

Articoli/Articles

ADELCHI NEGRI E LA DIAGNOSI DELLA RABBIA

MARIA CARLA GARBARINO
Museo per la Storia dell'Università di Pavia, I

SUMMARY

ADELCHI NEGRI AND THE DIAGNOSIS OF RABIES

Rabies is a very ancient disease, transmitted to humans by animals. Through the centuries rabies always aroused fear in the popular imagination and a great interest in the field of medical studies. The description of the terrible symptoms of disease and the research of various criteria in the assessment of the infection in animals has given rise to a rich literature. At the beginning of the twentieth century in the general pathology laboratory of the University of Pavia directed by Camillo Golgi, Adelchi Negri, a young researcher, observed peculiar formations inside nerve cells in the brain of infected animals. These 'corpuscles' soon began to be called Negri bodies. The search for the Negri bodies spread as a diagnostic method in all institutions of research about rabies. The article also outlines a brief biographical sketch of this brilliant and unfortunate scientist.

La rabbia, conosciuta anche come idrofobia, una forma letale di encefalite virale, è oggi poco presente in Europa ma l'Organizzazione mondiale della sanità stima che la malattia sia ancora causa della morte, ogni anno, di decine di migliaia di persone, in grande percentuale bambini al di sotto dei quindici anni. Il 95% dei casi nell'uomo è dovuto al morso di un cane rabbioso e si verifica soprattutto in aree rurali svantaggiate di Africa e Asia, dove la conoscenza della malattia, la vaccinazione preventiva degli animali e il trattamento dopo il

Key words: Rabies - Hydrophobia - Negri bodies - Pavia University

morso sono limitati o addirittura assenti. Proprio sul finire del 2015 è stato istituito, in seno all'OMS, un gruppo di lavoro che vede la partecipazione di OIE (*World Organization for Animal Health*), FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) e GARC (*Global Alliance for Rabies Control*), per elaborare strategie che attraverso il diffondersi di vaccinazione, conoscenza e prevenzione possano portare all'eliminazione della malattia entro quindici anni¹. Se questo accadrà sarà il capitolo conclusivo di una lotta durata migliaia di anni, contro un'affezione terribile e misteriosa, descritta sin dall'antichità nell'uomo e negli animali che si pensava potessero comunicare, in particolari condizioni, con il morso, un 'veleno' letale, capace di provocare anche negli esseri umani la stessa aggressiva follia e le stesse atroci sofferenze. Attraverso i secoli un'ampia letteratura ha tramandato la descrizione di sintomi, mezzi di prevenzione e tentativi di cura offerti da medici, ciarlatani, credenze popolari e pratiche religiose, intrecciando il destino di uomini e animali. Grande importanza rivestì sempre la possibilità di riconoscere precocemente la malattia in lupi, volpi e cani che potevano attaccare animali domestici e uomini per poi fuggire o essere uccisi prima che tutti i sintomi fossero esplosi nella loro violenza. Minuziose descrizioni miravano a consentire un riconoscimento dell'idrofobia fin dai primi stadi, ma si tentarono anche diversi metodi per poter diagnosticare l'affezione *post mortem* e affidarsi a qualche certezza nel periodo lungo e variabile di angosciosa attesa che seguiva al morso di un sospetto animale rabido.

Anche dopo la svolta decisiva impressa dalle ricerche di Louis Pasteur, che nel 1885 presentò il vaccino da lui messo a punto e sperimentato con successo nell'estate di quello stesso anno, la precocità della diagnosi negli animali sospetti fu sempre fondamentale.

Grande interesse suscitò quindi l'osservazione della presenza di particolari formazioni nel cervello di animali malati effettuata nel 1903 nell'Istituto di patologia generale di Pavia da un giovane allievo di

Camillo Golgi, Adelchi Negri che dedicò alla ricerca legata alla lotta alle malattie infettive gran parte della sua breve vita.

La malattia

Il più antico riferimento alla malattia compare in un codice sumero². Sintomi e norme profilattiche sono presenti negli antichi scritti cinesi, indiani, ebraici, arabi e del mondo greco-romano³. La descrizione del comportamento degli animali malati, dei metodi per sfuggire al contagio o per tentare una cura tramandati dalla medicina romana, da Pedacio Dioscoride a Plinio il vecchio, Galeno e Aulo Cornelio Celso, passarono al Medioevo e poi all'età moderna insieme a un'idea centrale e persistente, quella della necessità di 'estirpare' dal corpo di coloro che erano stati morsi da animali malati una sorta di 'veleno' che lentamente e inesorabilmente si sarebbe propagato.

La medicina bizantina del V-VI sec. d.C. attestava con Ezio d'Amida e Paolo d'Egina un metodo per diagnosticare la rabbia di un animale ponendo per un giorno una poltiglia di noci tritate sulla ferita provocata dal suo morso. Lo strano impacco doveva poi essere dato in pasto ad alcuni polli, la cui morte avrebbe provato l'effettiva presenza della malattia. La devozione popolare si rivolgeva poi a S. Uberto, patrono dei cacciatori, al quale si riconosceva la prerogativa di proteggere dall'idrofobia cani ed esseri umani. Nei luoghi in cui erano custodite le reliquie del Santo, nelle Ardenne, si praticava sulla fronte di chi fosse stato attaccato da un animale rabbioso un'incisione a forma di croce, nella quale si inserivano poi alcuni fili appartenuti alla stola di Uberto. In alternativa si poteva usare una chiave - donata, secondo la leggenda, all'Apostolo delle Ardenne da S. Pietro - per praticare una cauterizzazione⁴.

Attraverso i secoli una vasta letteratura tramanda le descrizioni più spaventose dei terribili sintomi che compaiono dopo un'incubazione lunga e variabile:

il malato non può né stare né riposare, - scriveva Girolamo Fracastoro intorno alla metà del 1500 - ma come un furente si agita qua e là, si lacera il corpo con le mani. Ha una sete immensa, ma ciò che è più grave incomodo è che il malato ha così paura dell'acqua e di tutti i liquidi che preferisce piuttosto morire che bere od essere condotto all'acqua. Mordono qualche volta gli altri, la bava alla bocca, gli occhi torbidi e infine, estenuati, muoiono miseramente⁵.

Questi racconti, che si ripetevano con qualche variante in tutti gli autori, erano spesso accompagnati dall'esposizione altrettanto terribile del comportamento degli animali malati, soprattutto cani, lupi e volpi, considerati generalmente i vettori dell'affezione. Il tratto comportamentale più caratteristico che veniva riportato era, in particolare, la repulsione rispetto all'acqua (da cui il termine idrofobia) determinata da spasimi dolorosi al tentativo di bere o anche alla sola vista di un liquido. Le cure proposte erano varie, legate ai precetti dominanti nella patologia umorale che spiegava anche l'insorgere 'spontaneo' della rabbia in alcuni animali, ipotesi che venne ritenuta possibile abbastanza a lungo. In genere si proponevano interventi tempestivi sulle persone morsicate, con lavaggi, scarificazioni, applicazione di caustici e cauteri, talvolta somministrazione di purganti ed emetici. La profondità di queste azioni cruente, che si sperava avrebbero impedito l'insorgere della malattia, confortava forse il paziente durante l'angosciosa attesa che poteva drammaticamente concludersi con la comparsa dei primi sintomi. In questo caso, anche se la letteratura medica proponeva alcune terapie⁶, la sapienza popolare escludeva quasi del tutto la possibilità di una guarigione e non era infrequente che i malati fossero abbandonati al loro destino o uccisi⁷.

Talvolta attribuire con certezza alla rabbia il comportamento di un animale non era possibile ma, qualora questo fosse stato ucciso, si tentava un esame della carcassa per determinare se nello stomaco si trovassero sostanze particolari, come sassi, paglia o frammenti di legno che potevano attestare che la bestia aveva morso qualsiasi cosa

si trovasse alla sua portata, un comportamento che sembrava avvalorare l'ipotesi che la sua aggressività fosse dovuta alla malattia.

Nel 1761 Giambattista Morgagni, nella lettera VIII del libro primo del suo *De Sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, dedicata a 'mania, melanconia e idrofobia'⁸ confessava che il numero di autopsie delle quali aveva notizia era troppo esiguo, e non consentiva di rintracciare nell'uomo segni caratteristici della malattia. Tuttavia era possibile ipotizzare come "*la congettura la più verisimile*" che la sua sede si trovasse nei nervi e nel cervello, dal fatto che, pur nella estrema variabilità dei sintomi descritti, le convulsioni sembravano ricorrere costantemente⁹. Questa teoria era, d'altra parte, condivisa dai "*medici più stimati*" dell'epoca¹⁰.

Nonostante il gran numero di scritti, non molto altro si aggiungeva alle conoscenze scientifiche sulla malattia. Ancora negli anni Ottanta del Settecento Anton von Störk, protomedico della casa d'Austria, e allievo del celebre Gerard van Swieten, ripeteva nel suo trattato sulla "*più terribile malattia, a cui sia soggetta l'umanità*", le tradizionali teorie riguardo a un veleno presente nella saliva degli animali infetti, nei quali, a suo parere, l'affezione insorgeva anche spontaneamente, in condizioni ambientali e climatiche particolari, per una scarsa alimentazione, per il consumo di cibo o acqua putrescente o per altre singolari situazioni¹¹. Il pericolo, sottolineava, era rappresentato, a causa della familiarità con l'uomo, soprattutto dai cani, nei quali era indispensabile saper riconoscere i primi sintomi, onde prendere tutte le misure necessarie. I segni del primo manifestarsi della malattia nel cane erano accuratamente descritti: inappetenza, incapacità di bere, comportamento insolitamente ombroso cui faceva seguito una ingiustificata aggressività. Fino alla morte, che solitamente sopraggiungeva con schiuma alla bocca e convulsioni, gli animali non cessavano poi di attaccare chiunque trovassero sulla loro strada, in una corsa folle. Questa fase 'furiosa' non si manifestava, però, in tutti i casi. La rabbia poteva avere un andamento più subdolo che induceva la be-

stia a cercare un nascondiglio in cui rifugiarsi per morire. Si doveva prestare quindi molta attenzione per non rischiare di soccombere a una malattia che conduceva “*gl’ infelici di grado in grado al supremo della miseria umana*”¹².

Tuttavia von Störk assicurava che alcuni metodi di cura avevano una buona efficacia e che la guarigione non era impossibile.

Di fronte alle terapie descritte nella vasta letteratura sull’argomento mostrava invece totale sfiducia Johann Peter Frank. Nel suo *Sistema completo di polizia medica* egli ammetteva che “*non v’ha malattia, in cui più da vicino conosciamo, quanto poco prestino questi applauditissimi specifici*”¹³. Frank sottolineava anche come gli stessi sintomi descritti in letteratura derivassero spesso da dicerie popolari o si manifestassero in alcuni pazienti per la suggestione suscitata nell’immaginario comune da questi racconti. L’impotenza di fronte alla rabbia aveva causato due grandi mali, proseguiva Frank. Il primo consisteva nel fatto “*che i medici [...] si diedero intieramente al partito delle donnicciole, e lasciarono che s’adoperassero tutte quelle sostanze, da cui taluno dicesse d’aver osservati altre volte de’ buoni effetti*”¹⁴, il secondo nell’abbandonare al loro destino gli infelici che avevano contratto la malattia. Il timore aveva favorito il propagarsi di ‘favole’ e aveva fatto perdere lucidità nelle osservazioni. Dopo aver descritto accuratamente i sintomi nell’uomo e nei cani e aver dato alcune norme per la gestione degli animali sospetti, Frank dichiarava che tutto ciò che si poteva dire era che la saliva di un animale idrofobo causava l’idrofobia concludendo sconsolatamente: “*non ne sappiamo di più, né giungeremo mai a saperne di più*”¹⁵.

Scettico era anche circa i presunti sistemi diagnostici: oltre al già citato metodo dell’impiastro di noci si usava, in seguito all’uccisione dell’animale sospetto, un pezzo di carne o di pane che si sfregava con ogni cautela sui suoi denti, in modo da impregnarlo di bava. Il boccone veniva poi dato in pasto ad alcuni cani che avrebbero dovuto manifestare repulsione se la bestia fosse stata effettivamente

idrofoba. Altri proponevano di utilizzare la bava dell'animale per innestarla in cani che venivano poi isolati in attesa dell'eventuale comparsa dei sintomi, ma questo sistema richiedeva tempi così lunghi da diventare quasi inutile¹⁶.

Il miglior medico del popolo, pensava Frank, avrebbe potuto essere invece il governo, attuando buoni provvedimenti profilattici, dall'uccisione dei lupi a un serrato controllo non solo sui cani randagi ma anche su quelli utilizzati per la caccia o la custodia degli armenti.

Anche Giovanni Battista Monteggia, nelle sue *Istituzioni chirurgiche*, non si mostrava troppo fiducioso nell'efficacia delle terapie e nella possibilità di ottenere nuovi lumi dalle indagini anatomicopatologiche. Proponeva invece con forza i consueti cruenti metodi preservativi che dovevano essere messi in atto velocemente e senza esitazione. Questi interventi locali, atti ad impedire "l'assorbimento del veleno, o la propagazione de' suoi effetti sull'universale"¹⁷, erano simili a quelli consigliati in seguito al morso di una vipera. Era proprio "l'assoluta mortalità" della malattia che doveva spingere ad operare in maniera ardita (a tal scopo John Hunter¹⁸ aveva suggerito di ricorrere anche ad amputazioni), per impedire al veleno di entrare a contatto con le parti vive:

[...] ancor meno [...] dobbiamo fidarci alle semplici scarificazioni, ma cauterizzare la parte coll'uso del fuoco, o de' caustici, a segno di fare un'escara oltrepassante la profondità della morsicatura. [...] quindi [...] si mantiene aperta la ferita e suppurante fino oltre i 40 giorni, spargendovi sopra di tanto in tanto la polvere dei cantaridi. [...]

Non si dee lasciar di cercare la più piccola offesa per cauterizzarla. [...] sebbene non si possa dissimulare, che altri sieno incappati nella malattia, malgrado l'impiego dei medesimi mezzi¹⁹.

Si racconta che lo stesso Louis Pasteur avesse assistito, da bambino, nell'ottobre 1831, alla cauterizzazione di una ferita provocata dal morso di un lupo idrofobo e che quella scena raccapricciante avesse lasciato in lui un'impressione indelebile²⁰. Nella seconda metà del

secolo le ricerche dello scienziato francese avrebbero impresso una svolta decisiva nel trattamento della malattia.

In seguito a studi condotti a partire dagli anni Ottanta²¹, Pasteur stabilì che lo sconosciuto agente patogeno dell'affezione era localizzabile nel tessuto nervoso e intuì che l'inoculazione di questo tessuto, trattato per attenuarne la virulenza, poteva impedire l'insorgenza della rabbia. Nel luglio 1885 il metodo di profilassi venne impiegato su un bambino di 9 anni, Joseph Meister. Il bimbo aveva ricevuto numerosi morsi da un cane quasi sicuramente idrofobo e sembrava conseguentemente votato a morte certa. Nel corso di dieci giorni Joseph fu sottoposto a tredici iniezioni addominali, per inoculargli porzioni, progressivamente sempre più virulente, di midollo di coniglio. Nell'ottobre dello stesso anno Pasteur poteva descrivere questo caso (e un caso analogo trattato da pochi giorni) all'Accademia delle Scienze e, il giorno successivo, all'Accademia di Medicina di Parigi, ottenendo un plauso generale.

Allo scienziato francese si rivolse un grandissimo numero persone da ogni parte d'Europa, tanto che Pasteur fu costretto a rifiutare di sottoporre al trattamento, che presentava una certa percentuale di rischio, coloro che non avessero una buona certezza di essere stati effettivamente morsi da un animale malato.

Il terrore suscitato dalla rabbia faceva parte dell'immaginario collettivo, per le modalità stesse di trasmissione, per l'angoscia suscitata dal periodo di incubazione lungo e variabile, dall'esito sempre fatale e dai sintomi - le convulsioni, gli spasimi, la follia - delle ultime fasi della malattia. Il concretizzarsi di una speranza di cura ebbe, perciò, un'enorme risonanza, benché sussistessero critiche circa l'efficacia e la potenziale pericolosità del metodo²².

Ricerche sulla rabbia furono portate avanti da diversi studiosi: nel 1887 grazie a Alfonso Di Vestea e Giuseppe Zagari venne dimostrato che l'agente patogeno raggiungeva il sistema nervoso centrale attraverso i nervi periferici²³, ma lo studio sulla rabbia continuava

ad essere una sfida, dal momento che l'agente eziologico era ancora sconosciuto. Proprio al tentativo di identificare il microrganismo responsabile della malattia si rivolsero le ricerche di Adelchi Negri.

L'arrivo a Pavia. L'Istituto di patologia generale

Adelchi Negri era nato il 16 luglio 1876²⁴, a Perugia, dove il padre Raffaele, di origine napoletana, lavorava come direttore delle scuole magistrali. La famiglia si era spostata spesso, seguendo Raffaele nei trasferimenti imposti dalla carriera: Arezzo, Fano, Vercelli, Massa, Catanzaro, Napoli. Adelchi aveva imparato a sentire le proprie radici nel paese del bresciano, Coccaglio, dove la famiglia trascorreva le vacanze nella villetta di proprietà della madre, Emilia Almici.

Terminate brillantemente le scuole secondarie, Adelchi si trasferì con la madre a Pavia per iscriversi alla facoltà di medicina. Dopo il pensionamento anche il padre li avrebbe raggiunti.

Negri cominciò a frequentare sin da studente il laboratorio di patologia generale, diretto da Camillo Golgi, uno scienziato di fama internazionale che sarebbe stato insignito, nel 1906, del premio Nobel per la medicina per l'invenzione di una tecnica istologica, la *reazione nera* o *reazione cromosargica*, resa nota nel 1873, grazie alla quale Golgi aveva potuto osservare e descrivere la struttura del sistema nervoso centrale. Era una figura carismatica e potente, rettore dell'Università, senatore



Fig. 1. Adelchi Negri negli anni da studente all'Università di Pavia

del regno, primario *ad honorem* dell'ospedale S. Matteo, membro di importanti accademie e istituti scientifici e dotato di una notevole influenza nell'assegnazione delle cattedre universitarie. Il suo laboratorio offriva grandi opportunità di formazione e di carriera,²⁵ fornendo la possibilità di acquisire un metodo scientifico rigoroso con la partecipazione ad attività di ricerca all'avanguardia.

L'Istituto di patologia generale, erede del piccolo Gabinetto di patologia sperimentale fondato nel 1862 da Paolo Mantegazza, si trovava inizialmente nel palazzo dell'Orto Botanico, in spazi inadeguati all'afflusso di studenti e ricercatori, provenienti anche dall'estero, desiderosi di lavorare nel celebre laboratorio. L'istituto venne perciò trasferito all'inizio del 1894 a Palazzo Botta, una residenza nobiliare un tempo appartenuta alla famiglia Botta-Adorno, acquistata dall'Università per collocarvi alcuni istituti della facoltà di medicina²⁶.

Gli studenti ammessi a lavorare come allievi interni venivano attentamente selezionati da Golgi che continuava poi a controllare i loro risultati. Era un maestro taciturno, severo e attento che suscitava *“un panico speciale, malgrado la sua affabilità e la sua cortesia”*²⁷. C'era grande coesione tra coloro che frequentavano l'Istituto, e condividevano l'orgoglio di appartenenza a quella 'scuola'²⁸. Dopo un iniziale apprendistato nelle tecniche microscopiche e istologiche più comuni, gli studenti più brillanti erano incoraggiati a cimentarsi in ricerche originali e riuscivano presto a pubblicare qualche lavoro. Il laboratorio forniva la possibilità di utilizzare alcuni strumenti ma una parte del materiale (paraffina, alcool, coloranti ecc.) era a carico degli allievi stessi che dovevano dimostrare impegno e forti motivazioni. Si lavorava con grandi difficoltà tecniche, e con metodi *“dei quali il carattere più spiccato era l'incertezza e la capricciosità dei risultati, e senza l'aiuto di alcuna regola all'infuori di quella del tentare e ritentare con inesauribile pazienza”*²⁹.

Gli animali che dovevano servire per gli esperimenti erano procurati da vari personaggi che guadagnavano in cambio qualche piccola

somma: un accalappiatore clandestino di cani randagi, un vecchio allampanato che in primavera provvedeva l'istituto di “*rane, rospi, salamandre, bisce e vipere*”, una guardia del macello pubblico che procurava “*embrioni e feti di bue, di cavallo, di porco o di altri mammiferi*”. Altri portavano uccelli, pipistrelli e insetti di varie specie³⁰. Accanto agli allievi anziani, fra i quali Antonio Carini, Angelo Maj e Antonio Pensa³¹, nuovi studenti cominciarono l'internato nei nuovi locali: Adelchi Negri, Carlo Moreschi, Guido Sala e Alfonso Zoja. Quando Emilio Veratti, nel 1896, conseguì la laurea a Bologna, rientrò come assistente di istologia nell'Istituto di Golgi, col quale aveva compiuto il tirocinio da studente, trovò un giovane iscritto al terzo anno di medicina, che frequentava assiduamente il laboratorio e mostrava un appassionato interesse per le ricerche istologiche,

*un bel giovane biondo, dal viso aperto e sorridente, pieno di vita e di energia, instancabile nel lavoro [...] mite, temperato e riservato, che dava un'impressione di maturità maggiore di quanto non comportasse la giovane età, con un altissimo sentimento del dovere nell'attendere alle sue incombenze [...] pronto ad interrompere le sue ricerche per assolvere a qualunque impegno avesse assunto, salvo poi riprendere quelle stesse ricerche durante la sera o la notte*³².

Le ricerche di Golgi orientavano fortemente gli studi di molti dei collaboratori dell'Istituto, ai quali venivano assegnati temi di ricerca legati alle applicazioni della reazione nera, alla struttura del sistema nervoso e a quella dell'apparato reticolare interno (una delle componenti essenziali della cellula che Golgi aveva individuato nel 1897-98 e che avrebbe poi preso il nome di *apparato di Golgi*), o alla nascente microbiologia (in particolare in relazione agli studi di Golgi sulla malaria). In ognuno di questi settori vi furono contributi originali degli allievi di Golgi, che sentivano l'influenza della sua personalità scientifica e del suo atteggiamento metodologico ed epistemologico³³.

Le prime ricerche, la carriera accademica

Le prime ricerche di Negri ebbero per oggetto problemi di ematologia, affrontati anche nella dissertazione scritta per la laurea, conseguita con il massimo dei voti e la lode nel 1900. Negri rimase poi nel laboratorio di Golgi divenendo ufficialmente assistente straordinario di patologia generale nel 1901. Si dedicò in seguito a ricerche volte all'identificazione dell'apparato di Golgi al di fuori del tessuto nervoso e, in particolare, in cellule ghiandolari.

Fin dall'anno della laurea fu diagnosticata al giovane ricercatore la tubercolosi. Veratti ricordava *“con precisione il momento, il luogo e le circostanze”* in cui il ventiquattrenne collaboratore gli aveva mostrato *“un piccolo nodo duro nella guaina dell'estensore del pollice destro”*. Furono consultati vari specialisti, tra i quali il chirurgo Edoardo Bassini, che per Negri aveva molta stima e un affetto paterno, e vennero tentati diversi metodi di cura con risultati che inizialmente sembrarono promettenti³⁴ ma la malattia lo avrebbe portato alla morte dopo una lunga lotta, a solo 35 anni.

A partire dal novembre del 1905, Negri, che aveva ottenuto in quell'anno la libera docenza in patologia generale, cominciò a tenere un corso libero di microbiologia. La disciplina, a partire dai primi lavori di Pasteur e di Koch aveva visto importantissime scoperte e ne prometteva molte altre. Sempre più veniva riconosciuta l'importanza dei microorganismi *“quali agenti e produttori di malattie”*³⁵. Erano stati identificati i microorganismi che causavano molte terribili affezioni e proprio a Pavia Golgi aveva chiarito i cicli di sviluppo del protozoo causa della malaria. Le scoperte avevano portato alla messa a punto di norme profilattiche e reso concreta la possibilità di *“difendere la società e l'individuo”* attraverso *“metodi diagnostici sicuri”* e *“sussidi terapeutici”*, di permettere *“al chirurgo gli atti operativi più ardimentosi”* aprendo *“all'igiene nuovi orizzonti dandole base scientifica nelle sue applicazioni pratiche di fognature, condutture d'acqua, abitazioni, sepolture”*³⁶.

Quando, nel 1909, all'Università di Pavia fu istituito un corso ufficiale di microbiologia, l'incarico di insegnamento venne affidato a Negri.

I lavori sulla rabbia

Nel 1902 il giovane ricercatore venne indirizzato dallo stesso Golgi allo studio della rabbia e, in particolare, alla ricerca di eventuali alterazioni neuropatologiche tipiche dell'infezione³⁷, la cui eziologia era all'epoca un problema di difficile risoluzione. Negri cominciò a lavorare su conigli infettati con il virus fisso (ottenuto da passaggi ripetuti su animale sperimentale) esaminando sezioni di encefalo colorate con il metodo di Gustav Mann per passare poi a lavorare sul cane, l'animale più soggetto alla rabbia, e utilizzando il virus di strada, cioè il cervello di cani morti di rabbia in seguito al morso di altri cani rabbiosi. Dopo aver ripetuto lo studio su un notevole numero di esemplari, Negri ritenne di aver identificato delle alterazioni patomorfologiche dell'affezione³⁸ e comunicò i suoi risultati alla Società Medico-Chirurgica di Pavia (27 marzo 1903)³⁹.

Nel luglio dello stesso anno, in una nuova comunicazione, il giovane ricercatore dettò le norme tecniche per la ricerca dei corpi a scopo diagnostico⁴⁰.

Una studentessa dell'Istituto, Lina Luzzani, collaborò assiduamente alle ricerche di Negri e pubblicò in proposito alcuni lavori. I due si sposarono nel 1906⁴¹.

Probabilmente influenzato dalle ricerche che Golgi aveva condotto sulla malaria, Negri ipotizzò che l'agente eziologico della rabbia fosse un protozoo⁴², dotato di un suo peculiare ciclo evolutivo e, a partire dal 1905 rivolse le sue ricerche al tentativo di dimostrare che le forme dei corpi endocellulari diverse per grandezza e struttura rappresentassero fasi differenti di sviluppo del protozoo. Ancora nell'ultimo anno di vita, ormai consumato dalla malattia, pianificò una intensissima attività di ricerca, proprio allo scopo di dimostrare la natura parassitaria dell'agente eziologico della rabbia. Si trattava

di esaminare migliaia di sezioni di cervello di conigli infettati con il virus di strada e Veratti ricordava il senso di ammirazione e di pietà col quale lo vedeva passare intere giornate in quel lavoro estenuante, sforzandosi di supplire con la volontà al declino della forza fisica⁴³. L'opinione di Negri si rivelò in seguito errata. Negli stessi anni Alfonso Di Vestea a Napoli e Paul Remlinger e Riffat Bey a Costantinopoli dimostrarono che l'agente eziologico della rabbia era un virus filtrabile. Solo l'avvento della microscopia elettronica consentì di vedere direttamente il virus all'interno delle cellule nervose. Nel 1962 N. Sokolov e K. Vanag dimostrarono la natura dei corpi di Negri, costituiti da frammenti virali, e fornirono per la prima volta l'immagine caratteristica del virus della rabbia 'a pallottola di fucile'.

Le sue osservazioni, tuttavia, furono preziose per la diagnosi della malattia negli animali sospetti⁴⁴, che poteva essere effettuata in poche ore, mentre col metodo biologico precedentemente in uso occorreva un periodo di due/quattro settimane⁴⁵. Il trattamento profilattico dei morsi poteva così essere eseguito tempestivamente, in presenza di risultati positivi. La velocità della diagnosi era di estrema importanza poiché nei casi di morsi al volto o di morsi estesi nei bambini il lasso di tempo utile si aggirava intorno alle 24-48 ore (per la minor distanza che il virus doveva percorrere lungo i nervi periferici prima di giungere al sistema nervoso centrale). In tutti i casi sospetti, quindi, si era costretti a cominciare la cura, salvo sospenderla dopo i risultati del metodo biologico. L'importanza della velocità del responso nei casi positivi e della possibilità di effettuare gli esami anche nei casi di cattiva conservazione dei tessuti poteva ben essere apprezzato da chi "*per sé o per qualche persona cara*" avesse provato "*il tormento dello stato di ansia che segue alla morsicatura di un animale sospetto di rabbia*"⁴⁶. Per questa ragione il metodo di Negri si diffuse in tutti gli istituti antirabbici del mondo⁴⁷. Nel 1913 Lina Luzzani raccolse i risultati dell'applicazione del metodo, che presentava un margine di errore del 4% per i reperti nega-



Fig. 2 Foto di gruppo di studenti e allievi interni del laboratorio di Patologia generale nel 1897. In piedi, secondo da sinistra Adelchi Negri

tivi⁴⁸. Questo margine di errore, già noto negli anni precedenti, fu uno dei motivi della mancata assegnazione dell'XI premio Riberi (per il quinquennio 1902-1908), un prestigioso riconoscimento internazionale, accompagnato dalla somma di 20.000 lire, assegnato dall'Accademia di Medicina di Torino a lavori scientifici che avessero segnato un importante progresso nel ramo delle discipline mediche, in ricordo il chirurgo torinese Alessandro Riberi che nel 1847 aveva introdotto, primo in Italia, l'anestesia con etere. Benché Negri avesse fatto un'utile scoperta portando nuova luce "*nell'oscuro ed arduo problema della rabbia*", si doveva prendere atto del fatto che erano noti alcuni casi in cui, sebbene la ricerca dei corpi di Negri fosse stata negativa, si era verificato poi l'insorgere della malattia; in secondo luogo non era stata ancora stabilita la natura protozoa-

ria del corpicciolo. Per lo stesso motivo, nel 1913, nel concorso per l'edizione successiva del premio, a Negri era stato preferito Luigi Pagliani, autore di un trattato di igiene. La notizia era stata accolta con amarezza e qualche polemica dai membri della 'scuola di Golgi' che avrebbero desiderato per Negri, deceduto nel febbraio 1912, quest'ultimo riconoscimento *post mortem*⁴⁹.

La lotta alle malattie infettive

Una parte rilevante degli studi di Negri si orientò verso argomenti che potessero avere un'applicazione pratica e di utilità sociale. In particolare prestò la sua opera in ricerche e attività rivolte alla lotta al colera, alla malaria e al vaiolo.

Nel periodo post unitario da più parti si era denunciato il fatto che l'Italia fosse un paese malato, affetto da tisi, scrofola, rachitide e pellagra⁵⁰. Il colera, dal 1865 al 1867, aveva ucciso non meno di 150.000 persone. Il vaiolo colpiva ancora, la malaria costituiva una vera piaga per un paese in cui la mortalità infantile era ancora altissima. Tuttavia, anche grazie alla riforma sanitaria del 1888 (legge Crispi/Pagliani)⁵¹ si erano attuati tra la fine dell'Ottocento e l'inizio del Novecento importanti provvedimenti a tutela della salute pubblica, tra i quali, ad esempio, l'obbligatorietà della vaccinazione antivaiolosa. All'inizio del Novecento furono messi in atto diversi sistemi per contenere il dilagare della malaria, attraverso campagne di 'bonifica umana' mediante chininizzazione e di 'bonifica meccanica', che prevedeva l'impiego di reticelle, guanti e veli a protezione delle zanzare.

Negri fu tra i medici che si sentirono investiti di un importante ruolo sociale.

Nel 1904 assunse la direzione dell'Istituto per la preparazione del vaccino Jenneriano, annesso all'Istituto di patologia generale. Si trattava di un incarico essenzialmente pratico, abbastanza gravoso⁵² e di scarso prestigio, al quale Negri si dedicò con grande serietà, come testimonia la sua produzione scientifica circa la filtrabilità del

virus vaccinico e la valutazione dell'efficacia dei metodi di preparazione del vaccino, sperimentati negli animali e nell'uomo⁵³.

Quando, verso la metà del luglio 1904, si diffuse nella provincia di Pavia un'epidemia di dissenteria causa di decessi tra vecchi e bambini, Negri studiò insieme a Domenico Pane alcuni focolai della malattia, che prima si confondeva con forme comuni di enteriti estive, dimostrandone l'agente eziologico nel bacillo di Shiga-Kruse. Lo studio di queste infezioni - scriveva Negri⁵⁴ - poteva essere di spinta alle Autorità, affinché venissero adottate e prescritte le norme e i provvedimenti profilattici in vigore per molte malattie infettive e del tutto trascurati, invece, per la dissenteria. Tuttavia questa malattia, per la quale non era neppure prescritta una denuncia obbligatoria, non era meno pericolosa e dannosa di altre fra le più temute.

Nonostante l'aggravarsi delle sue condizioni di salute, nel 1908 Negri assunse l'incarico di organizzare una campagna di bonifica umana contro la malaria. Appoggiato in questa teoria da Golgi, era convinto che un'azione di 'bonifica umana' avrebbe bloccato il propagarsi della malattia in quanto la mancanza di portatori avrebbe escluso l'insorgenza di primitive infezioni.

Fu istituita una rete di accordi con medici di molte regioni malariche del nord Italia. Vennero scelti i medici coadiutori e i farmaci di maggiore efficacia per la cura radicale della malattia. L'analisi dei campioni di sangue sarebbe stata effettuata nel laboratorio di patologia generale. L'operazione, che consisteva in una cura radicale e intensiva di tutti i malarici di una determinata zona nel periodo interepidemico, onde evitare il manifestarsi delle forme recidive e di togliere alle nuove generazioni di anofeli la possibilità di infettarsi e di divenire conseguentemente diffusori della malattia, ebbe successo e fu ripetuta nei quattro anni successivi⁵⁵.

Nel 1911 i sintomi del male che affliggeva Negri si erano ripresentati con una piccola infiltrazione alla narice, e un dolore persistente nella regione lombare di destra, che ci si era illusi di poter interpretare

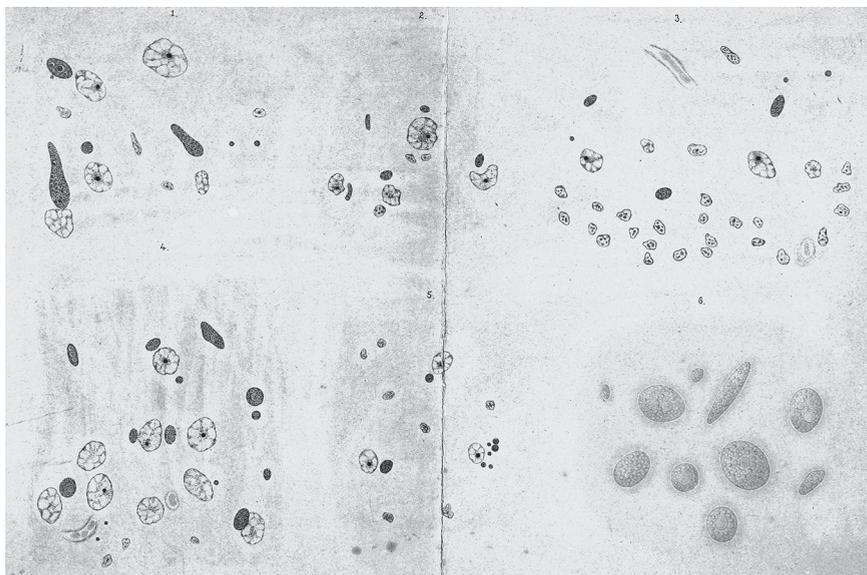


Fig. 3. I corpi del Negri nella tavola di Contributo allo studio dell'eziologia della rabbia (1903)

come una mialgia e che era invece una localizzazione tubercolare al rene. Nello stesso tempo era comparsa la febbre e si era accentuato il deperimento generale.

Tra luglio e ottobre di quell'anno, tuttavia, Negri si sottopose a un periodo di intenso lavoro a tutela della salute pubblica, minacciata da una nuova epidemia di colera. Si assunse l'impegno di eseguire gli esami batteriologici dei materiali che erano inviati ogni giorno, e più volte nello stesso giorno, dalle provincie di Pavia e Bergamo, organizzando presso l'ospedale di Bergamo un laboratorio batteriologico. Migliaia di campioni vennero esaminati, giorno dopo giorno, fino a notte inoltrata. Negri si impegnò senza sosta, animato da un forte senso di responsabilità, più di quanto le sue forze consentissero⁵⁶.

A dicembre non era più in grado di continuare il lavoro. Un soggiorno nella riviera ligure fu interrotto dall'aggravarsi delle sue condi-

zioni, per lo scoppio improvviso dei sintomi di una localizzazione cerebrale. Fu trasportato a casa. Alla fine dell'anno perse conoscenza, ritrovando la lucidità solo a tratti. Il 17 gennaio volle giustificare al Rettore la mancata ripresa delle lezioni. Morì la mattina del 19 febbraio 1912.

Diverse copie di una miscellanea degli articoli scientifici dello studioso vennero donate nel 1953 dalla vedova e compagna di ricerche di Negri, Lina Luzzani ad alcuni istituti medici dell'Università di Pavia (cui si aggiunse una raccolta di scritti e fotografie consegnata al Museo per la Storia dell'Università), accompagnate da una dedica: "*perché vecchi amici e colleghi ricordino, perché giovani studiosi conoscano*".

BIBLIOGRAFIA E NOTE

Bibliografia Generale

- ABBA F., *A proposito del premio Riberi*. Crit Med. 1913; giugno:1-2.
- ADAMSON P. B., *The spread of rabies into Europe and the probable origin of this disease in antiquity*. J R Asiat Soc GB Irel 1977; 2: 140-144.
- Alla conquista di 20.000 lire (a proposito del premio Riberi)*. Crit Med. 1913; maggio: 1-3.
- BELLINI F., FOSSATI P., LIVERINI A., *L'evoluzione della rabbia attraverso i secoli*. Rass Dir Legisl Med Leg Vet 2009; 4: 27- 41.
- BENTIVOGLIO M., *Intraneuronal inclusion bodies: from Negri bodies to proteasomal dysfunction*. Rend fis Acc Lincei s. 9, 2003; 14: 263-279.
- BENTIVOGLIO M., MARIOTTI R., BERTINI G., *Neuroinflammation and brain infections. Historical context and current perspectives*. Brain Res Brain Res Rev 2011; 66 (1-2): 152-173.
- BLAISDELL J., *John Hunter (1728-1793) and rabies*. Vet Herit 1989; 12(2): 19-37
- BONORA F., *Pasteur e la cura della rabbia*. Brescia, La Scuola, 1982.
- BROUETTE E., *Uberto*. In: *Enciclopedia dei Santi (Bibliotheca Sanctorum)*. Roma, Città nuova, 1969, vol. 12, pp. 736-743.
- BUCHAN W., *Medicina domestica, o sia Trattato completo di mezzi semplici per conservarsi in salute impedire e risanare le malattie, ... trad. dalla sesta edizione*

- inglese in lingua francese con molte aggiunte ed annotazioni dal sig. Duplanil e dalla seconda edizione francese nella lingua italiana da un professore di medicina. 5 v. Milano, appresso Giuseppe Galeazzi regio stampatore, 1785-1786.
- LE BRUN P., *Storia critica delle pratiche superstiziose, che hanno sedotto i popoli, ed imbrogliato i dotti col metodo, e co' principj per discernere gli effetti naturali da que' che non sono ...* tradotta da F. Zannino Marsecco, Mantova, a spese di Dionigi Ramanzini, 1745.
- CORBELLINI G., MAZZARELLO P., *Medicina e sanità pubblica*. In: *Il contributo italiano alla storia del pensiero (scienze)*. Ottava appendice. Roma, Treccani, 2013, pp. 508-518.
- COSMACINI G., *Carlo Maggiorani nel contesto medico sanitario e ideologico scientifico del suo tempo*. In: CANONICI C., MONSAGRATI G. (a cura di), *Carlo Maggiorani. Politica e medicina nel Risorgimento*. Roma, Gangemi, 2004, pp. 169-181.
- COSMACINI G., *Storia della medicina della sanità in Italia*. Roma - Bari, Laterza, 2005.
- DADDI G., *Contributo alla anatomia patologica della rabbia nell'uomo*. Boll Soc med chir Pavia 1897; 79-86.
- DI VESTEA A., ZAGARI G., *Sulla trasmissione della rabbia per la via dei nervi*. Napoli, Detken, 1887.
- FAPPANI A., *Negri, Adelchi*. In: *Enciclopedia bresciana*. Brescia, 1993, vol. 10, p. 196.
- FRACASTORO G., *Il contagio, le malattie contagiose e la loro cura*. Traduzione, introduzione e note a cura di Vincenzo Busacchi, Firenze, L. S. Olschki, 1950.
- FRANK J. P., *Sistema completo di polizia medica*. 11 v. Milano, presso Pirota e Maspero, 1807-1818.
- GARBARINO M. C., *Negri, Adelchi*. In: *Dizionario biografico degli italiani*, 2013, 78, pp. 109-111.
- GEISON G. L., *The private science of Louis Pasteur*. Princeton, Princeton University Press, 1996.
- GOLGI C., *L'opera scientifica di Adelchi Negri*. Pavia, Tip. Cooperativa, 1912.
- KIENZLE T. E., *Rabies. Deadly disease and epidemics*. New York, Chelsea House, 2007.
- KRISTENSSON K., DASTUR D. K., MANGHANI D. K., TSIANG H., BENTIVOGLIO M., *Rabies: interections between neurons and viruses. A review of the history of Negri inclusion bodies*. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22: 179-187.
- LA CAVA A. F., *Adelchi Negri e la sua opera scientifica nel cinquantenario della sua grande scoperta*. Milano, 1953.

A. Negri e la rabbia

- MARGRETH A., *Adelchi Negri and schools of general pathology in Italy between the end of the nineteenth and beginning of the twentieth century*. Rend fis Acc Lincei, s. 9, 2003; 14: 251-262.
- MAZZARELLO P., *La scuola scientifica di Camillo Golgi*. Ann stor univ it 2003; 7: 165-181.
- MAZZARELLO P., *Il Nobel dimenticato. La vita e la scienza di Camillo Golgi*. Torino, Bollati Boringhieri, 2006.
- MAZZARELLO P. et al., *Golgi, architetto del cervello*. Milano, Skira, 2006.
- MAZZARELLO P., *Golgi. A biography of the founder of modern neurosciences*. Oxford, Oxford University Press, 2010.
- MAZZARELLO P., *The rise and fall of Golgi's school*. Brain Res Brain Res Rev 2011; 66: 54-67.
- MEDEA E., *Come, quando, dove li ho conosciuti. Profili di grandi medici*. Pavia, Minerva, 1966.
- MORGAGNI G., *Delle sedi e cause di malattie anatomicamente investigate ... prima versione italiana di Pietro Maggesi, 15 v. Milano, dalla tipografia di Felice Rusconi, 1823-1829*.
- MONTEGGIA G., *Istituzioni chirurgiche*. 2. ed. 8 v. Milano, presso Maspero e Buoher successori dei Galeazzi, 1813-1816.
- NEGRI A., *Contributo allo studio dell'eziologia della rabbia*. Boll Soc med chir Pavia [1903]; 18: 88-114.
- NEGRI A., *Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwuth*. Z Hygiene Infections 1903; 43: 507-28.
- NEGRI A., *Sull'eziologia della rabbia. La diagnosi della rabbia in base ai nuovi reperti*. Boll Soc med chir Pavia [1903]; 18: 229-259.
- NEGRI A., *Esperienze sull'attività del vaccino jenneriano sottoposto ad alte temperature*. Boll Soc med chir Pavia [1903]; 18: 1-13.
- NEGRI A., *Über Filtration des Vaccinevirus*. Z Hygiene Infections [1906]; 54: 327-346.
- NEGRI A., *Una epidemia di dissenteria nella provincia di Pavia*. In collab. con D. Pane. Arch sc med. [1906]; 30 (3): 66-77.
- NEGRI A., *Sul valore della bonifica umana come mezzo di lotta contro la malaria*. Pavia, 1909.
- NEGRI A., *Ulteriori informazioni sul valore della bonifica umana come mezzo di lotta contro la malaria*. Pavia, 1910.
- PENSA A., *Ricordi di vita universitaria*. A cura di Bruno Zanobio, Milano, Cisalpino, 1991.
- VON STÖRK A., *Istruzione a prevenire, ed a guarire i morsi de' cani rabbiosi ...*

- tradotta dall'idioma tedesco dall'Abate Giulio Zandt. Roma, 1784.
- THÉODORIDÈS J., *Histoire de la rage: cave canem*. Paris, Masson, 1986.
- VALLERY-RADOT R., *The life of Pasteur*. New York, Garden City Publishing Co., 1923.
- VERATTI E., *Adelchi Negri. La vita e l'opera scientifica*. Riv biol 1934; 16 (3): 577-601.
- VERATTI E., *L'interpretazione dei corpi del Negri cinquant'anni dopo la scoperta*. Boll Soc med chir Pavia 1953; 67 (1): 1-13.
- ZANCHIN G., PANETTO M., MAGGIONI F., *L'encefalite rabida: un manoscritto inedito di Vincenzo Malacarne*. In: Atti del XXXVIII congresso della Società italiana di neurologia, (Firenze, Fortezza da Basso, 13-17 ottobre 2007). Siena, Tip. Senese, 2007, pp. 1-19.
- ZANOBIO B., *Negri, Adelchi*. In: *Dictionary of scientific biography*. New York, 1974, 10, pp. 15-16.

1. Cfr. <http://www.ho.int>.
2. Il codice Eshnunna, databile intorno al XVIII secolo a.C., stabiliva pene pecuniarie per i proprietari dei cani impazziti che causavano la morte di persone con il loro morso. Cfr. KIENZLE T. E., *Rabies. Deadly disease and epidemics*. New York, Chelsea House, 2007, p. 8. Sulla storia della malattia cfr. anche THÉODORIDÈS J., *Histoire de la rage: cave canem*. Paris, Masson, 1986; BELLINI F., FOSSATI P., LIVERINI A., *L'evoluzione della rabbia attraverso i secoli*. Rass Dir Legisl Med Leg Vet 2009; 4: 27- 41.
3. Negli scritti ippocratici non si trovano tuttavia riferimenti alla rabbia. La malattia era invece menzionata in Aristotele come un'affezione che portava i cani alla pazzia, non trasmissibile all'uomo. Galeno, nel IV libro del *De locis affectis*, attribuiva la tossicità della saliva del cane a una corruzione degli umori sostenendo che solo questo animale potesse trasmettere all'uomo la malattia. Altri autori consideravano vettori anche altre specie e propendevano per un contagio anche attraverso l'inalazione di odori o, in alcuni casi, nell'insorgenza spontanea. Cfr. anche ZANCHIN G., PANETTO M., MAGGIONI F., *L'encefalite rabida: un manoscritto inedito di Vincenzo Malacarne*. In: Atti del XXXVIII congresso della Società italiana di neurologia, (Firenze, Fortezza da Basso, 13-17 ottobre 2007), pp. 1-19.
4. Ibid. Cfr. anche BROUETTE E., *Uberto*. In: *Enciclopedia dei Santi (Bibliotheca Sanctorum)*. Roma, Città nuova, 1969, vol. 12, pp. 736-743; Cfr. anche LE BRUN P., *Storia critica delle pratiche superstiziose, che hanno sedotto*

- i popoli, ed imbrogliato i dotti col metodo, e co' principj per discernere gli effetti naturali da que' che non sono ...* tradotta da F. Zannino Marsecco, Mantova, a spese di Dionigi Ramanzini, 1745, pp. 53-63.
5. Cfr. FRACASTORO G., *Il contagio, le malattie contagiose e la loro cura*. Traduzione, introduzione e note a cura di Vincenzo Busacchi. Firenze, L. S. Olschki, 1950, pp. 55-56. Anche la trasmissione della rabbia, come quella di altre malattie, viene attribuita da Fracastoro a *seminaria*, che dalla saliva dell'animale infetto, attraverso la ferita passano al sangue della persona contagiata.
 6. Oltre a purganti ed emetici si affermò a partire dalla fine del XVII secolo l'uso di preparati mercuriali.
 7. Si legge infatti in BUCHAN W., *Medicina domestica, o sia Trattato completo di mezzi semplici per conservarsi in salute impedire e risanare le malattie*. Milano, Galeazzi, 1785-1786, t. III, pp. 428-429: "Era in uso altra volta, come prima la malattia si fosse dichiarata, di abbandonare le persone rabbiuose alla loro sgraziata sorte; o di aprir loro la vena nei quattro membri; o di soffocarle sotto le coltrici".
 8. Cfr. per quanto segue MORGAGNI G., *Delle sedi e cause di malattie anatomicamente investigate*. Milano, dalla tipografia di Felice Rusconi, 1823-1829.
 9. Cfr. MORGAGNI G., op. cit. nota 8, pp. 105-116.
 10. Il legame tra la malattia e il sistema nervoso sembra fosse stato ipotizzato infatti da diversi autori, quali Ambroise Parè nel trattato *Des veneins*. Cfr. BELLINI F., FOSSATI P., LIVERINI A., op. cit. nota 2. Tra gli autori che considerarono la rabbia legata al sistema nervoso si possono citare anche Francois Bossier de Sauvages e Richard Mead.
 11. "Quando son troppo lascivi, e vengano stimolati con troppa veemenza, e continuazione". Cfr. von STÖRK A., *Istruzione a prevenire, ed a guarire i morsi de' cani rabbiosi*. Roma, 1784, p. 18.
 12. Cfr. von STÖRK A., op. cit. nota 11, pp. 25-33.
 13. Cfr. FRANK J. P., *Sistema completo di polizia medica*. 11 v. Milano, presso Pirotta e Maspero, 1807-1818, v. 8, p. 275.
 14. Cfr. FRANK J. P., op. cit. nota 13, p. 276.
 15. Cfr. FRANK J. P., op. cit. nota 13, p. 295.
 16. Ricerche relative all'inoculazione della saliva di animali malati furono ipotizzate e condotte da diversi scienziati quali John Hunter, Georg Gottfried Zinke, Eusebio Valli e in seguito da François Magendie e Gilbert Breschet. Cfr. BELLINI F., FOSSATI P., LIVERINI A., op. cit. nota 2.
 17. Cfr. MONTEGGIA G. B., *Istituzioni chirurgiche*. 2° ed. 8 v. Milano, presso Maspero e Buocher successori dei Galeazzi, 1813-1816, v.3, p. 130-131.

18. Cfr anche BLAISDELL J., *John Hunter (1728-1793) and rabies*. Vet Herit 1989; 12(2): 19-37.
19. Cfr. MONTEGGIA G. B., op. cit. nota 17, v.3, pp. 131-133.
20. Cfr., anche per quanto segue, BONORA F., *Pasteur e la cura della rabbia*. Brescia, La Scuola, 1982.
21. Qualche anno prima, tuttavia, un altro francese, Pierre Victor Galtier aveva condotto ricerche sulla rabbia utilizzando conigli da laboratorio e ipotizzando la possibilità di ottenere un'immunità dalla malattia attraverso inoculazione. Cfr THÉODORIDÈS J., op. cit. nota 2 e BELLINI F., FOSSATI P., LIVE-RINI A., op. cit. nota 2.
22. Cfr. a questo riguardo GEISON G. L., *The private science of Louis Pasteur*. Princeton, Princeton University Press, 1996.
23. Cfr. DI VESTEA A., ZAGARI G., *Sulla trasmissione della rabbia per la via dei nervi*. Napoli, Detken, 1887.
24. Cfr. ZANOBIO B., *Negri, Adelchi*. In: *Dictionary of scientific biography*. New York, 1974, 10, pp. 15-16; MAZZARELLO P., *Il Nobel dimenticato*. Torino, Bollati Boringhieri, 2006; MAZZARELLO P., *Golgi. A biography of the founder of modern neurosciences*. Oxford, Oxford University Press, 2010; GARBARINO M. C., *Negri, Adelchi*. In: *Dizionario biografico degli italiani*, 2013, 78, pp. 109-111; Cfr. anche VERATTI E., *Adelchi Negri. La vita e l'opera scientifica*. Riv biol, 1934; 16 (3): 577-601 e GOLGI C., *L'opera scientifica di Adelchi Negri*. Pavia, Tip. Cooperativa, 1912. Numerosi documenti relativi al curriculum scolastico di Negri, fotografie e materiale relativo alle ricerche (quaderni da laboratorio, e pubblicazioni scientifiche) condotte all'Istituto di patologia generale dell'Università di Pavia si conservano al Museo per la storia dell'Università di Pavia, Fondo Adelchi Negri. Il Museo conserva ed espone anche alcuni strumenti utilizzati dallo scienziato.
25. Cfr. MAZZARELLO P., op. cit. nota 24.
26. Sugli avvenimenti relativi al trasferimento dell'Istituto nella nuova sede. Cfr. PENSA A., *Ricordi di vita universitaria*. Milano, Cisalpino, 1991, pp. 77-79 e MAZZARELLO P., *Il Nobel dimenticato...* op. cit. nota 24, pp. 388-390.
27. Cfr. MEDEA E., *Come, quando, dove li ho conosciuti*. Pavia, Edizioni Minerva medica 1966, p. 6.
28. Cfr. MAZZARELLO P., *The rise and fall of Golgi's school*. Brain Res Brain Res Rev 2011; 66: 54-67.
29. Cfr. VERATTI E., *Adelchi Negri...* op. cit. nota 24, p. 580.
30. Cfr. PENSA A., op. cit. nota 26, p. 367.
31. Cfr. MAZZARELLO P., *Il Nobel...* op. cit. nota 24, p. 407.

32. Cfr. VERATTI E., op. cit. nota 24, pp. 577-601.
33. Cfr. MAZZARELLO P., *Il Nobel...* op. cit. nota 24.
34. Così Golgi gli scriveva nel novembre del 1900: "*Carissimo A. Negri! Dai colleghi di laboratorio prima [...] dal Prof. Bassini da ultimo (trovandosi il Prof. Bassini nei passati giorni, qui in Roma), io venni tenuto al corrente, in modo abbastanza regolare delle di Lei condizioni di salute. È superfluo dire che le buone notizie a quel modo pervenutemi, mi hanno procurato sempre un conforto profondo e vivo! Pur essendo convinto, per una forma di intuizione, che il di Lei male non poteva avere conseguenze di carattere generale ed inquietanti, tuttavia era sempre in me vivo il desiderio di avere nuove e sempre più rassicuranti informazioni. Quanto mi ha riferito il Prof. Bassini nel primo giorno del nostro incontro qui a Roma, non poteva avere carattere più concretamente rassicurante. Se non che le informazioni del Bassini risalgono ad un periodo già un po' lontano ... mentre io desidero tanto quanto si può sapere di più recente data [...] colla presente io voglio pregarla di volermi dare Lei personalmente le più fresche e le più concrete notizie sue. Faccia i miei più cordiali saluti alla di Lei mamma ed Ella mi creda sempre suo ...*" Camillo Golgi ad Adelchi Negri, Roma, 7 novembre 1900. Ms. conservato nell'Archivio del Museo per la Storia dell'Università, Fondo A. Negri, 27.
35. Cfr. Ms. *I cultori e docenti di batteriologia al Ministro della Pubblica Istruzione*. In: Archivio del Museo per la Storia dell'Università, Fondo A. Negri, 76.
36. Ibid.
37. Golgi stesso aveva condotto studi sull'argomento qualche anno prima. La ricerca di alterazioni anatomico-patologiche negli animali e nell'uomo morti per rabbia era stata oggetto di numerose ricerche, anche a Pavia. Cfr. tra gli altri, DADDI G., *Contributo alla anatomia patologica della rabbia nell'uomo*. Boll Soc med chir Pavia 1897; 79-86. Daddi aveva descritto alcune alterazioni infiammatorie nel sistema nervoso riscontrate in tre diverse autopsie. Giuseppe Sormani, professore di igiene aveva ipotizzato che l'agente eziologico della malattia fosse uno schizomicete. Cfr. MAZZARELLO P., *Il Nobel...* nota 24, p. 470-472. Cfr. anche LA CAVA A. F., *Adelchi Negri e la sua opera scientifica nel cinquantenario della sua grande scoperta*. Milano, 1953 e VERATTI E., *L'interpretazione dei corpi del Negri cinquant'anni dopo la scoperta*. Boll Soc med chir Pavia 1953; 67 (1): 1-13.
38. I Corpi di Negri sono frequentemente osservati nei neuroni piramidali dell'ippocampo e nelle cellule di Purkinje del cervelletto. Queste inclusioni intraneuronali si osservano in animali infettati con il virus di strada e non con

- il virus fisso. Cfr. BENTIVOGLIO M., *Intraneuronal inclusion bodies: from Negri bodies to proteasomal dysfunction*. Rend fis Acc Lincei 2003; 14, (s. 9): 268.
39. Cfr. NEGRI A., *Contributo allo studio dell'eziologia della rabbia*. Boll Soc med chir Pavia [1903]; 18: 88-114.
 40. Cfr. NEGRI A., *Sull'eziologia della rabbia. La diagnosi della rabbia in base ai nuovi reperti*. Boll Soc med chir Pavia [1903]; 18: 229-259. Molti ricercatori si erano in passato impegnati nel tentativo di formulare una diagnosi veloce della malattia da impiegare negli istituti antirabbici, ai quali ogni anno di rivolgevano migliaia di persone. Le ricerche di Negri a questo riguardo furono condotte con la collaborazione degli istituti antirabbici di Milano, Faenza, Sassari e Firenze.
 41. Lina Luzzani descrisse i corpi del Negri in un caso di rabbia nell'uomo, confermando i risultati ottenuti da Ernesto Bertarelli e G. Volpino. Bertarelli dimostrò anche che l'agente eziologico della rabbia si propaga attraverso i nervi.
 42. Emilio Veratti, dapprima riluttante, si convinse per primo dell'esattezza delle osservazioni di Negri, poi i preparati vennero mostrati a Golgi, il quale subito approvò l'idea che le osservazioni osservate fossero dei parassiti. Il noto parassitologo Gambattista Grassi diede con il suo parere autorevole l'avallo all'interpretazione di Negri e del suo maestro. Con l'appoggio di Golgi il lavoro di Negri fu pubblicato anche in tedesco (cfr. NEGRI A., *Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwuth*. Z Hygiene Infections 1903; 43: 507-528) e presentato all'Istituto Lombardo di Milano. Più tardi il supposto microrganismo fu battezzato dal microbiologo Gary Nathan Calkins *Neurocytes Hydrophobiae*. Negri ricevette ben presto importanti riconoscimenti, tra i quali i premi Cagnola e Secco Comneno dell'Istituto Lombardo e una medaglia della Società Italiana delle Scienze detta dei Quaranta. Cfr. MAZZARELLO P., *Il Nobel dimenticato...* op. cit. nota 24, pp. 470-474.
 43. Cfr. anche GOLGI C., op. cit. nota 24.
 44. Il metodo messo a punto da Negri consisteva nella dilacerazione in glicerina di frammenti di tessuto nervoso fissato per breve tempo in liquido di Zenker. Cfr. VERATTI E., op. cit. nota 19, p. 589.
 45. Il metodo consisteva nell'inoculazione del materiale sospetto sotto la dura madre o nella camera anteriore dell'occhi del coniglio. Nei casi positivi l'attesa era di circa due settimane, mentre per i negativi si doveva attendere un periodo di tempo circa doppio. Inoltre il metodo biologico non poteva essere applicato nei casi in cui l'animale sospetto arrivasse già in stato di putrefazione. Cfr. VERATTI E., op. cit. nota 24, p. 589.

46. Cfr. VERATTI E., op. cit. nota 24, p. 589.
47. Oggi la diagnosi *post mortem* di rabbia si basa su test di immunofluorescenza diretta su campioni di tessuto fresco messi a punto negli anni Cinquanta del Novecento. Sono stati anche sviluppati test immunoistochimici. All'epoca della scoperta, tuttavia, i *corpi di Negri* ebbero una grande importanza pratica. Indipendentemente da questo ebbero un grande rilievo concettuale, essendo le prime inclusioni intraneuronali chiaramente descritte. Cfr. BENTIVOGLIO M., op. cit. nota 38.
48. Di fronte a un reperto negativo, quindi, era necessario effettuare anche la prova biologica. Tuttavia, affermava Veratti, se l'esame era eseguito da personale esperto e si esploravano, oltre il corno di Ammone, anche altre parti del sistema nervoso, (corteccia cerebrale, cervelletto, midollo spinale) e si ripeteva la prova anche con diversi sistemi di colorazione, il margine di errore si riduceva quasi a zero. Cfr. VERATTI E., op. cit. nota 24, p. 590.
49. Cfr. a proposito delle polemiche relative all'attribuzione del premio: *Alla conquista di 20.000 lire (a proposito del premio Riberi)*. Crit Med. 1913; maggio: 1-3 e ABBA F., *A proposito del premio Riberi*. Crit Med 1913; giugno: 1-2. Cfr. anche Archivio del Museo per la Storia dell'Università, Fondo A. Negri, 54 (Relazione all'XI premio Riberi) e 118 (Bozze di stampa di relazioni per il XII premio Riberi).
50. Cfr. COSMACINI G., *Storia della medicina della sanità in Italia*. Roma - Bari, Laterza, 2005, p. 343 e COSMACINI G., *Carlo Maggiorani nel contesto medico sanitario e ideologico scientifico del suo tempo*. In: CANONICI C., MONSAGRATI G. (a cura di), *Carlo Maggiorani. Politica e medicina nel Risorgimento*. Roma, Gangemi, 2004, pp. 169-181.
51. COSMACINI G., *Storia della medicina...* op. cit. nota 50, p. 343 e sgg. e CORBELLINI G., MAZZARELLO P., *Medicina e sanità pubblica*. In: *Il contributo italiano alla storia del pensiero (scienze)*. Ottava appendice. Roma, Treccani, 2013, pp. 508-518.
52. Antonio Pensa, che aveva avuto l'incarico della preparazione del vaccino antivaaioloso intorno al 1899 ricordava come la preparazione delle vacche e dei vitelli e la loro vaccinazione fosse faticosa, e comportasse la necessità di alzarsi anche durante la notte per effettuare i necessari controlli. Cfr. PENSA A., op. cit. nota 26, p. 117.
53. Cfr. NEGRI A., *Esperienze sull'attività del vaccino jenneriano sottoposto ad alte temperature*. Boll Soc med chir Pavia [1903]; 18: 1-13; NEGRI A., *Über Filtration des Vaccinevirus*. Z Hygiene Infections [1906]; 54: 327-346. In particolare Negri valutò l'efficacia del metodo descritto da E. Sbriscia per

la preparazione del vaccino, che era stato fino a quel momento sperimentato soltanto sugli animali. Negri istituì una serie di esperimenti per verificare se questo metodo, molto veloce e pratico, potesse essere applicato anche nell'istituto vaccinogeno annesso al laboratorio di Patologia generale. Il giovane studioso credeva che il controllo sugli animali non avesse un valore assoluto ed estese quindi le osservazioni sull'uomo, eseguendo vaccinazioni sui bambini, grazie alla collaborazione di Ufficiali sanitari in diversi comuni. Su un braccio innestava il vaccino riscaldato secondo il metodo Sbriscia, sull'altro il vaccino conservato con le consuete modalità. In questo modo i bimbi non sarebbero restati indifesi nel caso in cui il materiale prodotto col nuovo sistema si fosse rivelato inefficace, e sarebbe anche stato possibile controllare la risposta di uno stesso individuo ai due differenti prodotti. Su un campione di 64 bambini, Negri constatò una risposta quasi costantemente positiva del vaccino tradizionale, a fronte di un elevato numero di risposte negative col nuovo sistema, che tuttavia produceva una costante reazione positiva sulle vitelle. Decise quindi di continuare ad adottare sistema tradizionale, che sarebbe stato più sicuro di fronte a una eventuale epidemia.

54. Cfr. NEGRI A., *Una epidemia di dissenteria nella provincia di Pavia*. In collab. con D. Pane. Arch sc med. [1906]; 30 (3): 66-77.
55. Cfr. GOLGI C., op. cit. nota 24, pp. 20-30. Cfr. NEGRI A., *Sul valore della bonifica umana come mezzo di lotta contro la malaria*. Pavia, 1909; NEGRI A., *Ulteriori informazioni sul valore della bonifica umana come mezzo di lotta contro la malaria*. Pavia, 1910. Una somma di denaro messa a disposizione da Giulio Wyler per premiare il miglior lavoro scientifico-pratico circa la lotta alla malaria fu assegnata da una commissione cui partecipava anche Giambattista Grassi a Negri, che donò la somma al comitato lombardo della lega antimalarica. Cfr MAZZARELLO P., *Il Nobel dimenticato...* op. cit. nota 24, p. 534.
56. Cfr. GOLGI C., op. cit. nota 24, pp. 30-32 e MAZZARELLO P., *Il Nobel*, op. cit. nota 24, p. 535.

Correspondence should be addressed to:

Maria Carla Garbarino
Museo per la Storia dell'Università di Pavia
Strada Nuova, 65 - 27100 Pavia
mariacarla.garbarino@unipv.it