei suoi componenti, ma anche Centri di ricerca, ove quotidianamente sono elaborate, sviluppate ed applicate le più moderne acquisizioni della tecnica trasfusionale.

La trasfusione di sangue e dei suoi componenti è nella medicina moderna un mezzo terapeutico di primaria importanza: essa non è solo sostituzione di liquido biologico, ma ha acquisito sempre più il significato di sussidio terapeutico specifico contro molte forme patologiche e di indispensabile supporto nella chirurgia attuale, specie per interventi quali i trapianti di organo, il rene artificiale o per la circolazione extracorporea.

9. Il rifiuto delle trasfusioni da parte dei Testimoni di Geova

Alla storia recente della trasfusione è legata la setta dei Testimoni di Geova. Prima del 1961, quando ancora il problema delle trasfusioni non era così sentito, la Congregazione non prevedeva particolari sanzioni, pur considerando l'accettazione del sangue come una violazione della legge di Dio; l'unica conseguenza era la considerazione del soggetto trasfuso come persona immatura e scarsamente devota, quindi inidonea a rivestire un qualche ruolo all'interno della Congregazione stessa.

Nel luglio del 1961, il Corpo Direttivo della Società Torre di Guardia afferma che la trasfusione è una violazione dei precetti divini, la cui osservanza non è una questione facoltativa: chi rifiuta di attenersi alla norma cristiana si oppone deliberatamente a Dio e quindi, in quanto ribelle ed infedele esempio per i conservi della congregazione cristiana, deve essere da questa respinto mediante dissociazione.

Ciò che il Corpo Direttivo vieta è l'assunzione delle parti principali del sangue come i globuli rossi, i globuli bianchi, le piastrine e il plasma, così come del sangue intero e dei preparati a base di sangue, anche se poi in nessuna pubblicazione è specificato effettivamente quali siano tali preparati. Poiché non è permessa la conservazione del sangue prelevato dalla persona, il quale deve essere sempre e interamente versato a terra per restituirlo a Dio, è anche vietata, sebbene con qualche divergenza di opinione, la trasfusione di tipo autologo, ossia del proprio sangue prelevato prima di un'operazione e reinserto all'occorrenza durante l'operazione stessa o successivamente.

Diverso è, invece, il giudizio sull'assunzione di componenti considerati secondari, quali immunoglobuline, albumina ecc., oppure di

preparati ematici: pur essendo peccato, in questi casi alla persona che abbia bisogno della trasfusione è concessa la possibilità di decidere liberamente, secondo coscienza, se accettare o meno la somministrazione.

Come accennato, dal 1961 il Movimento geovista adotta misure disciplinari contro tutti gli appartenenti alla Congregazione che accettano trasfusioni di sangue, anche se necessarie a salvare la vita. Tra le sanzioni inflitte, la prima in ordine di importanza è la dissociazione, cioè l'emarginazione totale del trasfuso dalla Congregazione, e quindi l'isolamento nei confronti degli altri Testimoni di Geova con la possibilità di avere rapporti, anche se limitati, solo con gli appartenenti alla propria famiglia.

Nel mese di aprile del 2000 il Corpo Direttivo della Società Torre di Guardia ha modificato la propria posizione: chi accetta trasfusioni di sangue non viene dissociato ma si dissocia. Ciò vuol dire che non c'è più un Comitato Giudiziario che convoca il trasgressore per poi giudicarlo ed eventualmente espellerlo, ma il Testimone sa che l'accettazione della trasfusione lo pone al di fuori della Congregazione, in quanto costituisce un peccato che rappresenta un abbandono dell'insegnamento religioso dal quale si può tornare indietro solo con il pentimento e con la richiesta di essere riammesso nella comunità. In sostanza, la sanzione è sempre quella della dissociazione, ma il Corpo Direttivo non intraprende alcuna azione disciplinare, lasciando allo stesso peccatore ed al corpo sociale che lo circonda l'applicazione automatica della punizione.

Numerosi sono i passi biblici nei quali il Corpo Direttivo rintraccia il fondamento del precetto religioso del divieto di trasfusione³⁹. La prima proibizione è contenuta nella *Genesi* 9:3-4, dove si afferma: "Ogni animale che si muove ed è in vita vi serve di cibo. Come nel caso della verde vegetazione vi do in effetti tutto questo. Solo non dovete mangiare la carne con la sua anima, il suo sangue". Anche nel *Levitico* 17:14 si legge: "Poiché l'anima di ogni sorta di carne è il suo sangue mediante l'anima in esso. Di conseguenza ho detto ai figli d'Israele: Non dovete mangiare il sangue di nessuna sorta di carne, perché l'anima di ogni sorta di carne è il

suo sangue. Chiunque lo mangi sarà stroncato". Ancor più puntualmente, gli *Atti* 15:28-29 spiegano il precetto: "Poiché allo Spirito Santo e a noi è parso bene di non aggiungervi nessun altro peso, eccetto queste cose necessarie: che vi asteniate dalle cose sacrificate agli idoli e dal sangue e da ciò che è strangolato e dalla fornicazione. Se vi asterrete attentamente da queste cose, prospererete. Sarete sani". Su questa base, i Testimoni di Geova ritengono che le trasfusioni equivalgano all'atto del cibarsi di sangue, e quindi che debbano essere vietate, anche in considerazione dell'esistenza di terapie chirurgiche che non necessitano della somministrazione di sangue, la quale peraltro comporta il rischio della trasmissione dell'AIDS e dell'epatite.

Tuttavia, altra interpretazione fa notare che nel caso delle trasfusioni nessun essere vivente viene ucciso al fine di procurare il sangue da somministrare, e che il sangue stesso non andrà ad alimentare un uomo, bensì a salvaguardare la sua vita. Del resto, nel Vangelo di Luca, Gesù permette di lavorare di sabato, giorno dell'adorazione, per salvare una pecora caduta in un pozzo, il che dimostra come Dio, quando taluno è in pericolo di vita, consenta anche di andare contro i propri comandamenti, a prescindere dalla natura umana o animale dell'essere bisognoso di aiuto.

10. L'indennizzo a carico dello Stato per le vittime delle trasfusioni

Nonostante la massima diffusione e l'elevato perfezionamento della pratica trasfusionale, permane il rischio che la trasfusione sia lo strumento di trasmissione di malattie gravissime, come l'AIDS e l'epatite. Per arginare un contenzioso che sarebbe stato gravoso sul piano sociale, ed oneroso su quello economico, coinvolgendo migliaia di pazienti, strutture pubbliche e private, nonché il Ministero della Sanità, è stata approvata la legge n. 210 del 25 febbraio 1992.

L'art. 1 di questa legge prevede l'erogazione da parte del Ministero della Sanità di un indennizzo a favore di chi "abbia riportato una menomazione all'integrità psicofisica a causa di vaccinazioni obbligatorie per legge o per ordinanza di un'autorità

sanitaria italiana", dei soggetti che risultano contagiati da infezioni da HIV a seguito di somministrazione di sangue e suoi derivati e degli operatori sanitari che, in occasione e durante il servizio, abbiano riportato danni permanenti alla integrità psicofisica conseguenti ad infezione contratta a seguito di contatto con sangue e suoi derivati provenienti da soggetti affetti da infezione da HIV.

L'indennizzo pecuniario è determinato in via equitativa nella misura di cui alla tabella B allegata alla legge 29 aprile 1976, n. 177, come modificata dall'art. 8 della legge 2 maggio 1984, n. 111 (art. 2, comma 1, legge n. 210/92), che regola le pensioni privilegiate ordinarie da assegnare al personale civile e militare della Difesa, reversibili per quindici anni, cumulabili con ogni altro emolumento percepito a qualsiasi titolo e rivalutate annualmente sulla base del tasso di inflazione programmato⁴⁰.

Il diritto all'indennizzo matura dal primo giorno del mese successivo a quello di presentazione della relativa domanda al Ministro della Sanità (art. 2, comma 2), soggetta al termine di decadenza di tre anni nel caso di vaccinazioni o di epatiti post-trasfusionali e di dieci anni nei casi di infezione da HIV. Tali termini decorrono dal momento in cui, sulla base della documentazione necessaria da allegare alla domanda, l'avente diritto risulti aver avuto conoscenza del danno.

Qualora le vaccinazioni o le patologie previste dalla legge abbiano determinato la morte, l'avente diritto può optare tra l'assegno di cui beneficiava la vittima, divenuto reversibile con la legge n. 641/1996, ed un assegno *una tantum* di 150 milioni di lire, anche nel caso in cui la persona deceduta non era l'unica fonte di sostentamento della famiglia; sono considerati aventi diritto "nell'ordine i seguenti soggetti a carico: il coniuge, i figli, i genitori, i fratelli minorenni, i fratelli maggiorenni inabili al lavoro" (art. 2, comma 3). Qualora la persona sia deceduta in età minore, l'indennizzo spetta ai genitori o a chi esercita la potestà genitoriale (art. 2, comma 4).

Nel 1997, con la legge n. 238, il Parlamento ha precisato che nei casi in cui il danno si sia manifestato prima dell'entrata in vigore della legge n. 210/92, l'indennizzo spetta anche per il periodo ante-

cedente al 1992, ma solo in una misura ridotta del settanta per cento rispetto all'indennizzo ordinario. Il 6° comma dell'art. 1 della legge n. 238/1997 estende il beneficio dell'indennizzo ai congiunti del danneggiato principale, in specie al coniuge a sua volta contagiato ed al figlio che ha contratto il virus durante la gestazione, mentre il 7° comma prevede che ai soggetti danneggiati che contraggono più di una malattia, ad ognuna delle quali sia conseguito un esito invalidante distinto e riconosciuto, debba essere riconosciuto, in aggiunta ai benefici previsti dal presente articolo, un indennizzo ulteriore, stabilito dal Ministro della Sanità con proprio decreto in misura non superiore al 50% di quello già percepito.

Nella disciplina dell'indennizzo per le vittime di vaccinazioni e di trasfusioni la Corte costituzionale è stata chiamata ad intervenire più volte, anche recentemente. Nella sentenza n. 27 del 1998 la Consulta ha ampliato il diritto alla tutela indennitaria comprendendovi, oltre ai trattamenti sanitari obbligatori *de iure*, anche quelli che erano tali solo *de facto*, in quanto caldeggiati dall'Amministrazione sanitaria⁴¹. L'ultima sostanziale modifica apportata dalla Corte costituzionale alla legge n. 210/92 si è avuta nel 2002, e riguarda la questione dell'indennizzo per i sanitari che contraggono l'epatite nello svolgimento dell'attività lavorativa. La Consulta estende il diritto all'indennizzo "agli operatori sanitari che, in occasione del servizio e durante il medesimo, abbiano riportato danni permanenti all'integrità psicofisica conseguenti a infezione contratta con sangue e suoi derivati provenienti da soggetti affetti da epatiti"⁴². Secondo la Corte costituzionale, la legge n. 210/92, non prevedendo in questi casi il beneficio dell'indennizzo in favore dei sanitari, viola il principio di uguaglianza sotto un duplice profilo: in primo luogo, gli operatori sanitari rientrano nella tutela indennitaria nel caso in cui contraggono il virus HIV (art. 1, comma 2, legge n. 210/92), ma ne sono esclusi quando si ammalano di epatite; il secondo profilo di disparità di trattamento si rintraccia, invece, tra le persone contagiate dal virus dell'epatite, in quanto sono tutelati dalla legge del 1992 coloro che si ammalano a causa di una trasfusione, e non anche i soggetti che subiscono il contagio in

occasione dello svolgimento dell'attività sanitaria. Di conseguenza, la Consulta è intervenuta per sopperire a questa lacuna.

11. Cenni conclusivi

Sin dalla notte dei tempi il sangue è stato associato all'idea della vita; proprio questa concezione ha spinto l'uomo ad utilizzarlo come farmaco tentando la strada delle prime rudimentali trasfusioni che molto spesso causavano la morte del paziente. Ma la medicina in quei momenti era ancora agli albori, più vicina alla stregoneria che alla scienza vera e propria; solo all'inizio del secolo scorso si è potuto utilizzare il sangue come sicuro ed insostituibile mezzo di terapia. Infatti, dopo le scoperte fondamentali dei gruppi sanguigni, del fattore Rh e dei sottogruppi, la tecnica della trasfusione del sangue è entrata nella pratica medica come valido ed affidabile supporto a moltissime terapie, ma anche come strumento assolutamente indispensabile per l'evoluzione stessa delle più moderne tecniche nel campo della chirurgia e delle cure per le malattie del sangue. Ciò significa che la terapia trasfusionale, pur essendo una branca giovane della scienza medica, ha assunto negli ultimi quarant'anni un ruolo primario nel campo della medicina. Non più di cinquant'anni fa il trasferimento del sangue dal donatore al ricevente avveniva utilizzando la siringa a doppia via di Joubet, che consentiva con la rotazione del pistone di aspirare il sangue dalla vena del donatore e di immetterlo nella vena del ricevente. Il corretto uso del sangue in terapia oggi può essere realizzato con la cosiddetta "trasfusione mirata" che consente di dare a ciascun paziente quel componente di sangue di cui ha bisogno. In sostanza, mentre un tempo si trasfondeva soltanto sangue intero, oggi si trasfondono le singole componenti secondo le necessità, e precisamente globuli rossi, globuli bianchi, componenti plasmatiche e piastrine, come cellule, albumina e fattore VIII. Per ottenere queste componenti separatamente è necessario disporre di un separatore cellulare e soprattutto di una valida organizzazione di donatori di sangue periodici che devono essere completamente "tipizzati" per poter meglio impiegare il loro sangue⁴³.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. DE CRISTOFORIS M., *La trasfusione del sangue*. Milano, Rechiedei, 1875.
2. SIMILIA A., *Origini e vicende della trasfusione del sangue*. Bologna, Azzoguidi, 1933.
3. Aulo Gellio (130-180 d.C.), nelle *Noctes Atticae*, considera il salasso come pena militare ignominiosa; infatti veniva usato come castigo nei soldati che si rendevano colpevoli di infrazioni. Nell'antichità si dava una importanza particolare al sangue da cui derivavano la robustezza del corpo e dell'animo, e il coraggio. Il salasso diventava quindi castigo sottraendo quell'umore, il sangue, che dà la forza e il coraggio. Ecco quindi che il soldato reo di vigliaccheria o di altra colpa grave, veniva tanto indebolito con il salasso da essere reso impotente a combattere. Era non tanto una punizione fisica quanto morale.
4. DE CRISTOFORIS M., *op. cit.* nota 1; ROUSSEL J., *De la transfusion directe du sang vivant*. Progrès Med. 1884; 429-437.
5. Sull'efficacia farmacologica delle somministrazioni orali di sangue scrissero anche Celso (60 a.C.) nel *De Medicina* libro VIII e Plinio il Vecchio (23 d.C.), nelle *Naturalis historiae* che, a questo proposito, affermano che gli epilettici usavano bere il sangue ancora caldo dei gladiatori uccisi nell'anfiteatro e Tertulliano (circa 150 d.C.) che lo raccomandava nella cura delle affezioni debilitanti. Anche Ippocrate di Cos (460-355 a.C.) che prescriveva la somministrazione di sangue nel trattamento del "mal caduco".
6. "(...) *Quae simul ac vidit, strido Medea reclutuli ense senis iugulum veteremque ex/re cruorem passa replet sucis; quos postquam combibit Aeson aut ore acceptos aut vulnere, barba comaeque canitie posita nigrum rapuere colorem, pulsa fugit macies, abeunt pallorque situsque, adiectoque cavae suppleuntur corpore rugae, membraque luxuriant: Aeson miratur et olim ante quater denos hunc se reminiscitur annos (...)*" (*Metamorfosi*, libro VII, vv. 285-293). "Come ciò vide Medea, brandita la spada, la gola squarcia del vecchio e lasciando che fuori ne venga il senile sangue, riempie le vene di succhi. Poiché per la bocca e per la gola li bevve il vegliardo, la barba e i capelli, non più canuti divennero neri: sparì d'improvviso la macilenzia, sparì lo squallore, sparì della pelle l'avvizzimento, s'empiron le rughe di carne e le membra lussureggiarono. Esone rimase stupito e ricorda d'essere stato così nel passato quaranta anni prima".
7. Questo episodio è stato confermato da Ludovico Antonio Muratori (1672-1750), da Jean Charles Sismondi (1773-1842) e da Pasquale Villari (1826-1917), ma è stato confutato dal più profondo conoscitore degli archivi vaticani dei tempi moderni, Ludwig Von Pastor (1854-1928), nella sua *Storia dei Papi dalla fine del medioevo*.

8. Nella sua *Appendix necessaria synthagmatis arcanorum chemicorum* (1615) ha narato come un suo conterraneo gli avesse spiegato la procedura: "(...) prendere i due tubi d'argento, introdurre il maschio nell'arteria del donatore sano e la femmina in quella del recettore malato, quindi mettere a contatto fra loro i due tubi (...)".
9. In un volumetto pubblicato a Venezia nel 1628, parlando degli alimenti e delle medicine atte a prolungare la vita, esprime il pensiero che a tale scopo dovrebbe essere ancor più efficace il metodo di trasfondere il sangue di un giovane sano nelle vene di un vecchio.
10. Nacque a Folkestone, nel Kent nel 1578, studiò nell'Università di Padova dove ebbe tra i suoi maestri il celebre Girolamo Fabrizio d'Acquapendente (1533-1619), medico di personaggi famosi del suo tempo come il duca d'Urbino. Dopo la laurea in Medicina e Chirurgia rientrò in patria dove fu eletto membro del Collegio dei medici di Londra e fu ammesso a corte diventando amico e medico di Carlo I. L'Università di Padova, in occasione del quarto centenario della laurea di Harvey, ha organizzato un convegno con lo scopo di mettere in luce i legami esistenti tra l'opera dello scienziato ed il suo soggiorno nella città patavina, che hanno esercitato un influsso determinante sulla maturazione del suo pensiero circa la circolazione del sangue e la generazione degli animali.
11. MARRA P., *Il libro degli umori attribuito a Galeno*. Med. Secoli 1966; 3:47-59.
12. CORSINI A., *Francesco Folli e la trasfusione del sangue*. La Crociata 1935; 2:4-12.
13. Cfr. BUSACCHI V., *L'astronomo G.D. Cassini*. Riv. St. Sc. Med. Nat. 1940; 31:65-80; SCALZI F., *La scoperta della trasfusione del sangue rivendicata all'Italia*. Roma, Stab. Tip. G. Via, 1871.
14. "Si cavarono dapprima all'ammalato 3 once di sangue, quindi, dalla carotide dell'agnello, per mezzo di una cannula si fecero passare nella vena del braccio 9 once di sangue. Il paziente durante l'operazione disse di avere provato una sensazione di calore che ascendeva lungo il braccio. A dieci ore si sentiva bene, alle quattro dopo mezzogiorno ebbe epistassi. I giorni successivi andò gradatamente migliorando, scomparve la sonnolenza e fu completamente guarito (...)". Incoraggiato da questo successo, Denys fece un secondo esperimento sull'uomo nello stesso mese di giugno: "(...) si cavarono circa dieci once di sangue venoso da un portantino di Parigi di anni 45 che, robusto e sano, si era sottoposto all'operazione per una data somma di danaro. Gli si trasfusero quindi circa 20 once di sangue tolto dall'arteria crurale d'un agnello. L'operazione ebbe inizio alle 5.00 ed alle 10.00 il paziente era già in piedi ed affermava di sentirsi bene. Fatta l'operazione egli andò all'osteria a bere coi compagni il danaro così guadagnato (...)" cfr. DENYS J.B., *Lettre à M. de Montmort touchant deux expériences de la transfusion faites sur les hommes*. Journal des savants, 9 Mars 1667; 65:44-46.

15. DENYS J.B., *op. cit.* nota 14.
16. Cfr. FRANCESCHINI P., *I tre secoli di storia della trasfusione del sangue*. Ospedali d'Italia. Chirurgia 1960; 3:679-702; FRANZ A., PIZZOFERRATO A., *Rassegna storico-sintetica sulla trasfusione del sangue*. La Clinica 1959; 20:195-205.
17. Così descrive: "(...) introdotto nella carotide di un agnello un tubo d'argento si lasciano fluire 12 once di sangue in una tazza, quindi si apre al paziente la vena del braccio e cavategli 6 once di sangue si introduce per la stessa vena un piccolo tubo che per mezzo di una cannuccia di penna si pone in comunicazione col primo (...)".
18. "(...) All'animale che deve dare il proprio sangue si scopre la carotide per circa un pollice, quindi si fa un nodo con un filo nella sua parte superiore, nodo ben serrato e che non si possa slacciare. Un pollice sotto, cioè verso il cuore, si fa un altro nodo che si possa serrare e rilasciare a volontà. Fra questi due nodi sotto l'arteria si passano due fili, poi si apre l'arteria e si pone contro all'incisione una piccola cannula; si lega con i due fili l'arteria ben serrata sopra la cannula che si chiude con un piccolo turacciolo. Fatto ciò si scopre per un pollice e mezzo la giugulare dello altro animale e si fa un nodo scorsoio a ciascuna estremità e fra questi due nodi si passano due fili sotto la vena; quindi si incide la vena e s'introducono due tubi che vanno fissati coi due fili, l'uno nella parte inferiore per ricevere il sangue dell'altro animale e portarlo al cuore, l'altro nella parte superiore che viene dalla testa per cui possa fluire il coagulo. I due tubi sono chiusi con un turacciolo. Ciò fatto si legano i due cani l'un verso l'altro in modo però che si possa far passare altri due tubi nei due primi, giacché non potendo avvicinare l'uno all'altro i colli dei due cani, bisogna mettervi dei tubi intermedi. Fatto ciò si toglie il turacciolo del cane offerente e da quello inferiore della vena del cane ricevente, s'uniscono l'un l'altro col mezzo di tre o quattro tubi intermedi, si rilascia il nodo scorsoio a valle della carotide ed il sangue passerà impetuosamente attraverso i tubi come attraverso un'arteria. Nello stesso tempo si toglie il turacciolo del tubo che viene dalla parte superiore della giugulare del cane ricevente e si lascia colare il sangue di questo in un piatto fino a che il cane offerente sangue arterioso comincia a gridare, a cadere in convulsione e sta per morire. Allora si levano i due tubi dalla vena giugulare del cane ricevente ed avendo serrato interamente i due nodi scorsi si taglia la vena nel punto intermedio, si unisce la pelle e si lascia in libertà il cane (...)".
19. Di tali esperimenti, eseguiti alla presenza del protomedico generale Costanzi e dei medici collegiali Trulli, Petralia e Sinibaldi, fu redatto un verbale firmato ed autenticato da un notaio. Questo documento è conservato presso la Biblioteca Catanese di Roma.
20. MERCKLIN G.A., *Tractatio medico curiosa de ortu et occasu transfusionis sanguinis*. Norimberga, Zieger Johann e Lehmann, 1679.

21. DI SEGNI M., *Il contributo italiano alle origini della trasfusione del sangue e della iniezione di medicinali nelle vene*. Boll. e Atti Acc. Lanc. 1928-29; 268-284.
22. BOS A., *Cenno storico sulla trasfusione del sangue*. Firenze, Tip. Ital. Martini, 1975.
23. Questa semplice innovazione tecnica è la "cannula di Pravaz" (dall'autore che la inventò): il nostro ago da iniezione che permette in questi anni di fare iniezioni dentro arterie e vene a "cielo coperto" senza la loro preparazione chirurgica. Questo permise di dare inizio ad una estesa terapia parenterale usando la siringa, già nota ed utilizzata prevalentemente per clisteri ed irrigazioni. Egli inoltre ideò un apparecchio per trasfusione che poteva essere applicato ad una sedia per meglio raccogliere il sangue del donatore e che si componeva di un recipiente pieno d'acqua riscaldata, per mantenere la temperatura, e di un sistema di pompe e valvole per aspirare ed espellere il sangue.
24. LANDOIS I., *Die transfusion des Blutes*. Leipzig, Vogel, 1875.
25. STROPPIANA L., SPALLONE D., *Terapia emotrasfusionale prima della scoperta dei gruppi sanguigni*. In: AA.VV., *Atti del primo congresso nazionale di Storia della Terapia*. Roma, Soc. It. St. Med., 15-16 ottobre 1961, pp. 620-629.
26. Riportato da LANDOIS I., in: *Diz. Enc. Med. Chir. di A. Eulemburg*. Napoli, Pasquali e Vallardi, s.d., vol. XIII, p. 1096.
27. BOMBA D., *La trasfusione diretta del sangue*. Genova, Tipi del Reg. Ist. Sordomuti, 1873.
28. Cfr. PEDICINO V., *Indicazioni e incidenti della trasfusione di sangue nel XIX secolo*. In: AA.VV., *Atti del primo congresso nazionale di Storia della Terapia*. Roma, Soc. It. St. Med., 15-16 ottobre 1961, pp. 250-256; FRANCESCHINI P., *op. cit.* nota 16.
29. MORSELLI E., *La trasfusione del sangue*. Torino, Loescher, 1876.
30. ZIEMSEN H., *Terapia generale*. Napoli, N. Novene & C., vol. I, p. 222 ss., citato da PEDICINO V., *op. cit.* nota 28, p. 254.
31. LATTES L., *La individualità del sangue nella biologia, nella clinica, nella medicina legale*. Milano, Fratelli Treves, 1934.
32. LANDSTEINER K., *Ueber agglutinations-erscheinungen normalen menschlichen blutes*. Wien. Klein. Wschr. 1901; 14:1132-1143.
33. DOGLIOTTI A.M., *La trasfusione del sangue*. Torino, Minerva Medica, 1929.
34. Tentativi con sostanze e metodi diversi erano già stati fatti da numerosi ricercatori fin da quando la necessità e l'importanza della trasfusione sanguigna avevano cominciato ad imporsi all'attenzione generale. Ricordiamo a questo proposito le esperienze di J.D. Mayor, che nel 1667 aveva cercato di rendere incoagulabile il sangue servendosi del sale di corno di cervo e del sale di ammonio, quelle di G.F. Dieffenbach, che nel 1826 aveva usato della soda caustica, e di Baxton Hichs (1825-1897), celebre ginecologo inglese, che nel 1868 utilizzò del fosfato di sodio.

35. Egli dedicò molti anni della sua vita agli studi sulla coagulazione del sangue come fenomeno a sé ed in rapporto con le varie sostanze che possono interferire con il processo stesso, dimostrando l'importanza che ha il calcio e soprattutto il calcio-jone in questo processo. Gli studi riguardanti la coagulazione del sangue e le sostanze anti-coagulanti comprendono una vasta serie di lavori che, iniziati nel 1898, si completano nel 1909 col lavoro "Il calcio nella cura delle emorragie". Cfr. SABBATANI L., *Azione del citrato trisodico ed importanza del calcio-Jone*. Il Policlinico 1900; vol. IX-M; SABBATANI L., *Sull'azione anticoagulante del citrato trisodico*. Boll. Cult. Scien. Med. Nat., Cagliari, adunanza del 10 giugno 1900.
36. L'uso di questa sostanza, nonostante la sua importante scoperta, rimase ignorato fino al 1914, quando fu indicato quasi contemporaneamente in tre Paesi: prima da Albert Hustin a Bruxelles, poco dopo da Weill e Lewisohn a New York, e quindi da Luis Agote a Buenos Ayres che negli Annali dell'Istituto di Clinica Medica di Buenos Ayres del gennaio 1915 pubblicò un articolo dal titolo *Nuovo procedimento per la trasfusione del sangue*.
37. GIORDANO D., *La trasfusione del sangue*. Rass. Clin. Scient. Ist. Bioch. Ital. sett. ott. 1932; 397-406 e 445-451.
38. BENEDICENTI A., *Malati, medici e farmacisti. Storia dei rimedi attraverso i secoli e delle teorie che ne spiegano l'azione sull'organismo*. Milano, Hoepli, 1924.
39. È opportuno a questo proposito citare alcuni procedimenti, in realtà più teorici che di sicuro vantaggio pratico, quali la proposta di utilizzazione di sangue placentare recuperato a scopo trasfusionale (Maurizio Ascoli e Carlo Vercesi - comunicazione del 10 giugno 1934 alla Società di Biologia di Palermo), e quella di reimpiego del sangue di cadavere di soggetti in giovane età deceduti per eventi traumatici acuti, indicata dal chirurgo Judine, direttore dell'Istituto Sklifassowski di Mosca. Egli otteneva dai cadaveri da 200 fino a 2000 ml. di sangue acquisendo una esperienza di centinaia di trasfusioni di sangue di cadavere senza inconvenienti e con ottimo risultato terapeutico.
40. Per la completa esposizione di questi passi e per l'analisi delle relative interpretazioni sia consentito il rinvio a FRATI P., ARCANGELI M., *Facoltà di curare e autodecisione del paziente*. Torino, Minerva Medica, 2002, pp. 43-48.
41. Il rinvio alla legge n. 177/76, che riguarda i militari, è stato fermamente criticato, in quanto appaiono soluzioni improvvisate ed approssimative sia la scelta di trattare i malati di AIDS e i danneggiati da vaccino e da emoderivati come i militari ed i graduati, sia l'idea di operare la classificazione delle lesioni e delle infermità tramite un rinvio alla tabella per le pensioni di guerra. Cfr. PONZANELLI G., «Pochi, ma da sempre»: la disciplina dell'indennizzo per il danno da vaccinazione, trasfusione e assunzione di emoderivati al primo vaglio di costituzionalità. Foro It. 1996; 121:I, 2328-2335.

42. Corte cost., 26 febbraio 1998, n. 27. Foro It. 1998; 123:I, 1370-1374. La Corte spiega, infatti, che anche quando l'Amministrazione sanitaria non impone, ma si limita semplicemente a consigliare di sottoporsi ad una vaccinazione, essa induce il singolo ad affidarsi incolpevolmente ai moniti della pubblica autorità, la quale dovrebbe garantirne pienamente la salute, pur nei limiti delle conoscenze scientifiche del tempo.
43. Corte cost., 26 novembre 2002, n. 476. Foro It. 2003; 128, I: 330-333.
44. Il donatore viene sottoposto secondo le necessità a due trattamenti: l'aferesi cellulare e la plasmaferesi. La prima consiste nella sottrazione di elementi cellulari, normalmente piastrine o globuli bianchi, e nella restituzione del plasma e dei globuli rossi. La plasmaferesi, invece, è la sottrazione del solo plasma, con restituzione al donatore di tutti gli elementi cellulari e sostituzione del plasma sottratto con altri liquidi, normalmente soluzione fisiologica. Questi procedimenti si attuano in due modi: o sottoponendo il donatore ad un prelievo particolare per mezzo di una macchina denominata "separatore cellulare", che provvede ad aspirare il sangue da una vena di un braccio del donatore stesso, a centrifugarlo, a separarne la componente richiesta e a reimmettere nella vena dell'altro braccio il residuo, oppure (ed è il metodo più usato) prelevando il sangue in una sacca di plastica, alla quale sono collegate altre piccole sacche cosiddette "satelliti", e l'operazione di separazione avviene in laboratorio in un tempo successivo alla donazione.

La corrispondenza deve essere indirizzata a:
paola.frati@uniroma1.it

Articoli/Articles

BLOOD: THE LAST 20 YEARS OF DISCOVERY

STEFANIA VAGLIO
University "La Sapienza", Rome, I

SUMMARY

Throughout the last few years, significant attention is being paid to progenitor cells, whose isolation has enhanced the understanding of biology of tissue formation and regeneration. Hematopoietic stem cells are historically the most well studied, they have been shown to provide the best chance for patients who undergo bone marrow transplantation, peripheral blood cell transplantation and cord blood transplantation. To date, the therapeutical potential of stem cells has become increasingly evident in many diseases, leading, beyond the classical procedures, to the implementation of non-haematological trials.

At the beginning of the 20th Alexander Maximow said that in the peripheral blood a small number of cells circulated that might be capable of reacquiring pluripotentiality; he called these cells "gemeinsame Stammzellen".

After several decades of attempts to confirm the existence of these stem cells, Hematopoietic Stem Cells (HSC) transplantations started in the late 1940's with experiments in mice. Starting in the late 1950's several groups tried to apply these concepts to the treatment of patients with leukaemia, and in the late 1970's these concepts gained acceptance. All clinical transplantations used allogeneic or autologous bone marrow as source of stem cells; since peripheral blood as a source of stem cells was still considered inadequate to permanently reconstitute hematopoiesis¹.

Key words: Stem cells - Differentiation - Reparative medicine - Self-renewal.