

- hanc ergo scientiam (scl. Medicina) totis affectibus aspirantes, totis laboribus vel conatibus anhelantes, eam indefessis amplexibus amplexantes*".
29. La metafora 'gregge/ovile', di origine scritturale, è particolarmente insistentissima in HENRI DE MONDEVILLE, *Cirurgia*, ed. PAGEL. J.L., Berlin, 1892; per la metafora nutrizionale-materna (che ricorre inanzitutto in testi pratici della scuola di Salerno e in Egidio di Corbeil) cfr. *ibid.*, specie pp. 124 e 556-57.
30. Cfr. KONRAD VON MEGENBERG, *Werke. Oekonomik (Buch III)*, ed. KRUEGER S., Hiersemann, Stuttgart, 1984: per l'apprendimento della medicina come scienza e come pratica cfr. pp. 21-22: "*Hinc vero medici... suos venerabiliter auditoribus elucidant amporismos... quoniam inanis est medicus, qui loycam ignorata aut qui ad naturalem philosophum non habet recursum*"; p. 26: "*Medicus eciam quidam philosophus est naturalis immediate a ramis incipiens rerum naturalium quarandarum; radices autem earum phisico dimittit*"; p. 204: "*Discipulus igitur medicine non solum magistri sui cathedram frequentet, verum eciam singulari quadam familiaritate vestigiis se consociet practice ipsius, quatenus ea, que verbis docentur, operibus experiantur. Nam semicecus est medicus solo nutritus auditorio, practice sollicitudini non observatus*"; più in generale, per le funzioni materna e paterna nella *domus scolastica*, cfr. p.199: "*Nam velut mater carnalis proprium educat filium magno fervore adhibito custodie ipsius... sic egregia nutrix scolastica disciplina tamquam millenis oculis in laribus suis circumspicit nutriendos*"; e p. 25: "*Magister est paterfamilias ac dominus scolastice domus*".

Correspondence should be addressed to:

Chiara Crisciani, Piazza Botta, 6 - 27100 Pavia, e-mail: chiara.crisciani@unimi.it

IL POTERE ESPLICATIVO DELLE REGOLE: IL CASO DEI POSTULATI DI KOCH

PAOLO MAZZARELLO

Dipartimento di Medicina Sperimentale e
Museo per la Storia dell'Università di Pavia, I

SUMMARY

THE ESPLICATIVE POWER OF THE RULES: THE CASE OF THE KOCH'S POSTULATES

This article traces the emergence of the standard for evidence of causation in infectious diseases, from the scientific discoveries on contagion by Agostino Bassi, in the first half of the nineteenth century. However, only after the work of Robert Koch on anthrax and tuberculosis, a set of practical guidelines (Koch's postulates) were acknowledged, to establish rigorous criteria before a microbiologist could claim a strictly causal relationship between microbes and infectious diseases. The methodological and epistemological meaning of these guidelines, and their limits, are discussed in the light of the recent development of microbiology and medicine.

Con l'emergere della patologia cellulare, nella seconda metà dell'Ottocento, venivano esaltati i meccanismi patogenetici delle malattie. Un processo morboso non rappresentava una entità ontologica indipendente (un *ens morbi*), ma costituiva un *processo dinamico* determinato da una successione temporale di stati cellulari lungo la continuità delle generazioni, la cui storia poteva essere inferenzialmente tracciata a partire dall'osservazione istopatologica. Secondo l'epigrammatica formulazione di Rudolf Virchow, le malattie non costituivano altro che "*processi vitali in condizioni alterate*" e come tali non rappresentavano situazioni

Key words: Agostino Bassi - Robert Koch - Koch's postulates - Microbiology

qualitativamente diverse dalla normalità, non vi era in sostanza "differenza di natura fra salute e malattia, fra fisiologia e patologia". Gli stati morbosi traevano dunque origine all'interno dei tessuti, per eccitamento abnorme, rallentamento patologico o interruzione di più funzioni biologiche, in grado di erodere nelle cellule le capacità di nutrirsi, accrescersi e riprodursi. La patologia cellulare venne utilizzata per stabilire un ordine nella fisiopatologia di un grande numero di affezioni diverse, unificandole concettualmente nei loro meccanismi morbosi. Il microscopio diventò allora uno strumento laboratoristico essenziale nella diagnosi su base morfologica di una malattia, iniziando ad affiancare e a indirizzare l'opera del chirurgo. Le caratteristiche delle cellule osservabili in una fettina ottenuta al microtomo, la loro forma e disposizione rispetto al tessuto circostante, l'aspetto del nucleo, furono tutti parametri fondamentali da tenere in considerazione nella formulazione della diagnosi. Concentrandosi sulla fenomenologia dei processi patologici, Virchow pose tuttavia in secondo piano il problema della loro eziologia.

In contrapposizione alla spinta semplificatrice della fisiopatologia cellulare, sempre più ricca e complessa diventava la descrizione clinica dei quadri morbosi e il numero delle individualità nosografiche, come conseguenza degli sviluppi della semeiotica medica lungo il corso dell'Ottocento. Così le malattie si trasformarono, spesso, in entità concettuali dai confini indeterminati e fluttuanti. La definizione di un nuovo segno indicativo di un quadro morboso, o patognomonico di esso, divenne parte essenziale dei programmi di ricerca dei clinici. Proprio allora vi fu la proliferazione degli eponimi, e alcuni dei principali segni tuttora facenti parte del patrimonio di conoscenze utilizzate dal medico al letto del malato, risalgono a quella stagione della scienza medica.

Entrambe le modalità di definizione diagnostica, quella *patologica*, derivata dalla patologia cellulare, e quella *semeiologica*, erano "interne" al malato e alla sua malattia. Con lo sviluppo della microbiologia medica, le affezioni vennero invece definite attraverso la loro "causa esterna". Diagnosi causali erano note da

molto tempo, basti pensare al capitolo delle malattie da avvelenamento parzialmente conosciute fin dall'antichità. Ma la potenza dei nuovi studi le trasformò ben presto in un modello più generale, sviluppato sulla falsariga degli spettacolari successi di Robert Koch e Louis Pasteur.

Antecedenti

L'idea che molte malattie contagiose fossero determinate da agenti causali microscopici, esterni all'organismo colpito, trasmessi da individuo a individuo attraverso gli alimenti, l'acqua o l'atmosfera, venne variamente proposta a partire dall'antichità². Tuttavia, fino all'Ottocento, nessuno riuscì operativamente a tradurre queste idee in un preciso programma di ricerca condiviso dalla comunità scientifica.

La rivoluzione concettuale portata dalla teoria microbiologica delle malattie infettive, aveva avuto in Italia una importante fase preparatoria nell'opera di studiosi legati all'Università di Pavia. Un fatto, questo, che non poteva certamente dirsi casuale. Proprio nell'Ateneo lombardo, infatti, Lazzaro Spallanzani, confutando la dottrina della generazione spontanea degli organismi viventi, aveva posto le basi concettuali che fecero da sfondo ai primi passi di questa grande rivoluzione scientifica³.

Nel 1822 Enrico Acerbi, medico di Alessandro Manzoni, citato anche nel capitolo XXVIII dei *Promessi Sposi* come sanitario "diligente quanto ingegnoso", aveva sostenuto con forza nel terzo capitolo della sua opera *Dottrina teorico-pratica del morbo Petecchiale* dedicato alla natura dei contagi, che questi si producono, verosimilmente, a causa di enti parassiti viventi che crescono, si sviluppano e si moltiplicano a spese dell'organismo ospitante. Acerbi incluse pure, fra le malattie da *contagium vivum*, le febbri intermittenti endemiche dei luoghi paludosi, un'idea questa, condivisa da Giovanni Rasori, altro medico legato a Pavia nella cui Università aveva insegnato, per un breve periodo, clinica medica.

Formato nell'*humus* culturale pavese fu anche Agostino Bassi, considerato dagli storici dell'infettivologia colui che per primo

tradusse le idee eziologiche sulla genesi microbiologica delle malattie in un vero e proprio programma di ricerca. Molti dei temi affrontati per la prima volta da questo scienziato lodigiano, sarebbero diventati il cavallo di battaglia dei microbiologi nella seconda metà dell'Ottocento. Bassi si laureò "in ambo le leggi" (diritto civile e canonico) nel 1798, come allievo del Collegio Ghislieri di Pavia. Durante i suoi anni studenteschi si appassionò a vari argomenti di filosofia naturale - in una Università dove insegnavano Spallanzani e Alessandro Volta - e di medicina, per influsso di Rasori, con cui mantenne poi una duratura amicizia⁴.

Bassi, dopo aver ricoperto diversi incarichi amministrativi, a causa di un'affezione oculare, rinunciò all'attività pubblica ritirandosi nelle sue proprietà del Lodigiano dove si impegnò appassionatamente a sviluppare esperimenti zootecnici, agronomici e naturalistici. Iniziò a interessarsi a una malattia del baco da seta che, dall'inizio dell'Ottocento, funestava gli allevamenti in Italia e in Francia, determinando gravi danni all'economia rurale dei due paesi. Il baco da seta o filugello è la larva del bombice (farfalla) del gelso che tesse il bozzolo da cui si ricava la seta. Il filugello malato, non rivela il suo stato se non quando è prossimo a morire perché cessa di nutrirsi e rallenta i suoi movimenti. Con la morte il corpo da molle e floscio, tende a indurirsi diventando secco, friabile e vitreo e si ricopre di uno strato pulverulento, vale a dire di una "efflorescenza simile a puri fiocchi di neve"⁵. Talvolta negli animali agonizzanti si rendono visibili delle macchie, dei "segni" che preludono alla fine e per questo motivo la malattia venne chiamata *mal del segno*. Per la presenza di polvere bianca che ricopre il corpo del baco, simile a calce, venne anche chiamata *calcino* o *calcinaccio*; in Francia era invece conosciuta come *muscardine* da cui il termine equivalente italiano di *moscardino* con cui era pure indicata l'affezione.

Intenzionato a riprodurre sperimentalmente la malattia, per determinarne le condizioni predisponenti e favorevoli, Bassi iniziò nel 1807-08, una lunga serie di prove e osservazioni partendo dall'idea, corrente fra i coltivatori, che la malattia nascesse spontaneamente nel corpo dell'animale come conseguenza di particolari condizioni dell'alleva-

mento (stato dell'aria, elementi nutritivi alterati, etc.). Egli riuscì in effetti a riprodurre una malattia apparentemente simile al calcino, sospendendo lungo una canna di camino, a diverse altezze, dei filugelli tenuti in piccoli sacchetti di carta. L'aspetto di questi animali morti era proprio quello del calcino, ma ben presto Bassi si accorse che vi era una differenza sostanziale rispetto alla malattia: i bachi non erano contagiosi. Nel 1816, dopo anni di ricerche, la soluzione del mistero appariva tanto lontana quanto al momento in cui egli aveva iniziato i suoi esperimenti. Superato un periodo di sconforto, Bassi "sfidando di nuovo l'avversa fortuna", riprese a

*"interrogare in più maniere la natura, con fermo proponimento di non abbandonarla mai, finché resa mansueta non rispondesse sinceramente alle mie interrogazioni"*⁶.

Finalmente dopo infiniti esperimenti e dettagliate osservazioni il naturalista giunse alla conclusione che responsabile della malattia era un "essere omicida [...] organico, vivente e vegetabile"⁷. È una pianta del genere delle *crittogame*, un fungo *parassita*". Il morbo dei bachi da seta non nasceva dunque "mai spontaneo nel filugello, né in altri insetti" ma derivava sempre "da un ente esterno, il quale entrando nell'animale, e sviluppandosi genera la malattia, la morte"⁸. Veniva dunque perfettamente distinto il *parassita* dalla *malattia*. Bassi studiò la "polvere calcinale isolata"⁹ ottenuta dai filugelli morti e ne analizzò la capacità nel tempo di infettare bachi sani. Dunque il principio induttore del morbo era stato perfettamente isolato, e la malattia poteva indursi a piacere ponendo a contatto l'efflorescenza con un animale sano. Bassi segnalò sia il ciclo vegetativo del microrganismo, caratterizzato dalla proliferazione di filamenti che assumevano al microscopio una forma ramificata, diversa da quella dei cristalli, sia il ciclo riproduttivo sporigeno a cui si doveva la trasmissione della malattia. Analizzò nel tempo le condizioni di umidità e temperatura più idonee allo sviluppo del microrganismo, e valutò in tre anni la capacità contagiosa delle spore. Una volta trasmessa l'infezione il ciclo poteva ripetersi nuovamente isolando la "micidiale" polvere. Da cui l'importante conclusione che

“il detto morbo si riproduce col riprodursi del fungo parassito, e non altrimenti”¹⁰.

Basandosi su ben mirate osservazioni epidemiologiche, Bassi formulò una importante analogia:

“E supposto ancora il nascimento spontaneo a’ di nostri di questa malattia, non si potrà mai dire che sia d’essa costituzionale, poiché non attacca mai tutto ad un tratto e nello stesso tempo un’intero paese, come fanno le costituzionali, ma cominciando ordinariamente da poco, passa da una bigattiera all’altra, e così da questo a quel casamento, finchè giunge ad infestare tutto un Comune, alla guisa veramente di tutti i morbi contagiosi, che cominciando da un punto vanno via via estendendosi finchè divenuti per tal modo epidemici ammorbano grandi circondarj talor intere Provincie”¹¹.

La dinamica di propagazione del mal del segno, poteva dunque rispecchiare, in generale, quella dei contagi, così anche le conclusioni sperimentali ottenute in questa malattia dei bachi da seta potevano avere una valenza generale. Un fatto questo di cui Bassi si rese sicuramente conto se, nel presentare la sua scoperta, poteva scrivere:

“Questa mia produzione pare che interessar debba non solo l’educatore del Filugello, ma i cultori tutti delle Scienze naturali, potendo d’essa togliere forse alcune delle tante anomalie che ci presenta la dottrina dei contagi in generale e spargendo nuova luce, recar forse l’aurora di nuove scoperte in un argomento tanto importante e tuttora sì oscuro”¹².

Bassi isolò quindi il principio infettante identificandolo con la polvere calcinica, e riprodusse a piacimento l’infezione che manteneva sempre le stesse caratteristiche anche dopo il passaggio a bruchi di altra specie, non solo usando come agente di contagio il cadavere degli animali, ma anche il baco ancora in vita:

“Io comunicai tante e tante volte il Calcino coll’innesto a diverse specie di bruchi e piccioli e grossi, e tutti vennero presi più o meno tardi, secondo la maggiore o la minore loro grossezza, ossia forza vitale, dal rio morbo e tratti a morte, vivendo i più forti sino venti e più giorni dopo il seguito innesto [...]”

E passata da me pure coll’innesto la stessa malattia da diverse specie di bachi a quella dei bachi da seta e da questi ritornata egualmente coll’innesto ad altra specie di bruchi, la malattia conservò sempre la sua identità qualunque fosse la specie dei bruchi ai quali l’aveva comunicata”¹³.

Bassi può anche considerarsi un antesignano delle procedure antisettiche; studiò infatti l’azione dell’aria, della luce del sole e di varie sostanze chimiche sui germi da lui scoperti e isolati e mise a punto diverse tecniche per la disinfezione degli ambienti e degli oggetti contaminati.

L’annuncio della trasmissibilità del calcino venne dato nel 1826¹⁴, ma soltanto il 30 Agosto 1834 questa scoperta venne ufficialmente riconosciuta e sancita da una dichiarazione ufficiale della commissione dell’Università di Pavia istituita *ad hoc*¹⁵. Ne facevano parte, tra gli altri, il professore di fisica Pietro Configliachi e il noto naturalista Gaspare Brugnattelli, professore di storia naturale universale¹⁶. Con l’avallo dell’autorevole sin-drio scientifico, Bassi diede alle stampe a Lodi, nel 1835, la parte teorica del suo studio *Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, malattia che affligge i bachi da seta, e sul modo di liberarne le bigattaje, anche le più infestate*, seguito l’anno dopo dalla “parte pratica”. Nel 1837 venne poi pubblicata una seconda edizione dell’opera con alcune variazioni testuali.

Tuttavia Bassi non si accontentò degli straordinari risultati raggiunti. Pur occupandosi di vari argomenti di agronomia, continuò a studiare il problema della malattia dei bachi da seta, per quanto gli permetteva la sempre più debole vista, giungendo a generalizzare, a tutte le malattie contagiose, i principi stabiliti per il calcino:

“[...] tutti i contagi, nessuno eccettuato, sono prodotti da esseri parassiti ossia da esseri organici viventi, i quali entrano in altri esseri, pure organici viventi, in cui trovano pascolo, ossia alimento loro confacente, in questi si schiudono, crescono e si riproducono”¹⁷.

Affermazioni di una chiarezza esemplare, suscitate dalla “preziosa cognizione scaturita dalla stessa scoperta della natura del Calcino”¹⁸. Conseguentemente applicò questi concetti ad alcune

malattie umane sostenendo, ad esempio, la natura infettiva e contagiosa del colera asiatico e la presenza di microrganismi nelle piaghe e nelle gangrene.

Bassi era dunque riuscito a *determinare* sempre l'agente infettivo responsabile del calcino, lo aveva *isolato* e *inoculandolo* o *mettendolo a contatto* con un filugello sano era riuscito a riprodurre la malattia; il ciclo si poteva poi ripetere a piacere. Un prodotto biologico vivente, avente determinate caratteristiche, era dunque in grado di generare specificatamente la malattia. Erano prove schiaccianti, tuttavia gli venne obiettato che il contagio poteva anche non dipendere dal microrganismo da lui osservato, ma da una qualche sostanza ignota ad esso associata. Bassi capì che per sgomberare completamente il campo da questa obiezione avrebbe dovuto coltivare il parassita:

“Io avrei potuto porre di mezzo più volte tale quistione, decidere cioè se il riferito contagio esista nella facoltà riproduttiva del singolare crittogamo da me annunciato, come io opino, o piuttosto in una sostanza estranea a questa pianta e da essa attinta dal baco affetto dal mal del segno, come altri pensano. E ciò avrei potuto appena dopo d'aver io scoperta la detta mucedinea come causa produttrice del detto morbo: quando questo vegetabile si rigenerasse pur anco sopra altri corpi organici od inorganici, poiché riprodotto successivamente più volte in altri animali vivi, o morti, fuori dei bruchi, o sopra sostanze inorganiche, e quindi riportato dopo molte riproduzioni nel filugello, avrei potuto scorgere se il crittogamo in discorso, rigenerato come sopra, suscitava nel baco da seta ancora la stessa malattia detta calcino o mal del segno, il che succedendo sarebbe stato dimostrato, a non più dubitarne, che il contagio di cui si tratta consiste realmente nella potenza riproduttrice della stessa pianta, i cui germi introdotti nel corpo dei bruchi si schiudono, crescono e si riproducono e cagionano così col movimento loro vegetativo o altrimenti, la riferita malattia: e quando invece il ripetuto vegetabile, riprodotto come sopra, fuori dai riferiti insetti, in altri esseri organici od inorganici, insinuato di nuovo, come dissi, nel filugello, fosse riuscita la presenza del crittogamo innocua a questo animale, oppure avesse prodotta tutt'altra alterazione in fuor della detta malattia chiamata segno, sarebbe stato deciso che il principio contagioso calcinale esiste davvero, come altri hanno opinato, in una materia occulta unita al vegetabile parassito da me indicato”¹⁹.

Purtroppo però questi tentativi risultarono vani:

“Ma inutili furono tutti i tentativi da me praticati all'oggetto di riprodurre la mucedinea in discorso in altri animali sì vivi che morti, egualmente che in altre materie prive di vita e di organizzazione, e dovetti sempre persuadermi che il crittogamo parassito da me mostrato qual causa produttrice del mal del segno non può rigenerarsi altrimenti che nei bruchi, e soltanto nei bruchi vivi, nei quali esclusivamente la natura vuole che tale vegetabile si schiuda, cresca e si riproduca”²⁰.

Bassi non riuscì quindi a ottenere la moltiplicazione riproduttiva del microbo in coltura anche se intuì lucidamente il valore di questa prova, quale procedura per ascrivere specificatamente l'agente contagioso alla malattia. Solo circa due decenni dopo Carlo Vittadini, formatosi pure all'Università di Pavia, dimostrerà che il germe calcinico (denominato da Giuseppe Balsamo Crivelli *Botrytis paradoxa*, poi *Botrytis bassiana*, oggi nota con l'eponimo *Beauveria bassiana*) poteva crescere su diversi terreni naturali (come miele, soluzioni di zucchero, umore del baco da seta) solidificati con gelatina²¹. Tuttavia non spinse pienamente le sue indagini fino alle colture frazionate, così come erano state concepite chiaramente da Bassi che non poté svilupparle per i problemi di vista e l'ormai avanzata età; procedure che diventeranno uno dei motivi dominanti dell'opera metodologica di Robert Koch.

Solo per un soffio, quindi, non tutte le tappe metodologiche che in seguito costituiranno l'essenza dei “postulati di Koch”, poterono venire incluse nell'opera sperimentale di Bassi e Vittadini.

I lavori di Bassi ebbero una influenza immediata su alcuni ricercatori, come Jean-Victor Audouin e Jean-François-Camille Montagne, che confermarono e ampliarono la sua scoperta, e ben presto produssero importanti conseguenze nello studio della patologia umana. A Zurigo, Johann Lucas Schönlein, direttamente ispirato da risultati tanto rilevanti, iniziò infatti una serie di esperimenti che lo portarono alla scoperta dell'agente eziologico della tigna favosa²², resa nota nel 1839, presto seguito dagli studi di David Gruby sugli agenti eziologici di altre tigne²³. L'opera di

Bassi venne pienamente apprezzata, l'anno dopo, anche da Friedrich Jacob Henle, in una importante formulazione teorica del contagio vivo²⁴. Facendo riferimento all'opera del lodigiano, oltre che agli studi di Schönlein, e basandosi su precise osservazioni tratte dall'ampio capitolo delle malattie epidemiche, il ricercatore tedesco giunse a teorizzare l'esistenza di cause patogeniche, ben distinte dalle malattie da esse prodotte. I fattori causali specifici dovevano essere non soltanto di natura organica, ma anche dotati di vita autonoma, in grado di moltiplicarsi negli organismi, e di generare la costellazione di sintomi di quella specifica malattia. Henle andò tuttavia oltre sottolineando, come per altro prima di lui aveva fatto Bassi per il calcino, l'importanza dei tentativi di coltivare l'ipotetico agente eziologico. Se si fosse riusciti a mantenerlo vitale fuori dall'organismo, si sarebbe potuta scomporre la concatenazione di eventi che, dalla causa esterna, portava allo sviluppo della malattia. Si trattava comunque di considerazioni che rimasero su un piano prevalentemente teorico.

Di grande importanza pratica furono invece i successivi studi di Aloys Pollender, Pierre Rayer e specialmente di Casimir Davaine, che identificarono delle strutture microscopiche a bastoncello nel sangue delle mucche affette da antrace²⁵. Solo gli animali che possedevano queste particolari strutture risultavano contagiosi, da cui l'idea che questi corpicciuoli fossero la causa della malattia. Nel 1863 e nel 1865 Karl Mayrhofer descrisse la presenza di particolari microrganismi nei tessuti e nelle secrezioni di donne nei casi di febbre puerperale epidemica²⁶. Tentò anche di ricavarne delle colture pure ed effettuò alcuni esperimenti di inoculazione giungendo alla conclusione che quei germi erano la causa della malattia. Così l'importanza dei microrganismi nei processi patologici iniziò lentamente, e con difficoltà, ad affermarsi nei primi vent'anni della seconda metà dell'Ottocento. Si trattava di una nuova concezione patologica che trovava concordanze e sintonie, sia teoriche che sperimentali, con gli studi di Louis Pasteur sulle fermentazioni. Questo nuovo clima scientifico fece ben presto gettare uno sguardo nuovo all'antico problema delle ferite infette, delle putrefazioni e delle decomposizioni

organiche e rapidamente si iniziò a delineare la similitudine tra questi fenomeni e le trasformazioni della materia nel corso delle fermentazioni.

Intanto una particolare riflessione metodologica sulle cause delle malattie contagiose venne avanzata da Edwin Klebs, un allievo di Rudolf Virchow. In opposizione al suo maestro egli aderì agli insegnamenti di Henle, affermando con fermezza che non erano le *malattie* contagiose a riprodursi, ma le loro *cause*. Nel 1877, dopo aver studiato dal punto di vista microbiologico le ferite infette, Klebs tenne una relazione alla Società tedesca dei Naturalisti e dei Medici, in cui lucidamente delineò una gerarchia di procedure da attuarsi per dimostrare la causalità nelle malattie contagiose²⁷. Si trattava in realtà della riproposizione enfaticata, e dai toni polemicici, delle idee di Henle che prevedeva:

lo studio microscopico dettagliato degli organi alterati nella malattia; l'isolamento da essi dell'ipotetico germe associato alla malattia; la coltura dell'agente microbico; la riproduzione della malattia attraverso esperimenti di inoculazione negli animali sani.

Klebs arrivò al punto di congetturare una possibile classificazione delle malattie contagiose sulla base dell'agente microbico che ne costituiva la causa. Si trattava di idee lucide e preveggenti che tuttavia cozzavano contro l'impossibilità pratica di realizzarle, date le limitazioni tecniche della scienza medica dell'epoca.

Difficoltà per la dottrina del "contagium vivum"

Verso la metà dell'Ottocento si era ampiamente affermato il concetto che i sintomi di una malattia dovessero corrispondere a specifiche alterazioni anatomo-patologiche nei tessuti. Identificare queste lesioni interne significava scoprire quelle che all'epoca venivano definite le *cause prossime* dei processi morbosi. Con lo sviluppo della patologia cellulare, l'analisi delle cause prossime venne sviluppata sempre più per mezzo del microscopio, che andò quindi assumendo una posizione rilevante nella procedura diagnostica di molte categorie nosografiche, e in maniera parti-

colare delle neoplasie. Ovviamente le cause prossime dovevano avere, a loro volta, *cause remote*, cioè “fattori d’innescio” della lunga catena di fenomeni che avrebbero portato alla piena espressione sintomatologica del processo morboso. Per i medici, tuttavia, i problemi sorgevano nel tentativo di risalire lungo questa concatenazione, alla ricerca dell’evento eziologico iniziale. Nonostante l’autorevolezza delle idee di Henle, riproposte ed enfatizzate da Klebs negli anni Settanta, che di fatto distinguevano fra cause prossime (alterazioni d’organo e di tessuto) e cause remote (microrganismi patogeni), delle malattie infettive, nessuno, a parte forse Bassi e Mayrhofer, era sperimentalmente riuscito a scomporre la catena causale, separando l’agente eziologico microscopico dallo sviluppo del processo morboso. Per quanto Klebs avesse dato contributi importanti alla patologia, in particolare allo studio delle ferite infette, i principi che aveva stabilito, dato le limitazioni tecniche dell’epoca, erano più concetti teorici che guide concrete operative alla diagnosi causale. Vi erano molte ragioni, legate sia alla tradizione della medicina dell’epoca, sia dipendenti da difficoltà pratiche, che rendevano difficile accettare la teoria dei germi patogeni. Intanto, anche se in qualche malattia si potevano identificare dei microrganismi nei tessuti alterati, vi erano anche casi delle stesse affezioni in cui gli agenti microscopici non erano per niente visibili. L’esempio tipico era costituito dall’antrace, dove gli animali apparivano saltuariamente infettivi, anche quando nel sangue non si riscontravano le tipiche alterazioni studiate da Pollender e Davaine. D’altro canto, il carbonchio appariva talvolta svilupparsi direttamente per contatto con fattori ambientali, come l’acqua e il terreno. Alcuni patologi poi, ritenevano che i germi non fossero la causa del processo morboso, ma un epifenomeno secondario al suo sviluppo: era la malattia che creava le condizioni favorevoli alla riproduzione dei microrganismi e non viceversa. Altri ancora pensavano che i germi variassero continuamente le loro forme e proprietà biologiche, in relazione al particolare ambiente a cui venivano esposti²⁸. Se così stavano le cose, diventava dunque vano cercare di correlare particolari malattie a specifici agenti microbici.

Per tutti questi motivi, e in mancanza di procedure tecniche adeguate, l’idea che le malattie contagiose fossero determinate da microscopici agenti causali viventi, aveva grandi difficoltà ad affermarsi, anche per l’opposizione di eminenti patologici con in testa il profeta della *Cellularpathologie*, Rudolf Virchow.

Tuttavia le vie della scienza sono spesso imprevedibili. Nelle università e nei grandi centri accademici il problema appariva di difficile soluzione; ma, alla periferia intellettuale del mondo scientifico tedesco, in un laboratorio domestico di Wollstein, una cittadina di tremila abitanti (ora Wolsztyn in Polonia), si stava preparando una risposta.

Una rivoluzione metodologica.

I primi passi dell’attività scientifica di Robert Koch si compiono lontano dai grandi centri di ricerca, lavorando in solitudine e con mezzi propri, all’interno di un piccolo laboratorio domestico. La chiave di volta della sua carriera scientifica fu determinata da una serie di innovazioni tecnologiche, che gli permisero l’esplorazione di un nuovo, e vasto, campo di ricerca.

Già Bassi si era acutamente reso conto di quanto sarebbe stato importante riuscire a coltivare il fungo dei bachi da seta responsabile del *mal del segno*. Solo dopo aver fatto passare diverse generazioni fra il microrganismo patogeno appena isolato e quello posto sperimentalmente a contatto con un filugello sano per riprodurre la malattia, la *dissociazione* fra eziologia e patogenesi avrebbe potuto dirsi completa. Sia Henle che Klebs avevano incluso la coltura di un microrganismo patogeno, quale tappa fondamentale nella serie di prove da realizzare, per giungere alla diagnosi causale di una malattia infettiva. Tuttavia proprio questo era il punto di più difficile attuazione.

Alla metà degli anni Settanta, Robert Koch mise a punto la tecnica colturale della “goccia pendente”, coltivando i batteri dell’antrace in una goccia di siero o umor acqueo sospesa tra un vetrino coprioggetto e un vetrino portaoggetto concavo. Per evitare l’evaporazione, la camera così ottenuta veniva sigillata con olio e la preparazione era posta sullo stativo riscaldato di un

microscopio, permettendo quindi un'osservazione continua della coltura.

Attraverso una lunga serie di esperimenti combinati di inoculazione in diversi animali e di osservazioni al microscopio, lo scienziato tedesco, che ricopriva l'incarico di ufficiale medico distrettuale, riuscì a chiarire le modalità di sviluppo e il ciclo vitale del *Bacillus anthracis*, l'agente eziologico del carbonchio, osservando anche il fenomeno di formazione delle spore²⁹. Tutti i dubbi che ancora esistevano sull'eziologia bacillare di questa malattia venivano quindi a cadere; la forma sporulare del microrganismo poteva inoltre spiegare i casi clinici singolari di apparente origine ambientale, o la sporadica infettività dell'animale anche in assenza di alterazioni ematologiche.

Koch aveva dato un contributo significativo alla nuova scienza batteriologica che in pochi anni avrebbe rivoluzionato la medicina. Ben presto seguirono gli studi sulle ferite infette e, soprattutto, l'introduzione nella batteriologia medica delle colture su substrato solido.

Nel 1875 Joseph Schroeter, un allievo di Ferdinand Cohn, il botanico che sosteneva l'esistenza di differenti specie di batteri, intuendo anche la possibilità di una loro classificazione, ebbe l'idea di coltivare questi microrganismi in una fetta di patata. Mentre in un mezzo liquido i batteri non erano differenziabili in quanto si mischiavano rapidamente, da un substrato solido era possibile isolare le singole colonie e quindi effettuare esperimenti di inoculazione partendo da ceppi puri di determinati microrganismi. Koch capì rapidamente i grandi vantaggi del metodo, tuttavia i batteri patogeni che avrebbe voluto studiare non crescevano sulla fetta di patata, mentre si coltivavano bene nel brodo. La soluzione che trovò fu allora quella di solidificare la soluzione nutritiva, per mezzo della gelatina. Tuttavia questo nuovo mezzo di coltura semi-solido nei mesi estivi, a temperatura ambiente, si scioglieva rendendo impossibile lo studio delle singole colonie. Il problema venne superato grazie ai suggerimenti della moglie di un suo assistente temporaneo, Walther Hesse, che da molto tempo usava preparare delle gelatine di frut-

ta facendo uso di una sostanza indurente, l'agar-agar (o più semplicemente agar come si dice oggi), ottenuta da un'alga marina ben conosciuta in Oriente. Un altro substrato solido di cui Koch fece uso per lo studio microbiologico della tubercolosi fu il siero coagulato. L'introduzione di questi mezzi colturali, assieme alla messa a punto di nuovi metodi per la colorazione dei batteri e ai progressi della microscopia ottica, rese possibile la nascita della batteriologia e una autentica rivoluzione in medicina.

I postulati di Koch come codice metodologico nella diagnosi causale delle malattie infettive.

In possesso di nuovi efficaci strumenti per la coltivazione e la colorazione dei batteri, Koch realizzò una delle imprese più rilevanti della medicina dell'epoca: la scoperta e l'isolamento del bacillo della tubercolosi. La seduta della Società Fisiologica di Berlino, durante la quale il medico tedesco tenne la relazione sul nuovo microrganismo, fu uno dei momenti più drammatici nella storia della scienza: finalmente l'elusiva natura di uno dei flagelli del XIX secolo trovava una spiegazione eziologica. Paul Ehrlich, che era presente, ricordò sempre quella sera come "la più importante esperienza della mia vita scientifica"³⁰. Contro tutti coloro che ancora respingevano il carattere contagioso della malattia tubercolare, invocando spiegazioni di tipo costituzionale, alimentare o tossica, Koch avanzò le sue prove schiaccianti. Quando il lavoro venne pubblicato³¹, poche settimane dopo, diventò rapidamente fonte di ispirazione metodologica per nuove indagini microbiologiche.

Per provare senza ombra di dubbio la natura causale del nuovo bacillo, Koch adottò degli stretti criteri sperimentali: l'isolamento del microrganismo; la sua coltura pura su terreno solido trasparente (spinta attraverso passaggi successivi fino alla certezza che non vi fossero residui del materiale patologico di partenza); la riproduzione della malattia attraverso l'inoculazione nell'animale sperimentale.

Questi criteri, espressi senza particolare enfasi nella lettura del 1882 alla Società Fisiologica e in un lavoro dettagliato sull'e-

ziologia della tubercolosi pubblicato due anni dopo³², vennero immediatamente ripresi da altri ricercatori, in particolare dal suo allievo Friederich Löffler che scoprì e caratterizzò il *Corynebacterium diphtheriae*, l'agente causale della difterite. Koch enuncerà nuovamente in maniera più generale e formalizzata questi criteri, poi conosciuti come "postulati di Koch", nel 1890 al Congresso Internazionale di Medicina di Berlino; affermerà allora con decisione che nessun tipo di relazione può esistere fra microrganismo e malattia, se non quella derivante da un rapporto *causale*, quando³³:

il microrganismo è presente in ogni singolo caso della malattia e secondo circostanze che corrispondono alle alterazioni patologiche e al decorso clinico della stessa;

il microrganismo non è mai presente in altre malattie come elemento fortuito e non patologico;

il microrganismo può essere isolato dal corpo malato, fatto crescere in coltura pura (cioè non contenente cellule o organismi viventi), infine generare nell'animale sperimentale dei nuovi casi della malattia.

In seguito alcuni ricercatori introdurranno anche un quarto postulato, vale a dire la necessità di isolare nuovamente il microrganismo dall'animale infettato sperimentalmente. Così, quelli che passeranno nella letteratura biomedica come "postulati di Koch", divennero un criterio *operativo* di garanzia per la certezza della diagnosi causale nel campo delle malattie infettive. Si trattava, quindi, non di assiomi in senso logico-matematico, bensì di regole procedurali pratiche, da adottare al fine di ascrivere con certezza una causa microbica a una condizione morbosa.

Koch fu tuttavia il primo a denunciarne anche i limiti facendo notare come, se vi erano certamente malattie come l'antrace, la tubercolosi, l'erisipela e il tetano in cui i postulati avevano dimostrato la loro piena applicabilità, in altre affezioni, come la difterite, la lebbra e il colera asiatico, la causa batterica poteva certamente considerarsi sicura anche se non si era riusciti a soddisfare il terzo postulato, vale a dire l'infezione sperimentale nell'animale.

La forza della formulazione di Koch, rispetto alle precedenti analoghe enunciazioni di Henle, e soprattutto di Klebs, stava nel suo successo sperimentale. Si trattava di regole che avevano funzionato, dimostrando una enorme *capacità esplicativa*, come apparve evidente proprio nella condizione che consacrò internazionalmente la fama di Koch: la tubercolosi. La notevole variabilità dell'espressione clinica, nonché la dibattuta natura contagiosa della tisi polmonare spesso considerata non contagiosa (nonostante i successi degli esperimenti di trasmissione sperimentale), trovò allora un principio unificante da cui derivare una teoria causale unitaria della tubercolosi. L'interpretazione eziologica si rivelò la diagnosi ultima, definitiva, della malattia, molto più precisa di quella ottenibile su base morfologica, che permetteva di *include*re in una singola entità nosografica, condizioni spesso considerate diverse, come la scrofolo, la tisi polmonare, il tumore bianco del gomito e del ginocchio³⁴. Ma era fondamentale anche per *escludere* altre patologie: spesso i criteri anatomico-patologici non permettevano infatti di distinguere fra i tubercoli prodotti dalle lesioni bacillari e quelli di altra natura, come lo stesso Koch sottolineò nel suo lavoro del 1884 sull'eziologia della tubercolosi. In maniera analoga la diagnosi eziologica manifestò immediatamente la sua capacità ordinatrice anche rispetto al riconoscimento su base clinica delle malattie, permettendo di includere o escludere, a seconda dei casi, tutte quelle condizioni di "confine", di difficile valutazione. Così, ad esempio, la difterite poté definirsi, per mezzo della batteriologia, sulla base dell'isolamento del *Corynebacterium diphtheriae* che permise la differenziazione di questa malattia rispetto a tutte le altre condizioni anginose croupali, agli essudati faringei da streptococchi e così via.

La definizione eziologica di una malattia infettiva diventava allora preferibile a qualsiasi altra, perché maggiormente specifica: più di quella lesionale su base anatomico-patologica e, naturalmente, più ancora di quella su base puramente clinica.

In tal modo il potere esplicativo dei "postulati di Koch", che costituirono nel loro campo di applicazione la via più rigorosa

per giungere alla diagnosi causale, si esprime come strumento essenziale attraverso cui le istanze della ricerca e della diagnosi microbiologica si tradussero sul piano tecnico e operativo creando un ponte fra la medicina di laboratorio e la clinica delle malattie infettive.

I postulati di Koch come dogma.

I "postulati di Koch" rappresentarono il punto di approdo di una tradizione di ricerca che prendeva le mosse, nella prima metà dell'Ottocento, dagli studi di Bassi e Henle.

Essi costituirono tuttavia, anche l'inizio di un dogma destinato a condizionare la microbiologia medica nei suoi sviluppi futuri. Contro quanto sostenne lo stesso Koch, che denunciò presto i limiti di una troppo rigida applicazione di queste regole, esse diventarono presto una specie di *Moloch* a cui sacrificare ogni sforzo sperimentale nel campo delle malattie infettive. Tuttavia, come la storia della medicina e della biologia ha dimostrato molte volte, nelle scienze della vita non esistono dogmi assoluti e immutabili, ma ogni regola ha il suo campo di applicazione e il suo contesto operativo. Principi metodologici utili, possono così diventare controproducenti, e addirittura ritardare la comprensione di nuovi fenomeni, quando vengano utilizzati in maniera impropria ed estremistica, come sostenne il virologo Thomas Rivers nel 1936 in una denuncia del dogmatismo batteriologico, davanti alla Società dei Batteriologi Americani³⁵.

Una metafora che esprime bene i limiti dei "postulati di Koch", è certamente quella della rete, già utilizzata in un altro contesto dal cosmologo ed epistemologo Arthur Eddington³⁶. Applicare questi criteri è come gettare una rete in mare e pescare dei pesci; per definizione solo animali dalle dimensioni superiori alle sue maglie verranno catturati. Non per questo si potrà concludere che non esistono pesci più piccoli, abilmente sfuggiti alla pesca. Certo, se un'affezione si lascia "piegare" dai "postulati di Koch", ci troviamo sicuramente di fronte a una malattia infettiva, e la sua diagnosi è definita eziologicamente dall'agente microbico implicato. Ma se un microrganismo non soddisfa pie-

namente questi criteri operativi, può ancora costituire la causa della malattia, dimostrabile da una estensione delle prove biologiche (immunologiche, biologico-molecolari, etc.) ed epidemiologiche.

Koch stesso fu uno dei primi a segnalare significative eccezioni ai suoi postulati che tuttavia non inficiavano la diagnosi eziologica. Nel 1883-84 riuscì, ad esempio, a identificare e coltivare ripetutamente il *Vibrio colerae* ma non gli fu possibile riprodurre la malattia nell'animale sperimentale, eludendo così il terzo postulato. Koch fu anche il primo a rendersi conto che il modello eziologico monocausale era soggetto a serie limitazioni, avendo osservato soggetti sani che tuttavia potevano essere portatori di batteri patogeni, e quindi responsabili della disseminazione epidemica dell'affezione. Il microrganismo in questi casi era certamente causa necessaria della malattia, ma non sufficiente a determinarne lo sviluppo. Si apriva così l'ampio capitolo dei meccanismi di trasmissione dei parassiti, con l'analisi dei fattori ambientali in grado di influenzarne la virulenza e la patogenicità e la valutazione del ruolo degli apparati di difesa immunologica dell'organismo³⁷.

Nel corso degli anni il numero dei casi di violazione dei postulati di Koch è andato aumentando, basti pensare ai virus che per riprodursi hanno bisogno dell'apparato replicativo cellulare, e non si possono quindi far crescere in coltura pura, ma solo su terreni contenenti cellule, o ancora a protozoi come il *Plasmodium falciparum* che si sviluppa negli eritrociti. Diversi sono poi gli esempi significativi di batteri patogeni che non si riescono a coltivare su substrati artificiali (acellulari), come il *Mycobacterium leprae* e il *Treponema pallidum*³⁸ a cui bisogna aggiungere le clamidie e le rickettsie. La ricerca degli ultimi anni, soprattutto nel campo della biologia molecolare, ha poi definitivamente evidenziato alcune modalità di interazione fra patogeno e organismo colpito che implicano una violazione dei "postulati di Koch". Vi sono ad esempio dei batteri, come il *Corynebacterium diphtheriae* e l'*Escherichia coli* enterotossigenica, che richiedono la coinfezione con un batteriofago o l'acquisizione di DNA extracromosomi-

co per produrre la malattia, o ancora il caso del virus D dell'epatite, che deve utilizzare un secondo virus (il virus B dell'epatite) per riprodursi nei tessuti umani³⁹.

Nel corso degli anni sono quindi state introdotte molte revisioni ed estensioni dei "postulati di Koch" allo scopo di tener conto dei progressi della microbiologia (e in particolare della virologia), dell'immunologia, dell'epidemiologia, delle neuroscienze e della biologia molecolare⁴⁰.

Il richiamo a queste regole introdotte più di un secolo fa, è rimasto comunque forte, e anche in anni recenti noti virologi come Peter H. Duesberg ne hanno fatto, contro ogni evidenza scientifica, uno strumento dogmatico da utilizzare nelle polemiche sull'eziologia della malattia da immunodeficienza acquisita⁴¹. Addirittura si è anche cercato di impiegare i "postulati di Koch" fuori dal classico paradigma infettivologico, cercando di applicarli al ruolo causale delle tossine ambientali, del colesterolo sierico umano, delle polveri organiche e dell'autoimmunità⁴². Ma, volendo concludere con Mirko Grmek, il modello non è generalizzabile⁴³, perché le cause esterne di malattia agiscono in maniera completamente diversa a seconda che si tratti di agenti fisici e chimici, oppure di microrganismi patogeni.

A più di cento anni dalla loro formulazione i "postulati di Koch" (in qualche modo intuiti già da Bassi poco meno di due secoli fa), e i loro adattamenti e aggiornamenti, rimangono comunque vivi, vitali e ampiamente discussi, continuando a influenzare la ricerca microbiologica.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il Prof. Vanio Vannini, Direttore del Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università di Pavia, per le osservazioni e gli importanti suggerimenti su una versione preliminare del lavoro.

1. VIRCHOW R., *Ueber die Standpunkte in der wissenschaftlichen Medizin*. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medizin 1847; 1:3-19.
2. NUTTON V., *The seeds of disease: an explanation of contagion and infection from the Greeks to the Renaissance*. Medical History 1983; 27:1-34; ID., *Ancient medicine*. London, Routledge, 2004, pp.26;147; 190, *passim*.
3. Spallanzani influenzò anche il farmacista veneto Bartolomeo Bizio che nel 1823 rese nota l'esistenza di un microrganismo, la *Serratia marcescens*, responsabile della comparsa e della diffusione del colore porporino nella polenta; BIZIO B., *Lettera al chiarissimo canonico Angelo Bellani sopra il fenomeno della polenta porporina*. Biblioteca Italiana o sia Giornale di Letteratura, Scienze e Arti 1823; 30 (anno 8): 275-295.
4. Su Bassi si rimanda, tra gli altri, a MAJOR R. H., *Agostino Bassi and the parasitic theory of disease*. Bulletin of the History of Medicine 1944; 16 97-107; AINSWORTH G. C., *Agostino Bassi, 1773-1856*. Nature 1956; 177:255-257; BELLONI L. (a cura di), *Documenti Bassiani*. Milano, Industrie Grafiche Italiane Stucchi, 1956; BELLONI L., VERGNANO L., ZAMBIANCHI A., *Studi su A. Bassi*. Lodi, Arti Grafiche G. Biancardi, 1956.
5. *Opere di Agostino Bassi*, Pavia, Società Medico-Chirurgica di Pavia, 1925, p.28.
6. Ivi, p.24.
7. Ivi, p.32.
8. Ivi, p.68.
9. Ivi, p.72.
10. Ivi, p.79.
11. Ivi, p.77-78.
12. Ivi, p.19.
13. Ivi, p.501.
14. BASSI A., *Nuovi cenni intorno all'arte di fabbricare i vini, all'educazione dei filugelli e dei mori ed altri oggetti agrari*. Lodi, Orcesi, 1826.
15. Cfr. BELLONI L. (a cura di), *Documenti Bassiani*, *op.cit.* nota 4, pp.24-25.
16. Pietro Configliachi e Gaspare Brugnattelli avevano sospettato l'eziologia fungina della malattia fin dal 1825 quando, aprendo un involto contenente animali morti di calcino, notarono subito l'intenso "odore distintissimo di funghi, come molt'altre per-

- sonne convennero ad affermare. Da quel momento abbiamo concepito l'idea che il sud-detto morbo dipenda da una vegetazione fungosa che si determina sul corpo dell'animale e ne produce la morte"; CONFIGLIACHI P., BRUGNATELLI G., *Intorno ai vegetabili viventi sugli animali, e sospetto sulla natura del calcinaccio*. Giornale di fisica, chimica, storia naturale, medicina, ed arti 1825; VIII (II): 149-150.
17. *Opere di Agostino Bassi. Op. cit. nota 5, p. 294.*
 18. Ivi, p.294.
 19. Ivi, p.155.
 20. Ivi, p.156.
 21. VITTADINI C., *Risultato di alcuni esperimenti istituiti sul baco da seta e sopra altri insetti da Carlo Vittadini, M.E., allo scopo di chiarire la vera natura del calcino*. Giornale dell'I.R. Istituto Lombardo di Scienze, Lettere e Arti, 1851; 2: 305-313; IDEM, *Della natura del calcino o mal del segno*. Giornale dell'I.R. Istituto Lombardo di Scienze, Lettere e Arti, 1851; 3:447-512 e Memorie dell'I.R. Istituto Lombardo di Scienze, Lettere e Arti, 1852; 3:447-512; IDEM, *Dei mezzi di prevenire il calcino o male del segno nei bachi da seta*. Giornale dell'I.R. Istituto Lombardo di Scienze, Lettere e Arti, 1853; 4: 331-378 e Memorie dell'I.R. Istituto Lombardo di Scienze, Lettere e Arti, 1854; 4: 241-288.
 22. SCHOENLEIN J. L., *Zur Pathologie der Impetigines*. Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin 1839; 82; IDEM., *Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie*. St. Gallen, Litteratur-Comptoir, 1839.
 23. GRUBY D., *Recherches sur la nature, le siège et le développement du Porrigo decalvans ou Phytoalopécie*. C. R. de l'Académie des Sciences, 1843; 17:301-303; IDEM, *Recherches sur les cryptogames qui constituent la maladie contagieuse du cuir chevelu décrite sous le nom de Teigne tondante (Mahon), Herpes tonsurans (Cazenave)*. C. R. de l'Académie des Sciences, 1844; 18:583-585. Da ricordare anche le osservazioni isolate di Filippo Pacini e Atto Tigri che nel 1854 e nel 1863 scoprirono rispettivamente il vibrione del colera e il bacillo del tifo, e di entrambi sostennero il valore eziologico nelle relative malattie.
 24. HENLE F.G.J., *Von den Miasmen und Contagien und von den miasmatisch-contagiösen Krankheiten*. In: HENLE F.G.J., *Pathologische Untersuchungen*. Berlin, Hirschwald, 1840, pp.1-82.
 25. THÉODORIDÈS J., *Casimir Davaine (1812-1882): a precursor of Pasteur*. Medical History 1966; 10:155-165; IDEM, *Un grand médecin et biologiste, Casimir-Joseph Davaine (1812-1882)*. Analecta Medico-historica 1968; 4.
 26. MAYRHOFER K., *Zur Frage nach der Aetiologie der Puerperalprocesse*. Monatsschrift für Geburtskunde und Frauenkrankheiten, 1865; 25:112-134; cfr. CODELL CARTER K., *Ignaz Semmelweis, Carl Mayrhofer, and the rise of the germ theory*. Medical History 1985; 29:33-53.

27. KLEBS E., *Ueber die Umgestaltung der medicinischen Anschauungen in den letzten drei Jahrzehnten*. Tageblatt der 50 Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte. Munich, Straub, 1877, pp.41-55; cfr. IDEM, *Ueber Cellularpathologie und Infectionskrankheiten*. Tageblatt der 51 Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte. Cassel, Baier und Lewalter, 1879, pp.127-134.
28. NÄGELI K. W., *Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infectionskrankheiten und der Gesundheitspflege*. Munich, Oldenbourg, 1877, pp.15-23; cfr. CODELL CARTER K., *Introduction*. In *Essays of Robert Koch*. Westport (Connecticut), Greenwood Press, 1987, pp.xii-xiii; BROCK T.D., *Robert Koch. A life in medicine and bacteriology*. Madison, Science Tech Publishers, 1988, pp.72-73.
29. KOCH R., *Die Aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus anthracis*. Beiträge zur Biologie der Pflanzen 1876; 2:277-310.
30. MÖLLERS B., *Robert Koch. Persönlichkeit und Lebenswerk. 1843-1910*. Hannover, Schmorl-Von Seefeld, p.133.
31. KOCH R., *Die Aetiologie der Tuberculose*. Berliner klinische Wochenschrift 1890; 19:221-230.
32. KOCH R., *Die Aetiologie der Tuberculose*. Mitteilungen aus dem Kaiserliche Gesundheitsamte 1884; 2:1-88, part. p.3.
33. KOCH R., *Über bakteriologische Forschung*. Deutsche medizinische Wochenschrift 1890; 16:756-757.
34. Cfr. tra gli altri, GRMEK M. D., *Il concetto di malattia*. In: GRMEK M. D. (a cura di), *Storia del pensiero medico occidentale: 3 dall'età romantica alla medicina moderna*. Bari, Laterza, 1998, pp.221-253, part. p.240.
35. RIVERS T. M., *Viruses and Koch's Postulates*. Journal of Bacteriology 1937; 33: 1-12.
36. EDDINGTON A., *The philosophy of physical science*. Cambridge, Cambridge University Press, 1939.
37. Cfr. BROCK T.D., *Robert Koch. A life... op. cit. nota 24 pp.255-256*; CORBELLINI G., *Filosofia della medicina*. In: VASSALLO N. (a cura di), *Filosofie delle scienze*. Torino, Einaudi p. 224.
38. BHATTACHARYA S., VIJAYALAKSHMI N., PARIJA S. C., *Uncultivable bacteria: implications and recent trends towards identification*. Indian Journal of Medical Microbiology 2002; 20:174-177.
39. FREDRICKS D.N., RELMAN D.A., *Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates*. Clinical Microbiology Reviews 1996; 9:18-33.
40. Cfr. RIVERS T. M., *Viruses... op. cit. nota 35*; HILL A. B., *The environment and disease: association or causation?* Proceedings of the Royal Society of Medicine 1965;

- 58:295-300; JOHNSTON R. T., GIBBS C. J. *Koch's postulates and slow infections of the nervous system*. Archives of Neurology 1974; 30:36-38; EVANS A. S., *Limitation of Koch's postulates*. Lancet 1977; ii: 1277-1278; ID., *Causation and disease: a chronological journey*. New York, Plenum, 1993; HACKNEY J.D., LINN W.S., *Koch's postulates updated: a potentially useful application to laboratory research and policy analysis in environmental toxicology*. American Reviews of Respiratory Disease 1979; 119:849-852; FALKOW S., *Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity*. Reviews in Infection Diseases 1988; 10: S274-S276; HALL P. A., LEMOINE N. R., *Koch's postulates revisited*. Journal of Pathology 1991; 164:283-284; LYNCH R. M., HENIFIN M. S. *Causation in occupational disease: balancing epidemiology, law, and manufacturer*. Risk 1998; 9:259-270.
41. DUESBERG P.H., *Inventing the AIDS virus*. Washington, Regnery, 1996.
42. HACKNEY J.D., LINN W.S., *Koch's postulates updated: a potentially op.cit.* nota 40; HALL P. A., LEMOINE N. R., *Koch's postulates revisited....op. cit.* nota 40; BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L., *Koch's postulates for cholesterol*. Cell 1992; 71:187-188; DONHAM K. J., THORNE P. S., *Agents in organic dust: criteria for a causal relationship*. American Journal of Industrial medicine 1994; 25:33-39; cfr. FREDRICKS D.N., RELMAN D.A., *Sequence-based.... op. cit.* nota 39, p.22.
43. GRMEK M. D., *Il concetto di malattia. op. cit.* nota 34, p.241.

Correspondence should be addressed to:

Paolo Mazzarello, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Museo per la Storia dell'Università di Pavia, Strada Nuova 65 - 27100 Pavia, Italia
e-mail: paolo.mazzarello@unipv.it

Articoli/Articles

“MEDICUS EDUCANDUS”: CONSIDERAZIONI SULLA
NOVA INSTITUTIONUM MEDICARUM IDEA (1712) DI G.B.
MORGAGNI

GIORGIO ZANCHIN, MONICA PANETTO
Sezione di Storia della Medicina, Dipartimento di Neuroscienze
Università di Padova, I

SUMMARY

“MEDICUS EDUCANDUS”: CONSIDERATIONS
ON THE NOVA INSTITUTIONUM MEDICARUM IDEA (1712)
BY G.B. MORGAGNI

On March 17, 1712, Giovanni Battista Morgagni (1682 – 1771) inaugurated the course of medical theory entrusted to him with his inaugural lecture “Nova institutionum medicarum idea”, given to the press in the same year in Padua. In it, the author presented the educational project for the “medicus perfectissimus”.

In his proposal, the curriculum had to include studies on religious and human law, logic and rhetoric, mathematics, philosophy, chemistry, botany, pharmacy and therapy, in addition to an in-depth study of morphology also in its pathological aspects. Morgagni's educational method proposed adherence to empirical data, encouragement to search for the truth through observations and experiments.

Against the Paduan university cultural setting, which saw its Renaissance lustre and prestige diminished, Morgagni's inaugural lecture seems to be a proposal that embodies the expectations also felt by other intellectuals of the period, such as Scipione Maffei in his university study reform project.

*Un programma didattico per la formazione del medico
Con decreto dell'8 ottobre 1711 il Senato Veneto nominava*

Key words: Morgagni - Nova idea – Education