



Istituto Superiore di Sanità

**I LABORATORI DI CHIMICA TERAPEUTICA
DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

A cura di
Giorgio Bignami e Amilcare Carpi De Resmini

**I beni storico-scientifici
dell'Istituto Superiore di Sanità**

Quaderno 1

Istituto Superiore di Sanità
I Laboratori di Chimica terapeutica
A cura di Giorgio Bignami e Amilcare Carpi De Resmini
2005, 133 (I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità, 1)

Comitato Redazionale: Enrico Alleva, Cecilia Bedetti (coordinatrice), Giorgio Bignami, Amilcare Carpi De Resmini, Paola De Castro, Gianfranco Donelli, Ranieri Guerra (Istituto Superiore di Sanità), Francesca Vannozzi (Centro Servizi di Ateneo Tutela e Valorizzazione Antico Patrimonio Senese).

Riprese fotografiche degli strumenti: Giacomo Monteleone, già Istituto Superiore di Sanità.

Schede inventariali: Elena Avellino, RomArchivi.

Redazione: Laura Radiciotti e Alessandro Spurio, Istituto Superiore di Sanità.

Progetto grafico della copertina: Giacomo Toth, Istituto Superiore di Sanità.

Si ringraziano: Cosimo Marino Curianò e Giovanna Morini, Istituto Superiore di Sanità.

Le figure del volume sono tratte dal fascicolo "Ricordo di Daniel Bovet", *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 1993, 29, suppl. 1, a cura di Giorgio Bignami, dal volume *Istituto Superiore di Sanità. Immagini nel tempo*, 1998, a cura di Vilma Alberani, Maurizio Morellini e Franco Timitilli e dall'archivio fotografico dell'Istituto Superiore di Sanità.

Le figure della copertina rappresentano, dall'alto verso il basso, chimografo a braccio lungo, tracciato chimografico di prove di discriminazione "andare-non andare", sfigmo-manometro e oscillometro di Pachon.

ISBN 88-900028-8-3

© Istituto Superiore di Sanità, 2005
V.le Regina Elena 299, 00161 Roma.

INDICE

Premessa

Enrico Garaci..... 1

Prefazione

Enrico Alleva e Renata Solimini..... 5

Breve storia dei Laboratori di Chimica terapeutica dell'Istituto Superiore di Sanità

Giorgio Bignami e Amilcare Carpi De Resmini..... 11

Gli strumenti di chimica terapeutica.

Caratteristiche, impieghi e schede classificative

Amilcare Carpi De Resmini e Giorgio Bignami..... 43

Catalogazione: problematiche e metodo

Elena Avellino 79

Inventario degli strumenti..... 83

Fotografie degli strumenti..... 87

Appendici

Domenico Marotta

Daniel Bovet..... 105

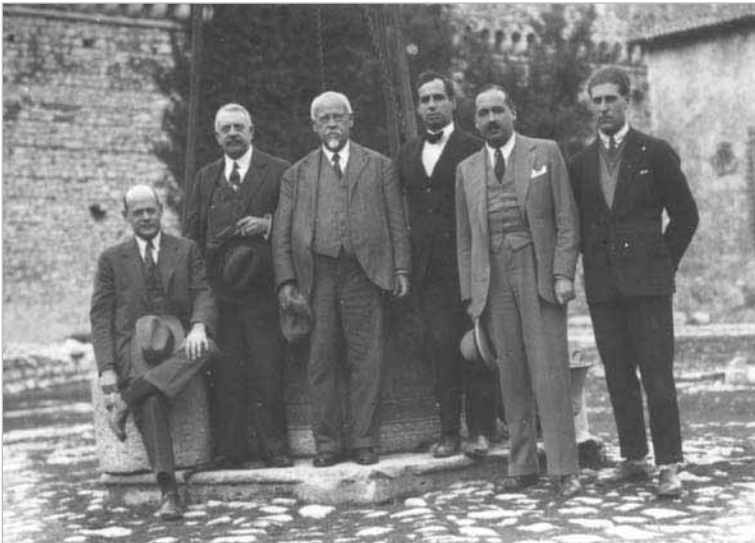
Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia

Amilcare Carpi De Resmini..... 123

Indice degli Strumenti 133

Premessa

Oltre 70 anni sono trascorsi dalla fondazione dell'Istituto di Sanità Pubblica, poi Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'impresa, per quei tempi assai innovativa e originale, venne resa possibile dall'accordo di co-finanziamento stipulato nel 1929 tra il Governo italiano e la fondazione Rockefeller. Da allora la struttura organizzativa e le attività dell'Istituto hanno subito profonde trasformazioni, rese necessarie dal mutare delle esigenze della sanità italiana e dei suoi rapporti con il contesto internazionale. Si ricordano, ad esempio, il passaggio dell'ISS dal Ministero dell'Interno a quello della Sanità, istituito nel 1958 e la legge 519 del 1973, che riorganizzò radicalmente l'Istituto, precorrendo lo storico cambiamento avvenuto nel 1978 con l'istituzione del Servizio sanitario nazionale, del quale l'ISS divenne l'organo tecnico-scientifico. Il processo di riforma si comple-



Rappresentanti della Rockefeller Foundation. Sermoneta, 1929

tò nel 2001, quando l'ISS venne inserito tra gli enti di diritto pubblico con autonomia amministrativa e personalità giuridica, dopo il lungo periodo di appartenenza all'Amministrazione centrale dello Stato.

Parallelamente a questa evoluzione, assai rapidi e spesso radicali sono stati i mutamenti degli strumenti e delle procedure di indagine nel campo della biomedicina (e più in generale in quello della sanità), che ha visto importanti innovazioni tecnologiche, tali da rivoluzionarne alcune prospettive. Della storia di questi mutamenti sono rimaste in Istituto testimonianze rilevanti, sia sul versante della documentazione tecnico-scientifica e gestionale (da tempo si è avviata la periodica e regolare consegna di materiali selezionati all'Archivio Centrale dello Stato, dove è possibile reperire informazioni uniche per documentare la storia della sanità italiana), sia su quello degli strumenti e di altri oggetti di potenziale valore storico-scientifico e didattico. Per questi la conservazione è stata meno sistematica, dati i lunghi periodi di relativo disinteresse per il recupero della storia delle istituzioni scientifiche e sanitarie, e per le difficoltà materiali e logistiche – essenzialmente legate al reperimento di spazi idonei alla conservazione degli oggetti a fronte di altre priorità, con le notevoli eccezioni dei settori della chimica e della fisica.



L'Istituto di Sanità Pubblica, poi Istituto Superiore di Sanità, Viale della Regina, settembre 1933

Proprio per fronteggiare il rischio di ulteriori perdite di un patrimonio storico già in parte disperso, si è avviato un programma mirato al censimento, alla raccolta, al restauro, alla catalogazione, allo studio e all'utilizzo a fini storico-scientifici e didattici degli strumenti dismessi e di altri oggetti a testimonianza dell'evoluzione delle attività di ricerca dalla fondazione dell'Istituto ad oggi. In qualche caso, tale censimento risale al 1935, quando i laboratori della sanità pubblica appartenenti al Ministero dell'Interno, erano collocati in parte (Chimica e Batteriologia) nell'ex convento di S. Eusebio in piazza Vittorio Emanuele e in parte presso il Regio Istituto di Fisica dell'Università la Sapienza (Fisica sanitaria, meglio noto come Ufficio del Radio), ospitato nella prestigiosa sede di via Panisperna. Una prima parte di questo programma, riguardante gli strumenti di fisica⁽¹⁾, è stata completata grazie alla collaborazione del Dipartimento di Fisica dell'Università "La Sapienza" e grazie a un contributo del MIUR. Le attività di catalogazione hanno poi riguardato un primo gruppo di strumenti che erano parte della ricca dotazione del laboratorio di Microanalisi chimica organica, risalente al 1940, e un secondo gruppo già in uso nei laboratori di Chimica terapeutica durante il periodo di direzione del professor Daniel Bovet (1947-1964), che ricevette il premio Nobel per la medicina o la fisiologia nel 1957.

Data la rilevanza delle attività di recupero e restauro, si è ritenuto opportuno documentare sistematicamente il lavoro svolto, settore per settore, attraverso una collana di monografie delle quali la prima, qui presentata, è dedicata ai Laboratori di Chimica terapeutica. Seguiranno le monografie dedicate al laboratorio di Microanalisi chimica e alla nascita e ai successivi sviluppi della Microscopia elettronica italiana presso l'Istituto Superiore di Sanità. Per altri settori, le cui strumentazioni superstiti, ancora disperse in vari settori dell'Istituto, attendono di essere comprese nel programma di catalogazione e studio, si prospetta un impegno di conservazione ancora più delicato.

⁽¹⁾E' stata realizzata una banca dati SQL, che ha consentito di creare un CD catalogo degli strumenti, di facile consultazione mediante motore di ricerca.

Negli ultimi tempi si sono registrati vari e confortanti segnali di crescente interesse per la conservazione, la catalogazione, lo studio e l'utilizzo del patrimonio storico-scientifico delle varie istituzioni italiane. Ne sono testimoni valide iniziative museografiche in diverse sedi accademiche. Tra esse, si segnalano in particolare quelle dell'Università di Roma "La Sapienza" con cui l'ISS, come già accennato, è in rapporto di stretta collaborazione, e quelle del Centro Servizi per la Tutela e la Valorizzazione dell'Antico Patrimonio Scientifico Senese, della cui preziosa collaborazione e consulenza l'Istituto si avvale. Alcune delle attività descritte sono state ricomprese nel Progetto Finalizzato Beni Culturali 1998-2002, promosso dal Consiglio Nazionale delle Ricerche e coordinato dal Direttore dell'Istituto e Museo di Storia della Scienza di Firenze, a cui l'ISS ha partecipato con l'Unità Operativa "L'Istituto Superiore di Sanità: origini e successivi sviluppi", realizzando le monografie sugli sviluppi storici della sanità italiana pubblicate recentemente dall'Editore Laterza.

Enrico Garaci

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

Prefazione

Lo strumento è essenziale per l'indagine scientifica; e non solo perché potenzia le capacità sensoriali del ricercatore, rendendolo capace di visitare e descrivere microcosmi cellulari o macrocosmi astrofisici. Esso entra anche nell'ideazione e nell'analisi dei risultati di un esperimento, ne è anzi un fondamentale ingrediente di base.

Lo strumento tecnicamente innovativo (lo strumento significativamente più preciso o più potente) può influenzare profondamente l'esperimento, a partire dalla ipotesi di lavoro. Ma non raramente è invece l'ipotesi di lavoro a scaturire dalle maggiori possibilità aperte da uno strumento migliorato, bussola più potente che solo allora permette navigazioni (culturalmente) più vaste.

L'evoluzione strumentale ha proceduto migliorando l'accuratezza della misura, o con la possibilità di effettuare misure concomitanti di parametri utili a descrivere e analizzare un determinato fenomeno biologico. Prosegue tumultuosamente in questi anni, semplificando il sistema di immagazzinamento dell'informazione, mediante il rapido evolversi dei sistemi digitalizzati e della loro fruizione "in tempo reale", tramite reti telematiche sempre più estese e sempre più efficienti nella rapidità di diffusione del dato.

Oggi istituzioni internazionali di ricerca, università, grandi e piccole unità ospedaliere, e financo licei italiani di particolare prestigio e tradizione, stanno riesumando, catalogando, restaurando e offrendo al pubblico strumentazioni tecniche o didattiche di notevole pregio – anche artistico. Questo fascicolo testimonia dell'importanza, anche per l'Istituto Superiore di Sanità, di tali operazioni, motivate da un orgoglio istituzionale: solo apparentemente poco utile, ma che invece rappresenta un investimento di alto valore culturale ed economico.

Il prestigio di un'istituzione risiede infatti – ed è testimoniato – nella quantità e soprattutto qualità delle strumentazioni che storicamente sono state utilizzate e conservate dai propri operatori.

Perciò ribadire e propagandare le tradizioni di un'istituzione scientifica rappresenta forse il più importante biglietto da visita del suo futuro.

La continuità nella trasmissione del sapere metodologico (e dunque scientifico) è un elemento essenziale per raggiungere, e augurabilmente preservare nel tempo, quel livello di eccellenza scientifica che oggi è sempre più necessario a rendere visibile e perciò affidabile un'istituzione scientifica. L'eccellenza è prodotto di una storia locale di consolidata visibilità.

In questo terzo millennio, dove la globalizzazione delle risorse contribuisce in modo spiccato al rapido procedere verso una dimensione almeno europea della ricerca italiana, il processo di individuare e rafforzare (anche attraverso la catalogazione storiografica e la messa in rete editoriale e telematica delle più importanti strumentazioni del passato) le aree di eccellenza tecnico-culturali è infatti estremamente utile per captare giovani talenti e attrarre risorse economiche. Infatti, solo attraverso la combinazione sinergica di entità che possono orgogliosamente dimostrare di aver avuto già nella loro storia passata un ruolo di assai elevata rilevanza internazionale, sarà possibile dare continuità e vigore a quelle attività scientifiche che hanno avuto un lungo periodo di perdurante eccellenza nel mondo della conoscenza scientifica.

Il rischio della discontinuità nella trasmissione del sapere metodologico scientifico è sempre perniciosamente presente. Quando purtroppo accade che scuole multigenerazionali di scienziati e ricercatori rischiano di estinguersi, magari per essere sostituite da frettolose "novità", spesso solo apparentemente tali per il loro caduco successo mediatico. Questo rischio, sempre più in agguato quanto più le apparenze e la necessità di pubblicità militano con forza contro la sostanza del progresso scientifico, può essere proprio ridimensionato da operazioni storiografiche come questa collezione di strumentazioni biomediche: che, rivisitando i lenti ma costanti progressi del passato scientifico remoto e prossimo, giustificano le prospettive future soprattutto per i giovani che si interessano (o che iniziano) al lavoro di ricercatore.

Questi strumenti scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità, estetiche testimonianze fossili della qualità di un determinato filone di ricerca, saranno utili a far riflettere su quanto è stato fatto, fornendo indicazioni estremamente importanti per indirizzare i prossimi passi e le prospettive della ricerca.

Dall'analisi della nostra strumentazione, utilizzata per ricerche di fisiopatologia cardiovascolare (come doviziosamente illustrato da Amilcare Carpi De Resmini in questo volume), è possibile immaginare il procedere della metodologia, dal sistema cruento della misura, originariamente sviluppata all'estero sul cane con l'uso di semplicissimi flussimetri a cucchiaio – e poi trasferita alla più maneggevole cavia. La qualità del dato scientifico crebbe poi rapidamente in anni successivi a quelli dell'utilizzo di queste apparecchiature, quando la flussimetria elettromagnetica (che evitava lo sgorgare del sangue fuori dai vasi) permetteva misure sempre più precise e soprattutto assai meno cruente. Nessuna delle strumentazioni qui presentate può essere oggi ritenuta desueta, avendo comunque dato origine ad apparecchiature progressivamente più sofisticate e con cospicua evoluzione anche del design.

Dalla grossolana misura del flusso ematico cerebrale nel suo complesso si è oggi arrivati a quella basata sulla PET (Tomografia ad Emissione di Positroni), che permette di localizzare con notevole e crescente precisione flussi che si verificano anche in minute porzioni di tessuto cerebrale.

Questa tipologia di attrezzature venne importata dall'Austria, più specificatamente da Innsbruck, da Carpi De Resmini: a lui dunque il merito principale di averla saputa serbare per noi che oggi ci occupiamo di neuroscienze in queste medesime stanze. Furono inizialmente i tecnici di laboratorio Gino De Acetis, prima, e Livio Argiolas, poi, a sviluppare con Carpi De Resmini quelle tecniche cuore-polmone che per lunghi anni hanno dato lustro scientifico a questo laboratorio romano. Livio Argiolas, in particolare, è stato per lunghi anni, molto produttivi, il “mago” riconosciuto del preparato cuore-polmoni; Carpi De Resmini cercò di convincerlo – invano – a iscriversi all'Università a medicina, perchè avrebbe voluto affidargli sempre maggiori compiti e responsabilità all'interno del reparto.

Un aspetto importante, ma che non può essere desunto da un catalogo strumentale come quello qui proposto, riguarda aspetti cognitivi, o forse meglio neuro-cognitivi, relativi alla strettissima, indissolubile relazione tra lo strumento inerte e il suo umano compagno – tecnico o ricercatore – che lo seppe utilizzare, in qualche caso per lunghi decenni.

Un aneddoto che è restato scolpito nella storia del laboratorio (almeno per quella porzione che si trasformerà in Fisiopatologia di Organo e Sistema molti anni dopo) è quello di Carpi De Resmini che sovrintendeva alla conta del flusso sanguigno: il tecnico Luigi De Acetis, che a lungo aveva combattuto con i primi tentativi di organizzare un'apparecchiatura di misura con mezzi artigianali, batteva un tasto di una resistente – tranne qualche inevitabile inceppatura – macchina da scrivere; ad ogni goccia di sangue corrispondeva un colpo di tasto, dunque una lettera (sempre la stessa) impressa sul foglio. Un secondo “attendente” (Fausto Petrucci) mandava a capo la macchina da scrivere ogni 10 secondi, controllati da un puntualissimo orologio svizzero. D'altronde anche l'orchestratore di questo curioso sistema di misura (Daniel Bovet) era svizzero, e in grado di escogitare questa bizzarra complementarità funzionale “di alta precisione” tra due tecnici di laboratorio e una macchina da scrivere.

E quanti esperimenti furono immaginabili solo quando un determinato strumento finalmente permise quell'accuratezza di misura? Quante volte un fenomeno biologico di rilevanza fisiopatologica fu finalmente spiegabile grazie alla possibilità di registrare parametri o immagini che prima di quel particolare strumento non erano possibili – o addirittura concepibili? Solo un'attenta analisi storiografica basata sulle pubblicazioni coeve all'utilizzo della strumentazione qui illustrata potrà fornirci delle risposte soddisfacenti, ed è augurabile che questa seconda analisi sia effettuabile nel futuro prossimo.

Nel riflettere sulla contiguità esistenziale dello strumento e del suo operatore, alcuni aspetti umanamente negativi non possono essere taciuti. Con l'obsolescenza della strumentazione, non raramente decadeva la professionalità degli operatori, soprattutto quando per età anagrafica (non compensata da una plastica adattabilità all'innovazione), si rinunciava a procedere con il necessario cambiamento dello stile di lavoro. Chi scrive può testimoniare dell'obsolescenza di professionalità legate alla transizione tra valvole e transistor, più complessa per chi generazionalmente dovette affrontare anche il successivo passo della computerizzazione.

Il passaggio tra macchina da scrivere e videoscrittura fu in qualche caso davvero penoso, trovando inaspettate resistenze anche di fronte alla innegabile modernizzazione, consistente nella facilità di correzione del testo e alla speditezza nei tempi e nei modi del processo che, dal manoscritto originale prodotto dal ricercatore, culminava con l'arrivo in biblioteca del periodico stampato.

Anche se oggi non è inutile considerarne anche gli aspetti negativi, i più rilevanti dei quali restano la scarseggiante disposizione a scrivere *de novo* un testo anziché rimaneggiarne uno precedentemente videoscritto e non raramente già pubblicato, o la crescita almeno esponenziale del numero di pubblicazioni scientifiche a carattere periodico, motivata dalla facilità di redazione e pubblicazione digitalizzate. Da qui la conseguente frammentazione e ripetizione dei contenuti dei testi, con grave e accertato danno per l'aggiornamento tramite lettura e la difficoltà nell'identificare le informazioni realmente nuove e significative, soffocate dalla ingestibile massa di quelle spesso ripetitive e irrilevanti pubblicate e/o disponibili in rete. Un ultimo, pernicioso fenomeno è l'eccessiva facilità di correzione che incoraggia la sciatteria e riduce la vigilanza: infatti oggi la frequenza di errori è mediamente (a parità di status del mezzo considerato) assai più elevata di una volta.

Sarà perciò utile questo fascicolo tanto agli storici della scienza quanto agli operatori biomedici dei settori interessati all'utilizzo di quelle strumentazioni che hanno nel loro albero genealogico queste illustrate in questo catalogo. E sarà proprio da un'analisi onesta della qualità delle radici scientifiche della nostra istituzione che potranno fiorire rigogliosi germogli di ricerca, grazie a una vitale continuità tanto di intenti quanto di risultati.

Enrico Alleva e Renata Solimini
Istituto Superiore di Sanità

BREVE STORIA DEI LABORATORI DI CHIMICA TERAPEUTICA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

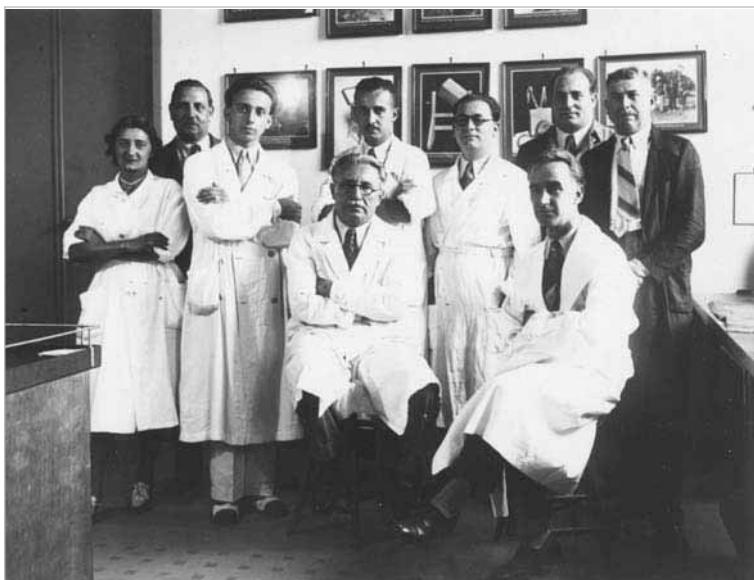
Giorgio Bignami e Amilcare Carpi De Resmini

Introduzione

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) emerse dalla seconda guerra mondiale senza danni significativi alle cospicue risorse umane, strumentali e logistiche che il direttore Domenico Marotta era riuscito a mettere insieme negli anni prebellici, grazie alle sue eccezionali capacità tecnico-scientifiche, manageriali e politiche. Infatti i micidiali bombardamenti di San Lorenzo del luglio-agosto 1943 lo avevano colpito solo “di striscio”: e rivedendo nelle foto e nei filmati d'epoca dell'onnipresente Istituto Luce lo scenario di devastazione e di morte in tutta la zona circostante – giù giù sino ai tram sventrati dalle bombe sul viale della Regina, vicinissimo all'Istituto, agli edifici diroccati del Policlinico Umberto I – ci si deve chiedere se non fosse stato ordinato ai puntatori dei Liberatori americani, che operavano di giorno e con una visibilità perfetta, di risparmiare il visibilissimo fabbricone, forse da considerarsi “extraterritoriale” in quanto costruito pochi anni prima con i dollari della statunitense Fondazione Rockefeller (per questo cofinanziamento italo-americano per la costruzione dell' Istituto di sanità pubblica, poi ISS, v. Anonimo, 1960; Accademia Nazionale delle Scienze, 2000; Bignami, 2002; Donelli e Serinaldi, 2003).

Anche il patrimonio strumentale era rimasto in larga misura intatto, salvo per lo scippo del moderno microscopio elettronico Siemens, prelevato (con tanto di ricevuta teutonicamente regolare) e quindi rimpatriato dall'occupante nazista⁽¹⁾. Infine – e questo era probabilmente il fatto più importante – praticamente intatto era anche il patrimonio umano, in particolare quello dei tre gruppi

⁽¹⁾Si trattava dell'originale dello strumento che poco dopo la fine della Seconda guerra mondiale venne ricostruito dai fisici dell'ISS e che attualmente è esposto nello scalone centrale dell'Edificio 1 dell'Istituto.



Ricercatori e tecnici del laboratorio di malariologia (al centro il capo laboratorio A. Missiroli). 1938

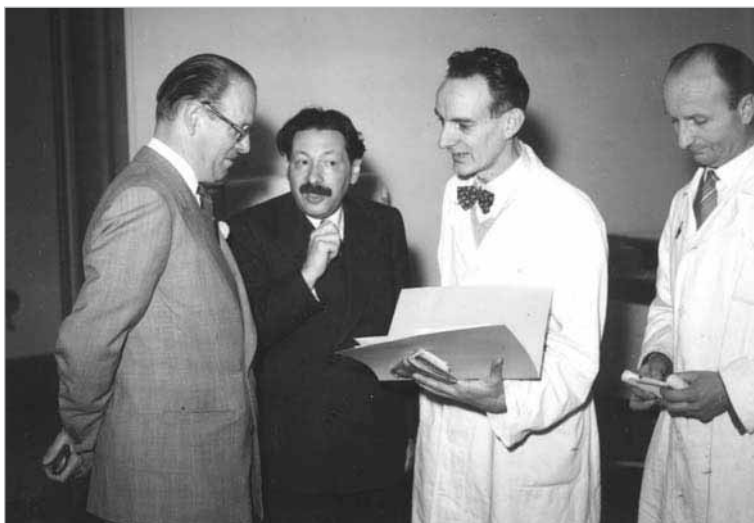
che maggiormente pesavano sulla scena dell'Istituto: cioè i malariologi il cui capo era Alberto Missiroli, già valido collaboratore dell'esperto della Fondazione Rockefeller Lewis Hackett, quindi responsabile delle attività che erano state alla base del patto italo-americano per il cofinanziamento dell'Istituto (v. il capitolo di Majori in *Accademia Nazionale delle Scienze*, 2000, pp. 137-147; Donelli e Serinaldi, 2003); il folto gruppo dei chimici guidato dallo stesso Marotta, capo degli omonimi laboratori oltre che direttore generale⁽²⁾; e il gruppo dei fisici guidato da Cesare Trabacchi, già collaboratore del gruppo Fermi nella precedente sede di via Panisperna, dove saggiamente amministrando i fondi del laboratorio di Fisica della sanità pubblica, meglio noto come

⁽²⁾La Direzione generale era nella sede attuale della Presidenza, accanto all'Aula Magna – l'attuale Aula Pocchiari – e all'ingresso principale che registrava il fitto via-vai dei visitatori spesso illustri, mentre la direzione dei laboratori di Chimica, provenienti dalla sede dell'ex convento di S. Eusebio in Piazza Vittorio, si trovava proprio nel cuore dell'edificio, all'attuale piano F, in corrispondenza del balcone delle bandiere (per l'opera di Marotta nelle varie fasi prima e dopo la fondazione dell'ISS, v. Anonimo, 1960; Bovet, 1975; *Accademia Nazionale delle Scienze*, 2000; Bignami, 2002).

Ufficio del Radio, si era meritato il titolo di “Divina Provvidenza” (v. il capitolo di Battimelli in *Accademia Nazionale delle Scienze*, 2000, pp. 149-160). Infatti Marotta, durante i nove difficili mesi dell’occupazione tedesca e della Repubblica di Salò, era riuscito con vari pretesti a rinviare di giorno in giorno, sino all’arrivo degli Alleati il 4 giugno 1944, l’esecuzione dell’ordine di trasferire uomini e mezzi nell’Italia del Nord, dove l’Istituto sarebbe probabilmente andato a morire.

Forte di questi assi nella manica – **cioè di risorse particolarmente ricche e qualificate rispetto alle condizioni di un paese devastato e immiserito, dove molto mancava e il poco che c’era spesso era razionato** – e forte anche di nuovi e validi appoggi politici, come quello del suo vecchio conoscente ed estimatore Francesco Saverio Nitti, reduce dal lungo esilio francese negli anni del regime fascista, Marotta non perse tempo. Da un lato, infatti, si fece subito promotore di energiche azioni a favore della salute pubblica, come la campagna antimalarica condotta da Missiroli, mirata prima a tamponare la minacciosa recrudescenza della malattia, soprattutto nelle zone devastate dagli eventi bellici, poi a sradicare l’infestazione. Dall’altro lato andava pensando e programmando importanti sviluppi in nuove aree tecnico-scientifiche che proprio negli anni di guerra avevano mostrato il loro notevole potenziale di ricadute a favore della salute pubblica, come quella dei chemioterapici e quella degli antibiotici; e questo, sempre tenendo a mente il precetto del suo maestro Emanuele Paternò ⁽³⁾: cioè che

⁽³⁾Emanuele Paternò, ordinario di chimica all’Università di Roma dove era stato chiamato nel 1893 dall’Università di Palermo, fu anche Direttore del Laboratorio di Chimica della Sanità pubblica, allora collocato nell’ex convento di S. Eusebio in Piazza Vittorio Emanuele. Qui cominciò la carriera romana di Domenico Marotta, chiamato da Paternò nel 1910, poco dopo la sua laurea presso l’Università di Palermo. Il testo di Paternò a sostegno di un forte impegno nella ricerca di base degli addetti ai laboratori con compiti “strumentali” è così riportato in apertura del fascicolo dei Rendiconti dell’Istituto Superiore di Sanità del 1960 dedicato al 25° anniversario dell’inizio della sua attività nel 1935, un anno dopo la inaugurazione formale del 1934 (cioè quello stesso fascicolo in cui si trova il testo citato come Anonimo, 1960): “Ho poi incoraggiato il personale ad intraprendere e continuare, nei limiti di tempo disponibile, ricerche scientifiche propriamente dette. E ciò non solo per non precludere ogni ulteriore carriera agli assistenti, ma anche ed ancor più perchè la esperienza mi ha mostrato che l’abitudine alla ricerca scientifica pura tiene viva l’intelligenza, la cultura e l’attitudine sperimentale, ed agevola l’esame di qualunque problema con larghezza di vedute. *Molti dei Laboratori speciali si riducono spesso ad officine ove si compiono quasi macchinamente delle analisi, e perdono ogni iniziativa ed ogni valore appunto perchè in essi è stato assopito ogni germe di vita scientifica*” (corsivo nostro).

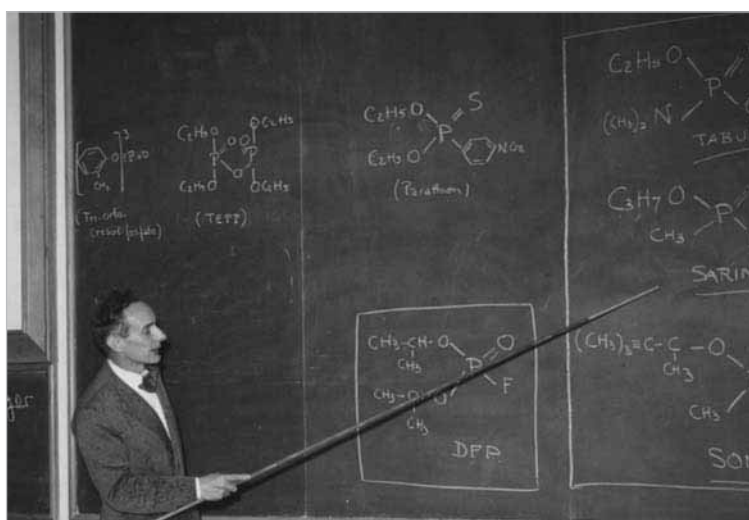


I premi Nobel E.B. Chain e D. Bovet con l'ambasciatore d'Inghilterra, a sinistra, e con il collaboratore di Bovet G.L. Gatti. 1956

le funzioni “strumentali” degli istituti di sanità pubblica, come quelle consultive e di controllo, dovessero essere sostenute da un forte apparato di ricerca di base, pena lo scadimento nella banale routine e la inesorabile dequalificazione. Così già nel 1947 Daniel Bovet e la sua stretta collaboratrice (e moglie) Filomena Bovet-Nitti potevano trasferirsi dall'Istituto Pasteur di Parigi a Roma, per fondare i nuovi Laboratori di Chimica terapeutica (LCT) dell'Istituto; e poco dopo Ernst Boris Chain, appena insignito del premio Nobel insieme a Fleming e Florey per il ruolo determinante da lui svolto nello sviluppo della penicillina (Clark, 1985; Lax, 2004), accettava anch'egli l'invito di Marotta a trasferirsi all'ISS per avviare importanti nuove attività come quelle di genetica e chimica microbiologica, finalizzate soprattutto (ma non soltanto) allo sviluppo e alla produzione degli antibiotici (Bovet, 1979-80; Clark, 1985; capitoli di Sheppard e di Gualandi in Accademia Nazionale delle Scienze, 2000, pp. 197-209 e 211-222).

All'operazione di fondazione dei LCT era venuto a mancare all'ultimo momento un contributo assai importante che avrebbe dovuto riguardare lo sviluppo della chemioterapia antibatterica.

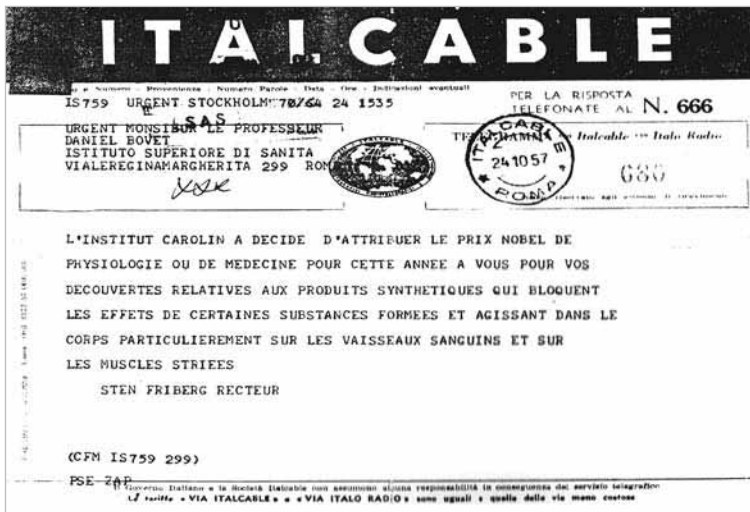
Infatti insieme ai coniugi Bovet doveva venire a lavorare a Roma Federico Nitti, fratello di Filomena: cioè il noto microbiologo che insieme a Daniel Bovet, farmacologo, e a Jacques Tréfouel (più tardi direttore dell'Istituto Pasteur), chimico del farmaco, aveva qualche anno prima condotto il memorabile lavoro col quale si mostrava che l'azione antibatterica del Prontosil rosso – il **primo agente anti-infettivo** realmente efficace, messo a punto da Domagk in una importante azienda chimico-farmaceutica tedesca – **era in realtà** dovuta a una piccola parte della voluminosa molecola del colorante, la para-amino benzensulfonamide (o sulfanilamide o sulfonamide o sulfamide: da qui la corsa in tutto il mondo per sviluppare la numerosa famiglia dei sulfamidici, dapprima soprattutto come agenti anti-infettivi, ma poi anche con altre importanti proprietà terapeutiche, come nel caso dei diuretici e degli antidiabetici orali; Bovet, 1991). Ma Federico Nitti, già afflitto da qualche problema di salute, poco prima di venire a Roma si contagiò accidentalmente con una coltura di bacilli di Koch particolarmente virulenta. In breve tempo fu stroncato da una forma fulminante di tubercolosi (e questo, poco tempo prima che venissero introdotti in terapia l'isoniazide e la streptomycin, rispettivamente il primo chemioterapico e il primo



Daniel Bovet durante una lezione sugli anticolinesterasici organofosforici.

antibiotico di elevata efficacia antitubercolare). Quindi lo sviluppo del settore di chemioterapia antibatterica dovette essere rinviato *sine die*, e le risorse disponibili vennero interamente dedicate alle aree di competenza di Daniel e Filomena Bovet.

Daniel Bovet, negli anni successivi al lavoro sui sulfamidici, aveva sviluppato all'Istituto Pasteur alcuni importanti settori della chimica terapeutica basati sulla sintesi mirata di nuovi prodotti poi sottoposti allo studio farmacologico, in particolare quello degli antistaminici e quello dei curari di sintesi. Tali lavori si ispiravano a una concezione che all'epoca era particolarmente innovativa, comportando lo studio sistematico degli agonisti e antagonisti di sostanze che si formano nell'organismo e qui svolgono funzioni di normale regolazione in vari processi fisiologici, ma che sono suscettibili di contribuire a deviazioni patologiche (nella figura il testo del telegramma con il quale fu trasmessa da Stoccolma a Bovet la notizia che gli era stato assegnato il premio Nobel per la medicina o la fisiologia per il 1957, con una motivazione che si riferiva a questi lavori). Negli anni di guerra, quando le drastiche restrizioni nei mezzi disponibili per la ricerca durante l'occupazione tedesca di Parigi spesso imponevano



Telegramma da Stoccolma con la notizia dell'assegnazione del premio Nobel per la medicina o la fisiologia al Prof. Daniel Bovet. 1957



Il Re di Svezia Gustavo VI Adolfo consegna il premio Nobel a Daniel Bovet. (10 dicembre 1957)

lunghe interruzioni delle attività sperimentali, i coniugi Bovet si erano impegnati in una esaustiva revisione della letteratura riconducibile alla strategia appena delineata, un lavoro che sarà pubblicato qualche anno più tardi (Bovet e Bovet-Nitti, 1948) e che gli allievi e collaboratori del laboratorio romano ribattezzeranno con rispettosa ironia “La Bibbia”⁽⁴⁾.

Già alcuni dei più autorevoli fisiologi e farmacologi dell’epoca avevano colto il carattere originale e innovativo di

questo approccio, ben prima della sua applicazione su più vasta scala nel laboratorio romano e del riconoscimento con la assegnazione del premio Nobel nel 1957. Per esempio Sir Henry Dale, il noto fisiologo che aveva gettato le basi degli studi sul ruolo dei mediatori chimici, già negli anni quaranta considerava Bovet il suo vero successore, come colui che oltre alle conferme sul piano teorico aveva pienamente dimostrato lo straordinario potenziale applicativo dell’approccio da lui inaugurato⁽⁵⁾.

⁽⁴⁾Il volume reca una significativa dedica “A notre frère et camarade Federico Nitti”, del quale si è appena detto, come per sottolineare la sua presenza in spirito nei nuovi LCT appena inaugurati.

⁽⁵⁾Infatti un presentatore di Bovet conferenziere potrà qualche anno dopo chiedere al pubblico: chi di voi non ha preso almeno una volta un farmaco inventato dal professor Bovet? E ancora un dettaglio curioso: la ammirazione di Dale era tale che all’arrivo dei coniugi Bovet a Oxford per il primo congresso internazionale di Fisiologia, nel 1948, Sir Henry non solo andò in persona a riceverli alla stazione ferroviaria, ma non trovandosi un facchino, li costrinse a una imbarazzante discussione insistendo per avere l’onore di portare lui stesso, già abbastanza anziano, una delle loro valigie!



Giovanni Battista Marini Bettò Marconi (a sinistra) con Bovet e il Prof. Wunderly. 1957

Fondazione e primi sviluppi dei Laboratori di Chimica terapeutica

Si avviò così nel 1947, dopo che Daniel Bovet ebbe preso la cittadinanza italiana – il che tra l'altro consentiva il suo ingresso nei ruoli della nostra pubblica amministrazione e la sua nomina a capolaboratorio⁽⁶⁾ – l'attività dei nuovi LCT. La logistica era inizialmente assai limitata, ma ben presto venne notevolmente ampliata grazie ai lavori di sopraelevazione dell'edificio principale, dove i LCT andarono a occupare l'ala Nord del nuovo 6° piano (allora 3° piano, contando da quello “nobile” dell'ingresso principale, della Direzione e dell'Aula Magna; attuale piano G dell'Edificio 1).

Anche le risorse umane crebbero rapidamente a partire dal primo piccolo nucleo che comprendeva i due Bovet e un ristretto numero di collaboratori arruolati in prima battuta. Particolarmente significativo fu l'arrivo nel 1949 di Giovanni Battista Marini Bettò Marconi, le cui notevoli competenze sia di chimica organica e

⁽⁶⁾Ma si trattava di un fermo impegno assunto con i famigliari e con gli altri esuli italiani a Parigi ben prima della fine della guerra, negli anni più bui quando erano rimasti in pochi quelli che nutrivano speranze di riscatto.

farmaceutica (in particolare nel vasto settore delle sostanze naturali, cui Marini già si era dedicato con successo nella precedente attività in America latina), sia di chimica biologica, consentirono di dare ai LCT l'assetto che avrebbero poi mantenuto per molti anni successivi (Accademia Nazionale delle Scienze, 1999). Infatti Daniel Bovet, capo dei laboratori – l'unica carica dirigenziale, al di sotto di quella di direttore di istituto e al di sopra di tutto il restante personale, che fosse contemplata dall'ordinamento del tempo – con il consenso di Marotta designò informalmente come vicecapi Filomena Bovet-Nitti e Marini Bettòlo, rispettivamente per i settori biofarmacologici e per quelli chimici. Si costituì così un trio dirigenziale particolarmente funzionale alle esigenze delle varie attività di ricerca: infatti, oltre alle specifiche competenze in esso rappresentate, era caratterizzato da una straordinaria coesione interna (fenomeno assai raro nelle istituzioni di ricerca, in cui ognuno tende a esser "prima donna"!) e da uno stretto rapporto di sincera amicizia e di reciproca stima e fiducia col direttore Marotta. Ciò contribuiva a superare le molte inevitabili difficoltà, a partire da quei Catch 22 burocratici che da sempre affliggono le pubbliche amministrazioni, di cui così efficacemente ha scritto Augusto Frassinetti (1973)⁽⁷⁾ e che hanno dato luogo a innumerevoli battute e dizioni maliziose, come il popolare acronimo UCAS (ufficio complicazione affari semplici).

I LCT crebbero rapidamente e con una notevole diversificazione delle attività e delle relative strumentazioni, ora acquistate da fornitori commerciali, ora fatte in casa interamente o in parte, grazie alla collaborazione di servizi tecnici straordinariamente diversificati ed efficienti. Tali servizi costituivano un chiaro esempio di quello che non era né il minore né l'ultimo dei molti assi nella manica del direttore Marotta, il quale era convinto che l'"assistente dei laboratori speciali" – come lo aveva definito il suo maestro Paternò⁽³⁾ – dovesse applicarsi anima e corpo al suo lavoro di ricerca e a quello

⁽⁷⁾L'edizione del 1973 qui citata era stata preceduta da una stesura più limitata nel 1952 per i tipi di Guanda (Parma). Vale la pena di ricordare, oltre al lapidario titolo "Misteri dei ministeri", il lungo sottotitolo che scimmietta lo stile degli antichi testi ibridato con quello dei ponderosi trattati scientifici di ispirazione germanica sui quali tribolavano i nostri padri e i nostri nonni: "Il primo trattato di Ministerialità Generale & Comparata arricchito di nuove rivelazioni ipotesi esempi e controprove in tre libri compiutamente ordinato".

collegato di tipo “strumentale”, basato sul know-how acquisito attraverso la ricerca, e basta: cioè senza gli sperperi di tempo ed energie e senza le preoccupazioni inevitabilmente distraenti che possono derivare volta per volta dai misteri dolorosi della gestione amministrativa, dalle laboriose istruttorie tecniche preliminari agli approvvigionamenti, dai rompicapo per assemblare strumenti o parti di strumenti da farsi in casa qualora non disponibili sul mercato (o non disponibili nella versione desiderata). Sotto il suo occhio costantemente vigile, tutta la macchina sia tecnica che amministrativa dell’ISS era oliata per funzionare secondo questa finalità, quasi come una lampada di Aladino pronta a soddisfare le più ardue richieste, purché ragionevolmente giustificate dalle esigenze del lavoro⁽⁸⁾.

A distanza di dieci anni dalla fondazione, l’equilibrio nella crescita delle varie componenti dei LCT si può verificare nella fotografia di gruppo scattata subito dopo l’annuncio del conferimento del premio Nobel a Daniel Bovet nel 1957. In questa immagine, infatti, oltre ai coniugi Bovet e a Marini Bettòlo seduti al grande tavolo della biblioteca-sala di riunione, e non contando gli ospiti e il personale non ricercatore, si trovano sei ricercatori

⁽⁸⁾Marotta faceva personalmente un minuzioso esame di merito di tutti i buoni d’ordine sia interni che esterni, prima del loro avvio agli uffici amministrativi e ai servizi tecnici; verificava sistematicamente che i beni e servizi ordinati venissero effettivamente e sollecitamente messi a buon uso. (Per esempio, in casi sospetti di costituire ordini a vanvera, in particolare di pubblicazioni, egli sospendeva l’inoltro della richiesta all’amministrazione. Dopo qualche settimana, in caso di mancato reclamo per l’eccessivo ritardo della consegna, convocava l’ordinante nel suo studio e tirava fuori dal cassetto, come paterno ammonimento a fare un uso più oculato delle risorse dell’Istituto, il buono d’ordine inevaso, detto in gergo “cadavere”). Marotta inoltre “esplorava” regolarmente di persona tutti i locali dell’Istituto, prendendo nota di ogni minima irregolarità, giù giù sino al vetro incrinato, alla mattonella sconnessa, all’apparecchio lasciato senza l’apposita copertura (v. nella commemorazione fatta da Bovet, 1975, la vivida descrizione delle attività dell’infaticabile “Domenico della domenica”). Infine un leggendario “camminatore” (il termine ufficiale col quale erano una volta chiamati i fattorini), Lorenzo Gricia, che riscuoteva la sua piena fiducia, era informalmente incaricato di farsi carico, oltre che delle commissioni di ufficio, di vari problemi personali dei ricercatori, dalle laboriose pratiche anagrafiche alle estenuanti procedure necessarie per ottenere il passaporto: preziosa figura che in quel di Napoli si sarebbe chiamata “spicciafaccende”, che, scorrazzando per tutta Roma su una moto con sidecar, risparmiava agli addetti ai lavori tecnico-scientifici varie giornate all’anno di frustranti peregrinazioni da un ufficio all’altro.



I coniugi Bovet con i collaboratori nella riunione di laboratorio subito dopo l'annuncio del conferimento del premio Nobel.

biomedici all'epoca in ruolo o con incarico stabile, anticamera dell'immissione in ruolo (sono nomi che quasi tutti si ritrovano nelle voci bibliografiche scelte per esemplificare le varie attività illustrate più oltre: Amilcare Carpi De Resmini, Gian Luigi Gatti, Vincenzo Longo, Maria Marotta, Wanda Scognamiglio, Michele Virno) e sei ricercatori chimici (Stefano Chiavarelli, Maria Ada Iorio, Rodolfo Landi Vittory, Luca Renzi, Guido Settimj, Vittorio Rosnati; è assente un settimo, Domenico Misiti) (per l'identificazione nella fotografia di gruppo v. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 29, 1993, Suppl.1, pag. 49, accessibile on line sul sito www.iss.it). I due settori di attività erano strettamente integrati tra di loro non solo sotto il profilo formale – cioè l'organigramma e le relative procedure concorsuali, unificate per chimici, biologi e medici, con prove in parte in comune, in parte specifiche per i due principali settori – ma anche sotto quello sostanziale dei programmi di sintesi chimica e di studio farmacologico di nuovi prodotti nei vari filoni. Tale modello era mutuato dal laboratorio di provenienza dei Bovet all'Istituto Pasteur, diretto da un leader di grande prestigio, Ernest Fourneau, che si chiamava appunto Laboratoires de Chimie Thérapeutique: il

plurale stava per indicare una organizzazione che precorreva quella dipartimentale, con vari specifici laboratori ciascuno condotto formalmente o informalmente da un responsabile equivalente all'attuale direttore di reparto.

Per diverso tempo, sino all'accendersi delle tensioni di cui si dirà più oltre, i LCT funzioneranno come una comunità caratterizzata da armonici rapporti scientifici e umani, e soprattutto da un grande rispetto dei bio-farmacologi per le competenze dei chimici, e viceversa, suscitando l'ammirazione e non di rado anche l'invidia di ospiti e visitatori di tutto il mondo. Oltre alle documentazioni scientifiche vere e proprie, che spesso riflettono importanti collaborazioni esterne e/o i soggiorni di lavoro di ospiti non di rado illustri, restano di questo clima testimonianze significative: per esempio, il "libro degli ospiti", dove al termine del soggiorno romano i collaboratori esterni erano tenuti a redigere un rendiconto del loro periodo di lavoro nei LCT, spesso accompagnato da un ritratto fotografico dell'autore. Qui spiccano i nomi e i testi assai interessanti sul piano scientifico, spesso entusiastici sul piano della esperienza umana e delle caratteristiche ambientali riscontrate nei LCT, di ricercatori già leader o futuri leader nei rispettivi settori di attività: come quelli del neurobiologo inglese Victor P. Whittaker (il primo ospite nel 1950), del farmacologo americano Maurice M. Rapport (1952), dell'endocrinologo israeliano Moses C. Shelesnyak (1954), del farmacologo inglese Ralph Kohn (1957), dello psicobiologo americano James L. McGaugh (1962), del farmacologo argentino Otto Orsingher (1962)⁽⁹⁾. Tale campione è

⁽⁹⁾Questo e molti altri documenti dell'archivio personale di Bovet, per una sua scelta comprensibile dopo gli eventi cui si accennerà più oltre, sono stati legati all'Archivio storico dell'Istituto Pasteur a Parigi (archivio istituito per volontà di un direttore suo grande amico, il premio Nobel Jacques Monod), e qui accuratamente inventariati (Institut Pasteur - Service des Archives, s.i.d.). Avendo uno di noi (G.B.) prestato assistenza ai famigliari, dopo la morte di Bovet nel 1992, per completare questo trasferimento già in parte effettuato in precedenza, egli può testimoniare che tra le carte conservate si trovano documenti di straordinario interesse: per esempio, i materiali di lavoro (appunti, parti di testo già redatte, bibliografie, e altro) che Bovet andava raccogliendo e collazionando per la redazione di una seconda e di una terza monografia dopo quella già citata sulla storia dei sulfamidici, dedicate rispettivamente alla storia dei curari e a quella degli antistaminici (di un notevolissimo "Diario universitario" del 1964 conservato nello stesso fondo si parlerà più oltre).

necessariamente incompleto in quanto mancano i nomi di scienziati illustri con i quali i ricercatori dei LCT avevano importanti scambi, ma senza le più lunghe permanenze dei veri e propri ospiti: come il fisiologo argentino e premio Nobel Houssay, il biofisico brasiliano Chagas, il farmacologo russo Anichkov, il biochimico statunitense Nachmansohn e molti altri riconosciuti leader dei rispettivi settori.

Le aree di ricerca nei Laboratori di Chimica terapeutica

Vanno ora sinteticamente illustrate le attività di ricerca e le relative realizzazioni nei poco meno di vent'anni che vanno dalla fondazione dei LCT alla uscita di scena dei coniugi Bovet dopo i traumatici avvenimenti dei primi anni sessanta. Questa analisi cioè non potrà comprendere le attività dei LCT nei dodici anni tra la partenza dei coniugi Bovet e la loro cessazione dopo il varo della legge di ristrutturazione dell'ISS 1973/519 (il decreto applicativo col nuovo organigramma, approvato nel 1976 ed entrato in vigore all'inizio del 1977,

istituiva al posto dei LCT i due laboratori di Chimica del farmaco e di Farmacologia). Infatti le vicende successive al 1964 sono a tal punto complesse da rendere impossibile un rendiconto pur sintetico (per qualche accenno v. Bignami, 2002). Inoltre la nostra cronistoria ha soprattutto una funzione propedeutica alla fruizione delle successive parti del presente volume, riguardanti apparecchiature che quasi tutte appartengono alle atti-

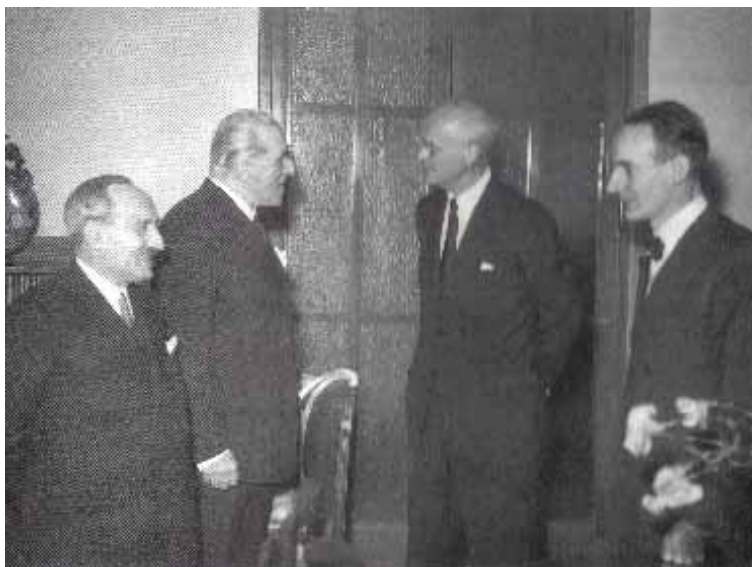


I coniugi Bovet. 1957

vità dei primi quindici anni di vita dei LCT. Infine, non potendosi qui fornire più di una limitata rosa di indicazioni bibliografiche, si deve rinviare per informazioni più complete alla bibliografia di Daniel Bovet nel fascicolo degli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità a lui dedicato dopo la sua morte (Bignami, 1993).

Le parti più consistenti delle ricerche avviate e sviluppate nei LCT trovano le loro radici nel lavoro svolto da Bovet all'Istituto Pasteur di Parigi sui simpaticolitici, sugli anticolinergici centrali e sui curari. Nello sviluppo di queste ricerche si evidenziano i principi ai quali si ispirava lo studio dei rapporti tra struttura chimica e attività biologica: uno studio che, come precisava la prefazione alla già citata monografia sui farmaci del sistema nervoso vegetativo (Bovet e Bovet-Nitti, 1948), non può limitarsi a compilare una specie di storia naturale delle molecole chimiche, descrivendone semplicemente le abitudini, l'habitat, il comportamento e il destino, ma deve implicare un processo di elaborazione e di verifica di ipotesi nel corso del quale non è raro imbattersi in risultati paradossali che in un attimo demoliscono ciò che si è lentamente e laboriosamente costruito. Ma, concludevano gli autori, agli occhi di chi li osserva con spirito onesto e rigoroso, sono questi fatti quelli che hanno ragione e che talora indicano in modo indiretto le nuove vie da seguire.

In questa concatenazione di ipotesi, di verifiche, di nuovi spunti di ricerca, di nuove tecniche di indagine, si inquadrano le ricerche sui simpaticolitici. Impernati sulla serie chimica dei benzodiosani – prodotti sintetizzati e caratterizzati nei primi anni trenta al Pasteur e valorizzati, una quindicina di anni più tardi, dal loro impiego nella diagnostica farmacologica dei tumori della midollare del surrene (Goodman e Gilman, 1955) – **gli studi in questo campo da un lato confermano l'attività simpato-adrenolitica di un'ampia serie di composti di questa famiglia e, dall'altro, danno lo spunto a ricerche volte a identificare nuovi composti di sintesi che più da vicino riproducano l'azione dell'ergotamina, prototipo naturale dotato di azione adreno-simpatolitica ma anche di proprietà ossitociche e antiemicraniche. Se, alla luce dei dati oramai acquisiti, queste ricerche hanno solo parzialmente soddisfatto le attese per l'attività ossitocica (Istituto Superiore di Sanità, 1952), deludendole viceversa sul piano**



Daniel Bovet in Istituto in occasione della conferenza tenuta il 24 gennaio 1956 dal farmacologo Carl Schmidt (secondo da destra). Sulla sinistra si riconoscono l'ematologo Giovanni Di Guglielmo e lo psichiatra Ugo Cerletti.

delle attese di una efficacia antiemcranica, esse hanno consentito di impostare metodologie e di formare competenze sulle quali si sono andati articolando nuovi indirizzi di ricerca. Gli studi sugli ossitocici hanno infatti portato ad approfondire i meccanismi dell'impianto dell'uovo fecondato e quelli delle prime fasi di sviluppo del prodotto del concepimento. Si sono così formate quelle competenze nel campo della fisiologia della riproduzione che poco più tardi contribuiranno alla buona riuscita dell'esperimento di selezione genetica per caratteristiche comportamentali (v. oltre).

Dall'elaborazione di modelli sperimentali atti a evidenziare gli effetti sulla circolazione cerebrale di dosi clinicamente efficaci di ergotammina, hanno preso spunto gli studi sulle risposte vascolari cerebrali ai farmaci viste come una variabile dipendente delle condizioni sperimentali (Bovet, Carpi e Virno, 1960). Si è così avviata l'analisi dei rapporti tra attività funzionale e flusso ematico cerebrale e allo stesso tempo si è documentata la comparsa di una refrattarietà vascolare cerebrale ai farmaci che accompagna

l'instaurarsi di una situazione cerebrale critica, con ovvie implicazioni nei confronti dell'uso dei vasodilatatori nella terapia delle cosiddette sindromi di insufficienza cerebrovascolare (Carpi, 1972). Si inquadrano infine fra gli studi sui modelli sperimentali di patologia vascolare cerebrale le ricerche sulla terapia farmacologica dell'edema cerebrale, ricerche avviate nei LCT e poi convalidate nella pratica neurochirurgica (Cantore, Guidetti e Virno, 1961).

Dai farmaci anticolinergici centrali sintetizzati all'Istituto Pasteur hanno preso spunto gli studi farmacologici ed elettrofisiologici sui ganglioplegici centrali (Longo, Von Berger e Bovet, 1954), poi sviluppati in un inquadramento più generale della farmacologia della formazione reticolare (Bovet, Longo e Silvestrini, 1957). Questi studi, insieme a quelli sugli effetti anfetaminici delle beta-tetraidronaftilammine (Bovet e Virno, 1952) e sulle sostanze stricninosimili (Longo, Silvestrini e Bovet, 1959), hanno costituito le premesse alle ricerche in campo psicofarmacologico illustrate più oltre.

Nel campo della farmacologia della trasmissione neuromuscolare, i primi lavori sulle molecole sintetizzate al Pasteur sul modello della tubocurarina sono stati sviluppati nei LCT con l'identificazione di molecole strutturalmente più semplici ma anche più efficaci.



I coniugi Bovet con un gruppo di visitatori.

Sono stati chiariti i rapporti tra struttura chimica e attività curarizzante (Istituto Superiore di Sanità, 1949; Bovet, 1951); sono state poste le basi farmacodinamiche per una classificazione dei bloccanti neuromuscolari (Crema, Scognamiglio e Bovet, 1959); si sono delineati i meccanismi specifici (Kohn e Bovet, 1956) e aspecifici (Bovet, Bovet-Nitti, Bettschart e Scognamiglio, 1956) che ne influenzano l'azione. A queste ricerche si collegano gli studi sugli alcaloidi curarizzanti delle *Strychnos* americane (Marini Bettòlo e Bovet, 1956) e quelli sugli algoritmi dell'antagonismo fra acetilcolina e curaro (Guarino e Bovet, 1949), uno dei primi esempi di quella farmacologia recettoriale che sarà destinata a raggiungere piena dignità in tempi più recenti. Come summa dei risultati delle attività in questo campo, esce verso la fine degli anni cinquanta un importante volume collettaneo a cura dei tre dirigenti dei LCT (Bovet, Bovet-Nitti e Marini Bettòlo, 1959).

Nei tardi anni cinquanta Bovet, con la collaborazione soprattutto di Filomena Bovet Nitti e di Gian Luigi Gatti, fece il "gran salto" dalle metodologie più strettamente fisiologiche e fisiopatologiche a quelle mirate allo studio dei comportamenti animali, mutuata dalla psicologia comparata e dalla psicologia fisiologica⁽¹⁰⁾. Si avviarono così una serie di ricerche nel campo della psicofarmacologia, tra le prime in Italia insieme a quelle di pochi altri come Silvio Garattini e Luigi Valzelli dell'Istituto Mario Negri di Milano (v. in particolare una raccolta dei lavori presentati al primo convegno internazionale di neuropsicofarmacologia tenutosi in Italia, comprese alcune ricerche svolte nei LCT dell'ISS: Garattini e Ghetti, 1957).

Tali ricerche, inizialmente dedicate alla migliore caratterizzazione degli effetti dei vari tipi di psicofarmaci sviluppati altrove – le prime generazioni di tranquillanti "maggiori" (neurolettici), di tranquillanti "minori" (ansiolitici) e di antidepressivi, tra i quali anche alcuni nuovi anti-monoamminossidasi sintetizzati dai chimici dei LCT – **si andarono poco dopo estendendo per comprendere un programma assai originale di farmacologia dell'apprendimento e**

(10) The Journal of Comparative and Physiological Psychology si chiamava appunto la principale rivista dell'area, edita dalla American Psychological Association, poi scissa in diverse riviste ciascuna dedicata a un più specifico settore.



Daniel Bovet tra i farmacologi Sergiey Anichkov (a sinistra) e Carl Schmidt alla cerimonia per la consegna delle lauree honoris causa dell'Università Carolina di Praga durante il Secondo Congresso Internazionale di Farmacologia. (20-23 agosto 1963)

della memoria. Questo programma, impiegando una vasta gamma di test di apprendimento con rinforzo sia positivo (in particolare vari tipi di labirinti) che negativo (test di avoidance o evitamento attivo e passivo) – in diversi casi con significative modifiche elaborate in casa, soprattutto per consentire l'automazione della programmazione degli esperimenti e della registrazione dei dati (v. per es. l'apparecchiatura per il condizionamento bidirezionale di evitamento tra gli strumenti di questa raccolta) – **permise di realizzare risultati significativi** in due aree di notevole interesse sul piano teorico, oltre che per le potenziali ricadute applicative, che tuttavia non si verificarono.

La prima di queste aree di sperimentazione era basata sui modelli di consolidamento della memoria i quali ipotizzavano il ruolo di una riverberazione della nuova informazione nei circuiti neuronali, funzionale alla transizione dalla “memoria a breve termine” a quella “a lungo termine”. Alcuni dei protocolli utilizzati per verificare tale ipotesi comportavano trattamenti pre- e post-

test con dosi sub-convulsivanti di prodotti stricnici sia naturali (appunto la stricnina) che sintetici, come il 1757 IS sintetizzato nei LCT. Questi studi ricevettero un particolare impulso durante il periodo di lavoro in Istituto, intorno al 1960, del già citato ospite James (Jim) L. McGaugh, che sarebbe poi diventato uno dei più noti esperti di psicobiologia dell'apprendimento e della memoria, rimanendo uno dei principali interlocutori esterni del gruppo di Bovet anche negli anni successivi al suo allontanamento dall'ISS, a Sassari e poi a Roma (v. più oltre).

La seconda area di lavoro, riguardante gli effetti di vari tipi di agenti colinergici, consentì di evidenziare notevoli fenomeni di facilitazione di diverse forme di apprendimento da parte della nicotina, un agonista colinergico di tipo appunto nicotinico. Questi risultati suscitarono il vivo interesse di autorevoli studiosi soprattutto statunitensi come Domino, Larson e von Euler (v. in proposito gli atti di un convegno dedicato alla nicotina, nel quale i coniugi Bovet presentarono in due rassegne un'ampia gamma di risultati ottenuti nei LCT: von Euler, 1965). In questa stessa area, alcuni risultati apparentemente paradossali, come la facilitazione dell'acquisizione e della performance delle risposte attive di evitamento bidirezionale da parte di agenti antimuscarinici (benactizina, scopolamina), per i quali l'ipotesi di partenza era un effetto opposto amnesizzante (Bignami, 1964), e in parallelo un deterioramento delle performance di evitamento passivo nello stesso apparato (Bovet, Robustelli e Bignami, 1965), si inquadreranno in un importante filone di ricerca neuropsicologica sviluppato in diversi laboratori di vari paesi. Si tratta di quel filone di rilevante importanza sia teorica che applicativa, che riguarda i fenomeni di disinibizione e perseverazione di vari tipi di risposte a seguito di disfunzioni fronto-limbiche, cioè disfunzioni sperimentalmente indotte nell'animale per via chirurgica o per via farmacologica, ovvero riscontrate in clinica a seguito di processi patologici o di interventi neurochirurgici necessari per finalità terapeutiche.

Ma l'interesse per questo vasto campo – il padre di Bovet, si noti, aveva svolto un ruolo di pioniere nello sviluppo di alcuni dei moderni indirizzi della psicologia; lo stesso Daniel, laureato in Scienze Naturali, originariamente arruolato dall'Istituto Pasteur per

collaborare come zoologo a studi di chemioterapia antiparassitaria, aveva sempre mostrato un forte interesse per le tematiche bio-evoluzionistiche, in particolare nel campo del comportamento – si estese ulteriormente per comprendere altri aspetti indipendenti dalle tematiche farmacologiche e neuropsicologiche. Un esperimento di selezione genetica avviato nei primi anni '60 riuscì a separare linee di ratti caratterizzate da notevoli differenze nelle capacità di apprendimento in un test di evitamento bidirezionale nella cosiddetta shuttle-box (Bignami, 1965; Bignami e Bovet, 1965). Furono così fondati i ceppi Roman High Avoidance (RHA) e Roman Low Avoidance (RLA), successivamente sviluppati dal consulente e collaboratore inglese Peter Broadhurst nel suo laboratorio di Birmingham (fu lui a “battezzare” i ceppi con le denominazioni appena citate) e quindi utilizzati in vari laboratori di diversi paesi per ricerche notevolmente diversificate di genetica del comportamento, di neuropsicofarmacologia, di neurochimica, di psicoendocrinologia, ecc. (v. per es. la Special Issue on Roman Rat della rivista “Behavior Genetics”, 1997).

Altri sviluppi in aree vicine ai Laboratori di Chimica terapeutica

Nel periodo al quale si riferisce l'analisi sin qui condotta, altri significativi sviluppi si erano verificati in aree vicine a quelle di competenza dei LCT. La più importante era indubbiamente quella fondata con la venuta di Ernst Boris Chain nel 1949, comprendente vasti settori di ricerca sia nel campo della chimica biologica (qui si formerà Francesco Pocchiari, il futuro direttore dell'ISS dal 1972 sino alla sua morte nel 1989), sia in quello della genetica e chimica microbiologica. Da tale attività verranno importanti risultati riguardanti soprattutto ma non soltanto gli antibiotici; inoltre si elaboreranno metodi e strategie di ricerca che hanno rappresentato un significativo anticipo dei successivi sviluppi biotecnologici. Senza pretesa di illustrare ulteriormente questo settore (v. Bovet, 1979-80; Clark, 1985), appare doveroso ricordare gli stretti rapporti tra i gruppi di Bovet e di Chain, originariamente arruolati da Marotta non solo per la specificità e l'eccellenza delle loro competenze, ma



A destra di Daniel Bovet, al ricevimento di Palazzo Barberini, si riconosce Ernst Boris Chain, premio Nobel 1945 per il suo contributo determinante alla scoperta delle proprietà antibiotiche della penicillina e per molti anni Direttore del Centro di Chimica Microbiologica dell'Istituto. 1957

anche per la complementarità degli sviluppi che dalla loro azione si potevano attendere. Oltre ad avere gli uffici di direzione a pochi metri l'uno dall'altro, Bovet e Chain condivisero per molti anni l'ampio locale sull'attuale piano G dell'edificio centrale che serviva come biblioteca e sala di riunione in comune tra i due settori ⁽¹¹⁾. Qui i due scienziati spesso si trovavano seduti allo stesso tavolo a consultare libri e riviste e a scambiare impressioni e commenti. I loro rapporti erano caratterizzati da grande reciproco rispetto e stima, ma allo stesso tempo da quella inevitabile rivalità che

(11) Fu ovviamente lo stesso Marotta, quando fece ampliare l'edificio con la sopraelevazione già menzionata, a programmare lo stretto contatto anche logistico fra i due gruppi e i rispettivi capi. Più tardi, quando furono assegnati alle attività dirette da Chain più ampi spazi in altre parti dell'Istituto, Marotta propose allo stesso Chain di traslocare in un ufficio contiguo ai nuovi laboratori. Ma l'estroso personaggio ostinatamente rifiutò: tanto si era affezionato sia alla sua "camera con vista" sino alle montagne, uno spettacolo che secondo lui era indispensabile per l'ispirazione dei suoi lavori e dei relativi scritti, sia alla sala della biblioteca dove si erano andate formando preziose collezioni di libri e riviste, con vista dal lato opposto sui luminosi tramonti romani. O forse Chain non voleva rinunciare alle stimolanti schermaglie con i suoi vicini Bovet, che dato il suo carattere erano indubbiamente gratificanti (v. nota successiva).

connota le dinamiche tra “due tigri sulla stessa collina”, per dirla col noto proverbio cinese⁽¹²⁾.

Più tardi Marini Bettòlo, che nel 1959 aveva lasciato i LCT per assumere la carica di capo dei laboratori di Chimica Biologica⁽¹³⁾ e che successivamente diventerà direttore dell'Istituto, svolse un ruolo determinante per agevolare il ritorno in Italia di Rita Levi Montalcini. Infatti, superando non poche difficoltà logistiche e altre, offrì l'ospitalità in ISS a lei e a un primo gruppo di collaboratori italiani, nel quale già si distingueva per il suo ruolo di leader Piero Angeletti (che più tardi, sino alla sua prematura scomparsa, sarà il direttore scientifico della Merck Sharp & Dohme italiana). Ciò avveniva in un momento particolarmente delicato, nel quale l'operazione del rientro in Italia del futuro premio Nobel rischiava di fallire a causa dei ripetuti rinvii nella allocazione di quelle risorse che il Consiglio Nazionale delle Ricerche aveva promesso per la fondazione dell'Istituto di Biologia Cellulare (v. in proposito le significative testimonianze nella raccolta di lettere inviate dagli Stati Uniti ai famigliari da Levi Montalcini, 2000). In un breve periodo, quindi, si trovarono a lavorare in Istituto sia il farmacologo e il biochimico già insigniti del premio Nobel, sia la neurobiologa che riceverà più tardi il prestigioso riconoscimento, ma che già in quel periodo godeva di fama internazionale per le sue innovative ricerche sul Nerve Growth Factor (NGF): una situazione non solo inconsueta per le istituzioni di ricerca italiane, ma anche di tutto rispetto a fronte dei più accreditati centri di eccellenza in paesi scientificamente assai più sviluppati del nostro.

(12)Chain era notoriamente irruento e battagliero, con uno stile che in inglese si definirebbe flamboyant, come è stato a più riprese sottolineato da alcuni autorevoli autori che si sono occupati di lui (Clark, 1985; Lax, 2004); Bovet invece era piuttosto l'incarnazione del pascaliano “esprit de finesse”, ma allo stesso tempo poco incline ai cedimenti. Vari gustosi episodi riguardanti i rapporti tra i due hanno alimentato più di una leggenda metropolitana, su cui tuttavia non è il caso di dilungarsi in questa sede.

(13)I laboratori di Chimica biologica furono formalmente inseriti nell'organigramma ufficiale dell'ISS solo in tale data. Infatti Chain non aveva voluto prendere la cittadinanza italiana per non perdere, secondo le leggi del tempo, quella britannica; quindi non era mai potuto diventare Capo di Laboratori analoghi agli altri dell'Istituto (come i LCT diretti da Bovet) e aveva sempre svolto il suo lavoro con contratti speciali e con incarichi direttivi affidati da Marotta al di fuori degli ordinamenti delle pubbliche amministrazioni, come quello di responsabile del Centro Internazionale di Chimica Microbiologica.

La grave crisi degli anni '60

Siamo così giunti agli ultimi anni del lavoro in ISS di Daniel e Filomena Bovet, anni nei quali vari problemi e crescenti tensioni erano andati affiorando sia nei rapporti interni, sia in quelli tra l'Istituto e varie parti esterne. Si erano infatti progressivamente irrobustiti alcuni focolai di opposizione alla direzione di Marotta, che nel 1960 aveva celebrato con grande solennità i 25 anni di attività dell'Istituto (v. il fascicolo speciale dei "Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità" che in apertura reca il testo già citato come Anonimo, 1960) e che forse si illudeva di poter ottenere ulteriori deroghe alle regole sui limiti di età (Marotta, nato nel 1886, nel 1961 compiva 75 anni). Sul piano formale, molte critiche si basavano sul suo forte impegno per la ricerca di base, che favoriva soprattutto attività come quelle dei gruppi di Bovet e di Chain – il che inevitabilmente creava ostilità e gelosie – e che secondo i detrattori sarebbe andato a scapito delle attività "strumentali" più immediatamente finalizzate alla tutela della salute pubblica. Ma si trattava di pretesti in un giuoco di potere nel quale si erano formate innaturali alleanze tra alcuni tecnici (ora assai qualificati, ora meno qualificati) e alcuni amministrativi frustrati dalla scarsa propensione del direttore a rispettare i già citati "Misteri dei Ministeri".

Questi focolai di dissidenza si raccordavano sin troppo facilmente alla crescente ostilità politica esterna per le "anomalie" di una importante pubblica amministrazione che veniva governata con criteri meritocratici, piuttosto che secondo regole di spartizione politico-clientelare come quelle del noto "Manuale Cencelli". Sotto questo profilo Marotta e i dirigenti a lui più direttamente legati, come Bovet, non si smentivano: cioè se il precedente Marotta in camicia nera si era coraggiosamente opposto alle pressioni di quei gerarchi che chiedevano di chiudere un occhio su varie manipolazioni e adulterazioni degli alimenti, per favorire interessi speculativi, lo stesso Marotta, sino all'ultimo periodo della sua direzione, aveva seguito a sostenere linee di intervento in campo sanitario ispirate a regole strettamente tecnico-scientifiche e a criteri di pubblica utilità, piuttosto che a criteri di opportunità politica o di interesse clientelare.

Comunque, come si può vedere in varie analisi tutte dense di interrogativi (Bovet, 1975; Bignami, 2002; Paoloni, 2003), molti aspetti delle vicende che seguirono la fine della direzione Marotta, causando tra l'altro le fughe dei Bovet e di Chain, in stretto rapporto con l'azione penale contro lo stesso Marotta, restano oscuri e forse non saranno mai chiariti. Varie ipotesi sono state formulate in proposito, senza possibilità né di conferma né di smentita. Alcune insistono sul ruolo dell'ISS voluto da Marotta, un ruolo che avrebbe innescato intrighi internazionali mirati a eliminare la "scandalosa" incursione di un ente pubblico sui terreni di caccia degli oligopoli privati, come nel caso dello sviluppo e della produzione di antibiotici. Altre ipotesi hanno carattere più "ecumenico", in quanto sottolineano come nei primi anni '60 si considerassero gravi anomalie le gestioni indipendenti dagli indirizzi politici dominanti sia di Marotta all'ISS che di Felice Ippolito all'ente nucleare, che quindi dovevano essere ambedue immolati sull'altare delle cosiddette compatibilità.

All'interno dei LCT, un evento che a prima vista poteva sembrare un semplice episodio di ordinaria amministrazione istituzionale, svelò di colpo le gravi tensioni che si erano andate accumulando: si tratta del già menzionato allontanamento di Marini Bettòlo nel 1959, per andare a dirigere i laboratori di Chimica Biologica. Bovet subito chiarì che non intendeva affidare la carica di vice-capo laboratorio per il settore chimico – carica, come si è già visto, soltanto informale, ma non per questo meno importante e meno ambita – **all'uno o all'altro dei chimici con maggiore anzianità ed esperienza in gara tra di loro**. Chiamò invece per svolgere tale funzione il francese A. Funke, suo ex-collega chimico dell'Istituto Pasteur, ma tale esperimento naufragò in modo assolutamente disastroso. L'indesiderato Funke, infatti, persona tranquilla e civile – non spetta a noi, che chimici non siamo, un giudizio sulla sua competenza e capacità di svolgere un ruolo delicato e difficile, come quello del coordinamento di un gruppo di chimici segnato da profonde rivalità – fu letteralmente subissato da vessazioni di ogni sorta: al punto che dopo breve tempo, giunti lui e la sua collaboratrice e moglie sull'orlo del collasso nervoso, furono costretti alla fuga.



Giordano Giacomello.

Ciò rappresentava ovviamente un duro colpo all'autorità di Bovet, già in difficoltà per vari altri problemi e per i sempre più insistenti attacchi dall'esterno – compreso un fuoco incrociato di articoli in stile stampa-spazzatura – il quale non poté evitare l'esito infausto di questo esperimento.

All'incidente appena menzionato si andarono aggiungendo ogni giorno altri problemi; e questo, malgrado la notevole disponibilità

e correttezza del nuovo direttore Giordano Giacomello, pur nominato da parti politiche avverse a Marotta con il mandato non scritto di liquidare le eredità marottiane, *in primis* la condizione privilegiata dei settori diretti da Bovet e da Chain. La goccia che fece traboccare il vaso fu l'avvio con accuse pretestuose del procedimento penale contro lo stesso Marotta (e per buona giunta anche contro Giacomello: forse perchè non era stato abbastanza ligio agli "ordini di scuderia" di tartassare i settori appena menzionati? o per aver resistito a pressioni interne, fortemente sostenute da parti politiche esterne, perchè asseccasse con la sua grande autorevolezza accademica vocazioni di carriere napoleoniche?). A questo punto i coniugi Bovet decisero di lasciare l'Istituto: in gran segreto, onde ridurre al minimo il rischio di azioni "preventive", Bovet presentò il suo memorabile *curriculum* (Bovet, 1963) e gli altri documenti di rito per il concorso a una cattedra di farmacologia per l'Università di Sassari, lo vinse e se ne andò sbattendo la porta; dopodiché per molti anni non volle neanche più metter piede in Istituto, esprimendo a più riprese aspri giudizi sulle vicende di cui si è appena detto (v. per es. quelli che sono rimasti agli atti nella sua commemorazione di Marotta qui ristampata in Appendice: Bovet, 1975).

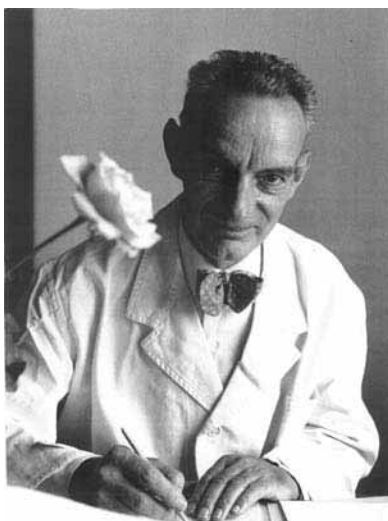
Anche Chain era nel frattempo fuggito in Inghilterra, dove gli era stata offerta una cattedra all'Imperial College di Londra, non senza aver prima anche lui espresso durissimi giudizi sugli attacchi

all'Istituto e a Marotta, giudizi che gli procurarono qualche grana giudiziaria per offesa alla magistratura. E intanto dagli ambienti scientifici e medici di tutto il mondo giungevano reazioni sdegnate per degli eventi che apparivano al di fuori di ogni logica sia scientifica che politica; cioè per degli atti distruttivi nei riguardi di una delle istituzioni più avanzate e accreditate, una istituzione universalmente considerata come esempio unico di coesistenza di qualificate attività di ricerca di base e di efficaci attività di consulenza e controllo a favore della sanità pubblica.

Ma vi è una coda curiosa a questa brutta storia, a conferma di una popolare battuta sui fatti nostrani (“la situazione è disperata, ma non è seria”). Bovet, che era dotato di uno spiccato senso dell'umorismo, teneva durante il concorso a cattedra espletato nel 1964 un diario segreto, in uno stile che maliziosamente imitando quello di uno scolarotto – **il supporto era un comune quaderno di scuola dalla copertina nera, il titolo “Diario universitario” –** ulteriormente sottolineava il carattere grottesco degli avvenimenti riferiti⁽¹⁴⁾. Nel diario sono registrati i tragicomici retroscena del concorso, retroscena che venivano regolarmente confidati a Bovet da un autorevole farmacologo suo estimatore e amico, membro della commissione ma in disaccordo con gli altri componenti coalizzati contro l'outsider⁽¹⁵⁾. In queste note si parla ora delle manovre per negare l'idoneità, con il ricorso a una motivazione di insufficienza della esperienza didattica – **si noti che nelle conferenze, nei corsi, nei congressi nazionali e internazionali, Bovet faceva il pienone anche prima di ricevere il premio Nobel, grazie a uno stile particolarmente efficace di esposizione degli argomenti trattati – ora di fantasiose**

⁽¹⁴⁾Questo diario si trova ora insieme agli altri documenti del fondo Bovet nel già menzionato Archivio storico dell'Istituto Pasteur a Parigi (v. precedente Nota 9; voce 2a, pg. 2 dell'inventario ivi citato).

⁽¹⁵⁾Per discutere la spinosa questione della candidatura Bovet, vero e proprio fulmine a ciel sereno vissuto come una sciagura nazionale, si era addirittura convocata una riunione segreta dei cattedratici del settore. Da tale incontro era scaturita una sofferta delega ai componenti della commissione per un eroico tentativo di bocciare il premio Nobel – **una manovra che se fosse riuscita li avrebbe prevedibilmente esposti al ludibrio della comunità scientifica internazionale, mentre se fosse fallita avrebbe attirato su di loro i malumori della corporazione.**



Daniel Bovet al tavolo da lavoro.

iniziative in sede politica, come quella di proporre una legge per l'assegnazione di cattedre *ope legis* ai premi Nobel, in modo da non rompere le uova nel paniere dei concorsi, dove le precedenze erano preliminarmente concordate per anni e secoli a venire.

Di fronte a un tale squallore, incute rispetto la decisione di Bovet di rifiutare le molte offerte che gli venivano per una sistemazione all'estero: cioè di voler mantenere l'impegno da lui in precedenza assunto per promuovere

la ricerca e la cultura scientifica italiana, contentandosi di una cattedra nella più periferica di tutte le nostre sedi universitarie. Da qui egli riprenderà, a quasi sessant'anni, una paziente opera di ricostruzione, dapprima con le attività del centro istituito dal CNR presso l'Università di Sassari, poi con il trasferimento a Roma (ma alla facoltà di Scienze, cattedra di Psicobiologia) e con la fondazione dell'Istituto di Psicobiologia e Psicofarmacologia dello stesso CNR: quindi oramai lontano dai problemi delle facoltà mediche e delle loro cattedre di farmacologia, lontano dalle inevitabili influenze politico-clientelari sulle istituzioni pubbliche, più vicino invece alla già menzionata vocazione bioevoluzionistica applicata all'area del comportamento, in un settore che in Italia esige una forte spinta per recuperare gravi ritardi di sviluppo. Tuttavia tale parte della storia, come già accennato, non può esser raccontata in questa sede: per essa si deve rinviare ad altre fonti (v. in particolare gli articoli di Oliverio, Castellano e Corbellini nel fascicolo di Sapere con le commemorazioni in memoria di Bovet nel 1992 e quelli nel fascicolo degli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità con gli atti del convegno nel primo anniversario della morte, Bignami, 1993; v. anche Bignami, 2000).

L'eredità dei Laboratori di Chimica terapeutica

In conclusione, resta da rispondere a una domanda prima di chiudere questa cronaca: cosa rimane della eredità dei LCT, oltre a una vasta raccolta di lavori scientifici spesso pubblicati sulle riviste internazionali di maggior prestigio, oltre al limitato campione di strumenti dismessi qui di seguito presentato? Rimane essenzialmente una impostazione culturale e scientifica fortemente innovativa di alcune aree importanti di attività – **aree oggi più vive e vitali che mai**, benchè com'è logico nulla sia rimasto come prima sul piano degli organigrammi, dei programmi, delle strumentazioni e delle procedure.

Il settore della farmacologia biomedica, dopo un quarto di secolo di ulteriore sviluppo dal 1977 in poi nel Laboratorio di Farmacologia, rappresenta oggi una componente di primaria importanza del Dipartimento del Farmaco. Lo stesso vale per il vasto settore della Chimica del farmaco, ampiamente sviluppato nell'omonimo laboratorio anch'esso filiato dai LCT. Dal laboratorio di Farmacologia venivano stralciate, con un secondo decreto del 1982⁽¹⁶⁾, alcune aree di attività non strettamente farmacologiche, soprattutto nel campo della neurobiologia-neurofisiopatologia e in quello delle scienze del comportamento, per istituire il Laboratorio di Fisiopatologia di organo e di sistema (LFOS). In tale collocazione dette attività si sono andate potenziando e diversificando per due decenni, anche con importanti apporti dall'esterno, sino alla loro confluenza nell'attuale Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze. Ma su tali sviluppi non appare opportuno insistere ulteriormente in questa sede: da un lato, infatti, essi non riguardano la strumentazione qui presentata, dall'altro gli autori di questa

⁽¹⁶⁾Cioè quello promulgato onde consentire l'ampliamento dei compiti dell'ISS previsto dalla legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale (legge 1978/833), che indicava l'Istituto come organo tecnico-scientifico del Servizio stesso e alla quale era seguito un cospicuo allargamento degli organici. Ma nel periodo successivo a tale provvedimento, la mancata approvazione delle specifiche leggi sui farmaci previste dalla 1978/833 (in larga misura una ottima legge-quadro, ma purtroppo non sostenuta da meccanismi atti ad assicurare la promulgazione di provvedimenti successivi definiti solo in linea di massima) creò non pochi problemi dei quali tuttavia non si può dire in questa sede (per qualche accenno v. Bignami, 2002).

cronaca sono stati i primi due direttori del LFOS, mentre il successivo direttore, il neurobiologo Giulio Levi venuto dal CNR poco dopo la fondazione del laboratorio, ha dimostrato coi suoi collaboratori il ruolo determinante dell'apertura agli apporti esterni.

Insomma, lo spirito originario dei LCT rimane sempre vivo a quasi sessant'anni di distanza dalla loro fondazione, a quarant'anni dall'uscita di scena dei loro fondatori, a oltre venticinque anni dalla loro cancellazione dall'organigramma dell'ISS: malgrado gli eventi potenzialmente distruttivi di cui si è detto, malgrado le molte altre difficoltà dei periodi successivi, malgrado le variazioni di organigrammi e programmi di attività rese necessarie dall'evolvere dei tempi e dal mutare delle esigenze. Questa è la più efficace riprova di quanto fossero qualificate e opportune le scelte operate nel difficile clima del secondo dopoguerra da Domenico Marotta, da Daniel e Filomena Bovet e da Giovanni Battista Marini Bettòlo, tutte persone animate da uno straordinario coraggio oltre che dotate di eccezionali capacità e competenze. Pertanto questo primo volume della collana sul patrimonio storico-scientifico dell'Istituto, e in particolare questa nostra cronaca, sono doverosamente dedicati con rispetto e gratitudine alla loro memoria.

Bibliografia

- Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL (1999). G.B. Marini Bettòlo (1915-1996): la figura e l'opera. Accademia Nazionale delle Scienze, Roma.
- Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL (2000). Convegno in onore di Domenico Marotta nel 25° anniversario della morte. Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Memorie di Scienze Fisiche e Naturali, Serie V, Vol. 23 (parte II, tomo I):77-247.
- Anonimo (1960). Senza titolo. Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità 23(XII):I-XXXVII.
- Bignami G. (1964). Effects of benactyzine and adiphénine on instrumental avoidance conditioning in a shuttle-box. *Psychopharmacologia* 5:264-279.
- Bignami G. (1965). Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat. *Animal Behaviour* 13:221-227.
- Bignami G. (a cura di) (1993). Ricordo di Daniel Bovet. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 29 (Suppl. 1):1-104.
- Bignami G. (2000). Daniel Bovet, un umanista in laboratorio. *Sapere* 66(5):60-65.

- Bignami G. (2002). Origins and subsequent development of the Istituto Superiore di Sanità in Rome (Italy). *Annali di Igiene* 14(Suppl. 1):67-95.
- Bignami G., Bovet D. (1965). Expérience de sélection par rapport à une réaction conditionnée d'évitement chez le Rat. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 260:1239-1244.
- Bovet D. (1951). Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 54:407-437.
- Bovet D. (1963). *Notizie sull'operosità scientifica e elenco delle pubblicazioni*. Roma.
- Bovet D. (1975) Domenico Marotta. *Accademia dei Lincei (Celebrazioni Lincee N. 91):1-16* (anche in *Rendiconti dell'Accademia Nazionale dei XL, Serie 5, vol. I-II, pp. 1-14, 1975-1976*; ristampa in Bignami 1993, pp. 7-21.
- Bovet D. (1979-80). Ernst Boris Chain (1906-1979). *Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Memorie di Scienze Fisiche e Naturali, 98° (Vol. IV, fasc. 4):27-40*.
- Bovet D. (1991). Vittoria sui microbi. Storia di una scoperta. Bollati Boringhieri, Torino (Originale in francese: *Une chimie qui guérit. Histoire de la découverte des sulfamides*. Payot, Paris, 1988).
- Bovet D., Bovet-Nitti F. (1948). *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*. Karger, Basel.
- Bovet D., Bovet-Nitti, F., Bettschart, A., Scognamiglio, W. (1956). Mécanisme de la potentialisation par le chlorhydrate de diéthylamino-éthylidiphénylpropylacétate des effets de quelques agents curarisants. *Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta* 14:430-440.
- Bovet D., Bovet-Nitti, F., Marini Bettò G.B. (Eds.) (1956). *Curare and Curare-like Agents*. Elsevier, Amsterdam.
- Bovet D., Carpi A., Virno M. (1960). Pharmacodynamie de la circulation cérébrale. *Experientia* 16:1-20.
- Bovet D., Longo V.G., Silvestrini B. (1957). Les méthodes d'investigation électrophysiologiques dans l'étude des médicaments tranquillisants. Contribution à la pharmacologie de la formation réticulaire. In: Garattini, S. & Ghetti, V. (1957) p. 193.
- Bovet D., Robustelli F., Bignami G. (1965). Etude du conditionnement inhibiteur chez le rat. Action de l'amphétamine, de la chlorpromazine et des agents cholinergiques. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 260:4641-4645.
- Bovet D., Virno M. (1952). Proprietà analettiche e ipertermizzanti della tetraidro-beta-naftil-etil-ammina(ErTHN). *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 15:870-904.
- Cantore G.P., Guidetti B., Virno M. (1961). Oral glycerol for reduction of intracranial pressure. *Journal of Neurosurgery* 21:278-283.

- Carpi A. (1972). Central nervous system stimulants; Conclusions. In: A. Carpi (Ed.) *Pharmacology of the Cerebral Circulation*. Pergamon Press, Oxford, pp. 181-201; 329-342.
- Castellano C. (1992). Le ricerche di psicofarmacologia. *Sapere* 58(7):46-48.
- Clark R.W. (1985) *The Life of Ernst Chain. Penicillin and Beyond*. Weidenfeld & Nicolson, London.
- Corbellini G. (1992). Dai sulfamidici agli antistaminici. *Sapere* 58(7):49-53.
- Crema A., Scognamiglio W., Bovet D. (1951). Action of some pachycurares and leptocurares on the neuromuscular transmission in the chicken. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 122:152-167.
- Donelli G., Serinaldi E. (2003). Dalla lotta alla malaria alla nascita dell'Istituto di sanità pubblica. Il ruolo della Rockefeller Foundation in Italia: 1922-1934. Laterza, Bari.
- Frassinetti A. (1973). *Misteri dei ministeri*. Einaudi, Torino.
- Garattini S., Ghetti V. (Eds.) (1957). *Psychotropic Drugs*. Elsevier, Amsterdam.
- Goodman L.S., Gilman A. (1955). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. II ed. MacMillan, New York, pp. 589-590.
- Guarino S., Bovet D. (1949). Relazioni quantitative nell'antagonismo tra l'acetilcolina e un curaro di sintesi (2559 F.). *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 12:215-236.
- Institut Pasteur – Service des Archives (s.i.d.). *Inventaire du fonds d'archives Daniel Bovet (1907-1992)*. Paris. 23 p.
- Istituto Superiore di Sanità (1949). Numero speciale sui curari di sintesi. *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 12:5-264.
- Istituto Superiore di Sanità (1952). Ricerche sui simpatolitici e sugli oitocici di sintesi della serie dell'ergotamina. *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 15: 723-1040.
- Kohn R., Bovet D. (1956). The influence of anticholinesterases on the neuromuscular block produced by suxamethonium. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 8: 309-317.
- Lax, E. (2004). *The Mold in Dr. Florey's Coat: The Story of the Penicillin's Miracle*. Henry Holt, New York.
- Levi Montalcini R. (2000). *Cantico di una vita*. Cortina, Milano.
- Longo V.G., Silvestrini B., Bovet D. (1959). An investigation of convulsant properties of the 5-7-diphenol-1-3-diazamantan-6-ol (1757 I.S.). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 126:41-49.
- Longo V.G., Von Berger G.P., Bovet D. (1954). Action of nicotine and the "Ganglioplégiques centraux" on the electrical activity of the brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 111:349-359.
- Marini Bettòlo G.B., Bovet, D. (1956). Chemical and pharmacological studies of the alkaloids of *Strychnos* sp. from Brazil. *Selected Scientific Papers from the Istituto Superiore di Sanità* 1:26-37.

I laboratori di chimica terapeutica

- Oliverio A. (1992). Daniel Bovet. *Sapere* 58(7):39-45.
- Paoloni G. (2004). Il caso Marotta: la scienza in tribunale. *Le Scienze* N. 431:88-93.
- Special issue on Roman Rat (1997). *Behavior Genetics* 27:499-582.
- Von Euler U.S. (Ed.) (1965). *Tobacco alkaloids and related compounds*. Pergamon Press, Oxford.

GLI STRUMENTI DI CHIMICA TERAPEUTICA. CARATTERISTICHE, IMPIEGHI E SCHEDE CLASSIFICATIVE

Amilcare Carpi De Resmini e Giorgio Bignami

PREMESSA

Nella storia della ricerca biomedica la nascita del “metodo grafico” nei primi anni della seconda metà dell'Ottocento (vedi Schede 1 e 3) ha segnato il passaggio dalle osservazioni fondamentali dei pionieri del Sei-Settecento (Harvey, Malpighi, Spallanzani) agli studi di una medicina sperimentale volta a documentare in forma obiettiva gli eventi biologici che accompagnano e caratterizzano il funzionamento normale e patologico dell'organismo vivente.

I sistemi strumentali che hanno sostenuto questa evoluzione erano spesso complicati e non sempre affidabili tanto da portare, già nel 1899, alla proposta di istituire una commissione internazionale che valutasse e standardizzasse l'impiego di almeno una parte di questi sistemi (Marey, 1898-1899).

A tanta distanza da quell'epoca è oggi possibile descrivere in termini schematici questi sistemi, nei quali il chimografo costituiva l'anello terminale comune delle diverse catene strumentali che lo collegavano agli eventi biologici dei quali si intendevano registrare le caratteristiche e l'andamento nel tempo. Critico e determinante in queste catene era il ruolo dei sistemi che portavano il fenomeno biologico a pilotare i movimenti delle penne scriventi sulla carta da registrazione del chimografo. Dal semplice collegamento diretto alla leva scrivente dell'estremità di un arto o di un tessuto muscolare, nel caso della registrazione di fenomeni motori, si passava alla crescente complessità dei sistemi nei quali diversi eventi biologici (la pressione arteriosa o venosa, il volume o il flusso ematico di un organo, i vari aspetti della funzione respiratoria, i complessi quadri dell'attività comportamentale) venivano trasformati da strumenti trasduttori in segnali idraulici, pneumatici o in sequenze di impulsi elettrici che, con la mediazione di adatti registratori, pilotavano i movimenti della leva scrivente.

In queste catene strumentali si collocano gli esemplari della presente collezione che, pur limitata rispetto alla ricca dotazione dei Laboratori di Chimica terapeutica dell'Istituto Superiore di Sanità

(Fig. 1), permette di illustrare alcuni dei sistemi sui quali è andato articolandosi il metodo grafico.

Non è casuale il fatto che la maggior parte degli oggetti di questa collezione fosse destinata alla ricerca in campo cardiovascolare. Lo studio degli effetti dei nuovi composti sintetizzati nei Laboratori di Chimica terapeutica su un sistema come quello cardiocircolatorio, sensibile a una vasta gamma di effetti biologici, era infatti una componente obbligata dei protocolli sperimentali nei quali la verifica dell'esistenza di ipotizzate attività biologiche

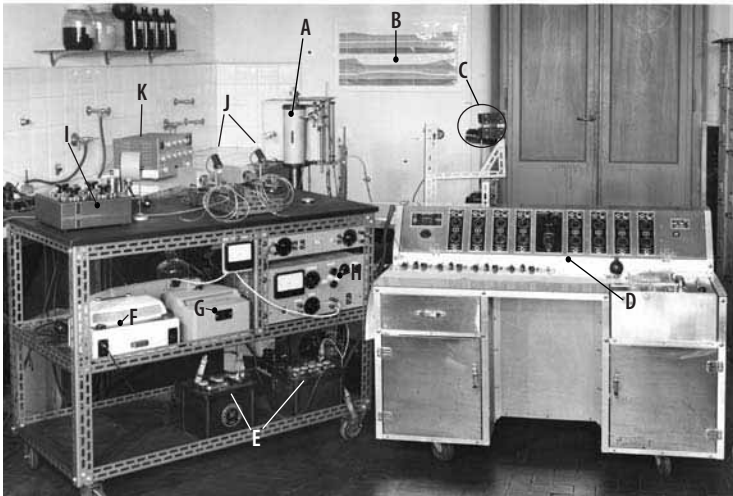


Figura 1. - *Laboratori di Chimica terapeutica: ambiente destinato a ricerche in campo cardiovascolare e neurofisiologico.*

A: Fotochimografo (vedi Fig. 2 e 3)

B: Tracciati fotochimografici dei valori pressori arteriosi e venosi registrati nel cane anestetizzato.

C: Galvanometri a specchio Kipp collegati a due elettromanometri J.

D: Elettroencefalografo Grass Instruments a 8 canali.

E: Accumulatori per l'alimentazione dei due elettromanometri J.

F: Termometro a termocoppia per la misura della temperatura corporea.

G: Galvanometro a specchio (vedi scheda 5) destinato a operare in collegamento con lo strumento H.

H: Prototipo di strumento per ricerche termoflussimetriche costruito nei Laboratori di Elettronica.

I: Complesso di resistenze Leeds & Northrup utilizzato per controllare l'intensità del segnale inviato ai galvanometri C.

J: Coppia di elettromanometri Kipp.

K: Stimolatore elettronico a onda quadra costruito nei Laboratori di Elettronica.

nelle strutture chimiche costruite sul modello di principi attivi di origine naturale, non voleva trascurare l'eventuale presenza di altre attività imprevedute o addirittura inattese (Bovet e Bovet-Nitti, 1948a; Bovet, 1958).

Eccezion fatta per alcuni oggetti (vedi Scheda 1), gli strumenti di questa collezione sono entrati a far parte del patrimonio dell'Istituto in coincidenza con la nascita dei Laboratori di Chimica terapeutica, quando ormai la strumentazione sviluppata fra il finire dell'Ottocento e i primi decenni del Novecento aveva raggiunto piena maturità e indiscusso credito nei laboratori di ricerca dell'epoca. Non pochi di questi strumenti erano ancora elencati nei cataloghi delle apparecchiature scientifiche Palmer del 1960-1965, insieme a qualche esemplare di apparecchi elettronici destinati a dar sviluppo ai più recenti metodi nei quali il fenomeno biologico viene tradotto da trasduttori di forza, di pressione, di volume in segnali elettrici modulati e trasmessi a sistemi di misura e di registrazione (galvanometri, oscillografi, elaboratori elettronici) capaci di quantificarli, di visualizzarli e di elaborarli stampandone l'andamento in documenti analogici o digitali.

Il documento in Appendice "Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia" esemplifica varie tappe di questo passaggio dai primi sistemi strumentali meccanici e meccano-elettrici a quelli di tipo elettronico.

I CHIMOGRAFI

Componente essenziale del metodo grafico, il chimografo visualizzava in un tracciato analogico continuo il comportamento dei fenomeni biologici presi in esame, registrando l'evolversi nel tempo dei loro caratteri qualitativi e quantitativi. L'apparecchio faceva ruotare a velocità costante un cilindro metallico rivestito da una banda di carta sulla quale si appoggiavano una o più penne o leve scriventi i cui movimenti venivano pilotati dagli eventi biologici studiati. La velocità di rotazione del cilindro chimografico, tenuto in movimento nei primi esemplari da un meccanismo a molla (vedi Scheda 1) e in quelli più recenti da un motore elettrico (vedi Scheda 3), era regolabile su valori diversi grazie a meccanismi di trasmissione più o meno complessi.

La scrittura sulla carta chimografica poteva essere realizzata con penne scriventi a inchiostro (Trevan, 1922) ma, nell'assoluta maggioranza dei casi, utilizzava una carta annerita con nerofumo che veniva asportato dalla punta delle leve scriventi facendo riemergere la tinta bianca della carta in un tracciato continuo che evidenziava le posizioni via via assunte dalle leve nel corso dell'esperienza.

La fedeltà e la continuità dei tracciati su carta affumicata dipendeva da diversi fattori. Importante era certamente l'uniformità e il giusto spessore dello strato di nerofumo depositato con l'esposizione della carta al fumo di una fiamma alimentata da gas illuminante saturato con benzolo, ma determinanti erano le modalità, fra loro non facilmente conciliabili, con cui veniva realizzato il contatto fra la punta delle leve scriventi e la carta chimografica: questo doveva essere abbastanza leggero per non ostacolare i movimenti della leva, ma sufficientemente consistente per assicurare l'asportazione del nerofumo e, infine, discretamente flessibile per garantire la continuità del contatto nelle diverse posizioni della leva. Non può dunque stupire la varietà dei sistemi scriventi adottati, non di rado dettagliatamente descritti nei loro particolari costruttivi in repute pubblicazioni (Bayliss, 1913; Lovatt Evans, 1919-1920; Dilling, 1924). La leva scrivente del registratore di pressione di questa collezione (vedi Scheda 30) presenta non poche delle caratteristiche richieste per una fedele realizzazione di questo tipo di tracciati.

Una volta registrati, i grafici venivano fissati immergendoli in soluzioni di resine naturali in alcool o benzina che, con l'essiccazione del solvente, assicuravano l'aderenza del nerofumo alla carta chimografica e quindi la maneggiabilità dei tracciati. Scarsi cenni si trovano sulla composizione dei liquidi di fissazione (Stanley Kent, 1915-1916) la cui formulazione variava nei diversi laboratori di ricerca ma anche nelle diverse epoche in cui la registrazione su carta affumicata è stata utilizzata (in tempi relativamente recenti le resine naturali furono sostituite con resine sintetiche).

Una posizione a sé stante occupano i sistemi di registrazione fotochimografica i cui primi esempi risalgono alla seconda metà dell'Ottocento (Czermak, 1863, citato da Berry Haycraft, 1923; Schäfer, 1884a). Il fotochimografo era costituito da una camera

oscura fornita di una fenditura dietro la quale veniva fatta scorrere a velocità costante una banda di carta fotosensibile. Attraverso la fenditura, la carta fotografica poteva essere impressionata da un raggio luminoso discreto, riflesso dallo specchio mobile di uno strumento di registrazione (Berry Haycraft, 1923), oppure poteva essere uniformemente illuminata da una sorgente luminosa che proiettava su tutta la fenditura una luce diffusa sul cui percorso venivano interposte le leve scriventi di apparecchi di registrazione o i tubi in vetro di uno o più manometri ad acqua (Fig. 2 e Fig. 3). Il costo elevato e i più impegnativi procedimenti operativi impliciti nel sistema fotochimografico erano giustificati dall'elevata fedeltà e dall'assenza di fenomeni di inerzia nella registrazione dei movimenti della colonna liquida nei manometri.

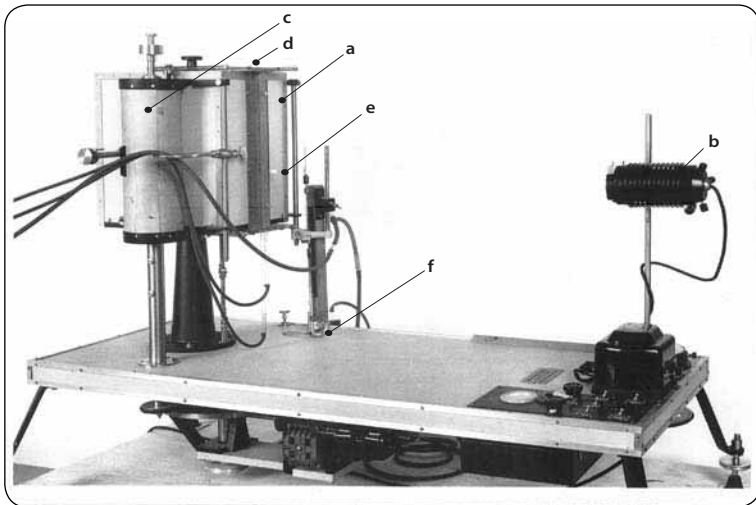


Figura 2. - Fotochimografo in uso nei Laboratori di Chimica terapeutica negli anni 1950-1970.

- a) Camera oscura contenente un rullo di carta fotosensibile che veniva fatta scorrere dietro la fessura verticale della camera esposta alla luce della lampada (b);
- b) lampada;
- c) magazzino per la raccolta della carta fotosensibile impressionata;
- d) manometro/i ad acqua;
- e) penna del manometro a mercurio (f);
- f) manometro a mercurio.

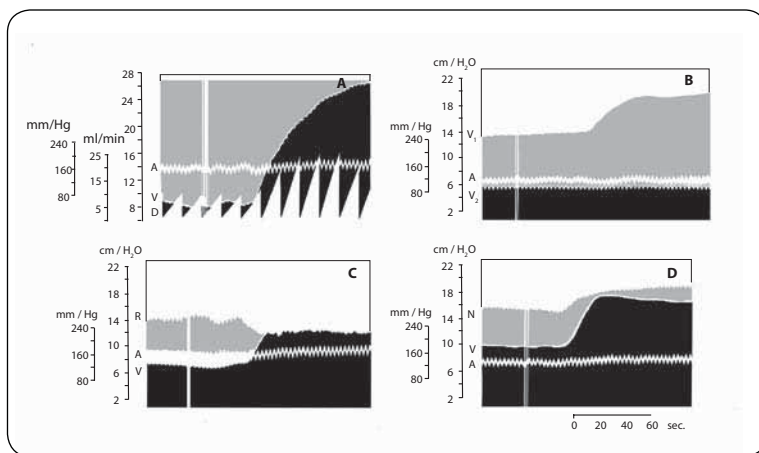


Figura 3. - Tracciati fotochimografici che riportano le variazioni:
 - della pressione arteriosa (A) registrata con manometro a mercurio
 - delle pressioni venose intracranica (V, V1) e sistemica (V2); del volume delle cavità nasali (N) e di quello renale (R) registrati con manometri ad acqua
 - del deflusso della vena cerebrale superiore (D) registrato con sommatore di impulsi.
 Esperienze condotte su cani anestetizzati. (Da Bovet, Carpi, Virno, 1960).

I TRASDUTTORI

Manometri

Insostituibile premessa a qualsiasi studio emodinamico è stata la misura e la registrazione della pressione esistente nei diversi segmenti arteriosi e venosi dell'albero vascolare.

Il manometro ad acqua (Fig. 2, d) era costituito da un tubo in vetro del diametro interno inferiore al centimetro e della lunghezza di 40-45 cm. Collocato verticalmente con l'estremità superiore libera e quella inferiore connessa a un tubo flessibile, il manometro veniva riempito con soluzione fisiologica e messo in comunicazione con una vena. La modesta altezza del manometro ne limitava infatti l'impiego alla misura di valori pressori non superiori ai 38-40 mbar (1 mbar = 1,02 cm di acqua) in genere esistenti a livello venoso.

Per la misura della pressione arteriosa si utilizzavano manometri a mercurio (Fig. 2, f) che, pur di modeste dimensioni, potevano operare fino a livelli di 400 mbar (1 mbar = 0,75 mm di mercurio).

rio). Il tubo di vetro del manometro, del diametro interno di 5-7 mm, era foggato a U e collocato in posizione verticale con la metà inferiore riempita di mercurio. Una delle estremità della U era libera, la seconda veniva connessa con un'arteria mediante un tubo flessibile riempito di soluzione fisiologica. Questa configurazione, oltre a ridurre le dimensioni d'ingombro del manometro, impediva al mercurio di defluire nell'arteria alla quale il manometro era collegato.

Nella maggior parte dei casi la funzione di sensori di pressione di questi strumenti veniva associata a quella di registratori correlando i manometri con un delicato sistema di iscrizione dei livelli manometrici sulla carta affumicata di un chimografo o sulla carta fotosensibile di un fotochimografo (Fig. 2). Una sottile leva orizzontale con le funzioni di penna scrivente era fissata all'estremità di una leggera asta verticale fissata a un galleggiante appoggiato alla superficie libera del liquido manometrico del quale seguiva gli spostamenti di livello (Fig. 2, e; Fig. 4). Nel caso dei manometri ad acqua questo sistema non era privo di inconvenienti che hanno portato a realizzare più affidabili, anche se più costosi, sistemi di registrazione ottica (Fig. 2).

Sempre nel caso della fisiologia del circolo l'uso, in realtà discretamente improprio, dei manometri ad acqua come registratori di volume (vedi il paragrafo sui registratori) non ne ha impedito l'impiego negli studi pletismografici volti a registrare le variazioni di volume di un organo. Questo veniva racchiuso, evitando di comprometterne la circolazione, nell'oncometro, un contenitore a pareti rigide e a tenuta stagna; lo spazio compreso fra le pareti dell'oncometro e l'organo in esso contenuto era riempito di soluzione fisiologica e messo in comunicazione con il manometro ad acqua. L'ascesa o la discesa del liquido manometrico misurava l'aumento o la riduzione di volume dell'organo, variazioni che, entro certi limiti, erano riferibili alle modificazioni del flusso ematico dell'organo stesso (Fig. 4). Non di rado e in particolare nella pletismografia delle cavità nasali del cane (Fig. 3), lo spazio oncografico e il tubo di collegamento al manometro erano occupati dall'aria: di conseguenza il deflusso del liquido manometrico in questo spazio veniva evitato con accorgimenti simili a quelli adottati per i manometri a mercurio.

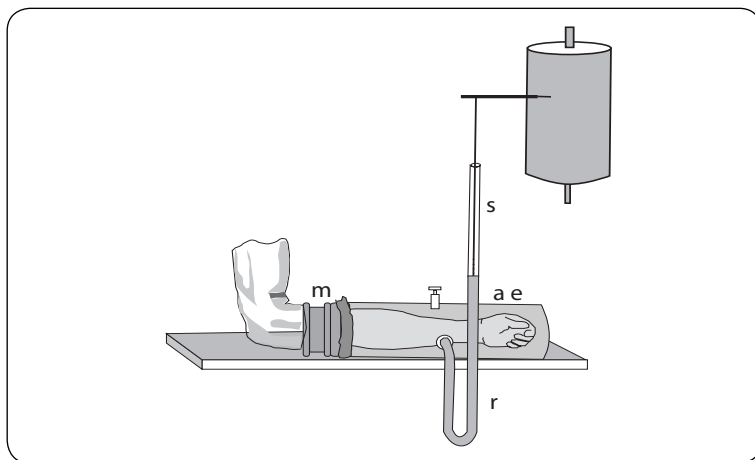


Figura 4. - Pletismografo di Fick.

Le modificazioni di volume dell'avambraccio introdotto nel pletismografo (ae) vengono registrate dal manometro ad acqua (r) dotato di galleggiante e penna scrivente (s). La tenuta del pletismografo è assicurata dal manicotto di gomma (m). (Da Tiegerstedt, 1934b).

Questi accorgimenti si potevano evitare sostituendo il manometro ad acqua con un manometro pneumatico (vedi Scheda 30) che del primo condivideva il grado di sensibilità e quindi i settori, ma anche i limiti di impiego.

Flussimetri

Già dai primi studi pletismografici (vedi paragrafo precedente) era risultato evidente che le oscillazioni del flusso ematico di un organo non erano sempre e solo legate a modificazioni della pressione arteriosa, ma dovevano riferirsi a variazioni della resistenza che il sistema vascolare di quell'organo opponeva al passaggio del sangue. Queste osservazioni aprivano la strada allo studio dei fattori periferici (le resistenze vascolari, che regolano la circolazione nei singoli organi), ma evidenziavano anche i limiti della pletismografia: la valutazione delle resistenze vascolari periferiche esige la conoscenza dei valori del flusso ematico locale sul quale la pletismografia poteva solo dare indicazioni qualitative.

A queste esigenze hanno risposto la pletismografia da occlusione e i sistemi di flussimetria diretta.

La prima, messa a punto nell'animale da esperimento (Brodie, Russel, 1905), ha trovato impiego soprattutto nella sperimentazione sull'uomo (Barcroft, Swan, 1953) in quanto, pur imponendo una raffinata precisione applicativa, consentiva lo studio della circolazione delle estremità senza interventi invasivi (isolamento di arterie e di vene). Ben più limitata è stata la sua applicazione nella sperimentazione animale ove la flussimetria diretta, anche se a spese di impegnativi interventi operatori, permetteva di misurare e di registrare il deflusso del sangue dal sistema venoso dei più disparati distretti dell'organismo.

Nella sua forma più elementare, la flussimetria diretta è stata realizzata misurando la velocità di progressione del sangue in un tubo di vetro calibrato collegato alla vena emissaria di un determinato distretto vascolare (Barcroft, Dixon, 1906-1907); questo principio, che ha trovato la sua più sofisticata applicazione nei flussimetri a bolla (Bruner, 1948), è stato ancora utilizzato in alcune esperienze sul preparato cuore-polmoni di cavia condotte nei Laboratori di Chimica terapeutica (vedi Appendice "Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia").

Risalgono ancora agli inizi della flussimetria diretta i contagocce impiegati nella registrazione di flussi di basso valore. Prototipo di questi strumenti è quello creato da Marey sfruttando le ambivalenti possibilità di impiego (come trasduttore e come registratore) delle capsule da lui ideate (vedi paragrafo sui registratori). Il contagocce, composto da due capsule fra loro comunicanti in via pneumatica, utilizzava la prima come sensore dell'impulso dinamico esercitato dalla caduta della goccia e la seconda come registratore dell'avvenuto evento (Bayliss, Starling, 1902). Nella successiva evoluzione di questi strumenti, un sensore sensibile all'impulso della goccia cadente (Laidlaw, 1910) chiudeva un circuito elettrico attivando un marcatore di impulsi. Negli strumenti più sofisticati, la goccia cadeva su due elettrodi e li metteva in fugace contatto consentendo il passaggio di un debole segnale elettrico che attivava un marcatore o un sommatore di impulsi con la mediazione di un relais elettronico (vedi Scheda 14).

Flussi ematici più elevati venivano registrati misurando in successione continua sia il tempo impiegato dal sangue defluente a colmare un recipiente di volume noto, sia la quantità di sangue

defluente in un intervallo di tempo costante. Secondo il primo principio operavano, in collegamento con registratori di eventi (Scheda 7), il flussimetro a cucchiaio basculante (Condon, 1913, vedi anche Scheda 6) e il flussimetro con svuotamento a sifone (Knowlton, Starling, 1912). Il secondo principio era applicato nel flussimetro di Andrew e in quello di Gaddum (Schede 8 e 9) che, pur differendo in alcuni dettagli, operavano in collegamento con temporizzatori e con registratori di volume.

Ancora utilizzata nella seconda metà del Novecento – risalgono agli anni settanta-ottanta del Novecento alcune ricerche flussimetriche condotte nei Laboratori di Chimica terapeutica – la flussimetria diretta ha trovato il più frequente impiego nei primi decenni del Novecento. Il suo tramonto si può spiegare con le condizioni non certo fisiologiche di esperimenti nei quali il sangue, reso incoagulabile, veniva fatto circolare in un sistema extracorporeo di misura e poi reinfuso in un organismo anestetizzato e sottoposto a invasivi interventi operatori. Non può dunque stupire che, già a partire dal 1930, siano stati elaborati metodi di termoflussimetria (Rein, 1941) e di flussimetria elettromagnetica (Kolin, 1936) che, a prezzo di sofisticate complessità strumentali e operative, tendevano a superare non pochi aspetti negativi della flussimetria diretta. Con queste metodologie si conclude la storia delle misure del flusso ematico ai loro inizi basate su criteri meccanici o elettromeccanici. Un destino questo implicito nella frase con cui Smith (1951) definiva la termoflussimetria e la flussimetria elettromagnetica “the acme of mechanical ingenuity as applied to a difficult problem”; le clearances renali, ideate e realizzate appunto da Smith, erano destinate a dare il via agli sviluppi che hanno portato alle moderne tecniche dapprima di misura e poi di visualizzazione del flusso ematico e del metabolismo locali.

Trasduttori di attività comportamentali

L'ampia gamma di strumenti utilizzati nei Laboratori di Chimica terapeutica per lo studio sperimentale del comportamento si estendeva dai sistemi più semplici per la registrazione dell'attività spontanea a quelli più sofisticati destinati alla valutazione dei più complessi fenomeni comportamentali.

Nel primo caso si utilizzava una gabbia sospesa a elementi elastici nella quale il ratto che vi era stato introdotto godeva di buona libertà di movimento. Un sommatore di impulsi meccanici collegato alla gabbia (vedi Scheda 12) conteggiava, grazie a un marcatore elettrico di eventi al quale era connesso (Scheda 7), tutti gli scuotimenti impressi alla gabbia dai movimenti dell'animale.

Nel secondo caso la gabbia, suddivisa in due settori (Scheda 29) permetteva di rilevare la posizione del ratto e di registrarne il passaggio dall'uno all'altro settore, evidenziando se tali spostamenti avevano origine spontanea o erano conseguenti ai diversi tipi di stimoli ai quali l'animale veniva esposto.

I REGISTRATORI

Dotati di penne o leve scriventi (vedi paragrafo sui chimografi) i registratori ne governavano la posizione e gli spostamenti in base ai segnali meccanici, idraulici, pneumatici o elettrici che ricevevano dai vari tipi di trasduttori.

Nel caso della trasmissione meccanica dei segnali, la leva scrivente riassumeva in sé l'intero strumento di registrazione. Negli studi sulla contrazione muscolare, il muscolo (liscio o striato) veniva collegato mediante un filo alla leva scrivente opportunamente contrappesata per sottoporre il muscolo alla tensione adatta a permetterne la contrazione.

Il mezzo di trasmissione liquido entrava in gioco con l'impiego dei manometri ad acqua o a mercurio nei quali l'altezza della colonna liquida e le sue variazioni si trasmettevano alle leve scriventi che li corredevano. Pienamente validi come registratori di pressione, i manometri ad acqua erano ritenuti meno attendibili come registratori di volume negli studi pletismografici (Fig. 4). Qui, gli spostamenti del liquido nella colonna barometrica, pur denunciando una variazione di volume dell'organo contenuto nel pletismografo, si associavano a variazioni di pressione nel sistema pletismografo-manometro, interferendo con le reali modificazioni di volume dell'organo in esame (Brodie, 1901-1902). A questi inconvenienti poneva rimedio il pletismografo di Mosso (Fig. 5) che, pur utilizzando il sistema di trasmissione idraulico, rendeva trascurabili le variazioni di pressione nel complesso pletismografo-registratore.

Nei confronti della trasmissione idraulica dei segnali, quella pneumatica offriva il vantaggio di una trasmissione praticamente priva di fenomeni d'inerzia ma, nella sua apparente semplicità applicativa, esige una minima se non assoluta assenza di perdite dallo spazio chiuso formato dal trasduttore, dal registratore e dal sistema che li metteva in comunicazione. La ricca varietà degli strumenti destinati a operare con segnali pneumatici riflette il tentativo

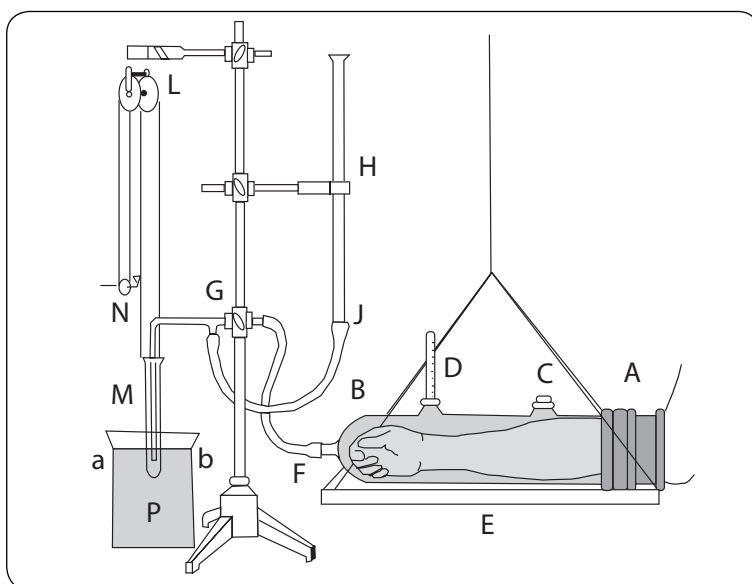


Figura 5. - Pletismografo di Mosso.

A,B: cilindro in vetro chiuso da un manicotto in gomma attraverso il quale viene introdotto l'avambraccio; il cilindro si appoggia alla tavoletta E sospesa con un filo metallico al soffitto; C: apertura chiusa da un tappo, utilizzata per il riempimento con acqua tiepida del cilindro; D: apertura per l'introduzione di un termometro; F,G: tubo che mette in comunicazione il cilindro A,B con la provetta M che galleggia sopra il livello a,b del liquido contenuto nel recipiente P; N: contrappeso in piombo connesso a una penna scrivente sul cilindro chimografico e collegato alla provetta M mediante due fili di seta che passano per la doppia carrucola L; H,J: buretta che si può alzare o abbassare per aggiungere o togliere acqua al galleggiante.

Una diminuzione di volume dell'avambraccio determina il passaggio di acqua dal galleggiante M al cilindro A,B. Di conseguenza il galleggiante si innalza e il contrappeso si abbassa registrando la diminuzione di volume dell'avambraccio. Il contrario avviene nel caso di un aumento di volume. Per evitare pressioni positive o negative sull'avambraccio il livello superiore del cilindro A,B deve trovarsi allo stesso livello a,b dell'acqua contenuta nel recipiente P. (Da Luciani 1904c).

di rispondere a queste esigenze, ma documenta anche l'esteso, articolato e produttivo impiego che questa strumentazione ha per molti decenni trovato nella medicina sperimentale.

Prototipo dei registratori sensibili a segnali pneumatici, la capsula di Marey, creata nel 1861, si è poi sviluppata in un'ampia serie di modelli dei quali esistono esemplari relativamente recenti (Scheda 10). Nella sua ambivalenza di impiego, la capsula di Marey è stata anche utilizzata come trasduttore: ne è un esempio il già citato contagocce (vedi paragrafo sui trasduttori). Ma è soprattutto come registratore che la capsula di Marey ha trovato impiego negli studi che richiedevano di seguire e registrare in modo qualitativo o semi-quantitativo l'evolversi di fenomeni biologici più o meno rapidamente mutevoli nel tempo: dal classico esempio della pletismografia cardiaca che ha evidenziato il succedersi delle varie fasi della rivoluzione cardiaca (Fig. 6) al più semplice ma diffuso impiego, anche in tempi relativamente recenti, nella pletismografia della milza (Fig. 7) e nella registrazione dell'attività respiratoria (Fig. 8). L'impiego della capsula di Marey come registratore di volume, in particolare negli studi pletismografici, non si poteva sottrarre a qualche critica sia per le modificazioni pressorie che accompagnano le variazioni di volume nel sistema di registrazione (analogamente a quanto avviene in misura più marcata

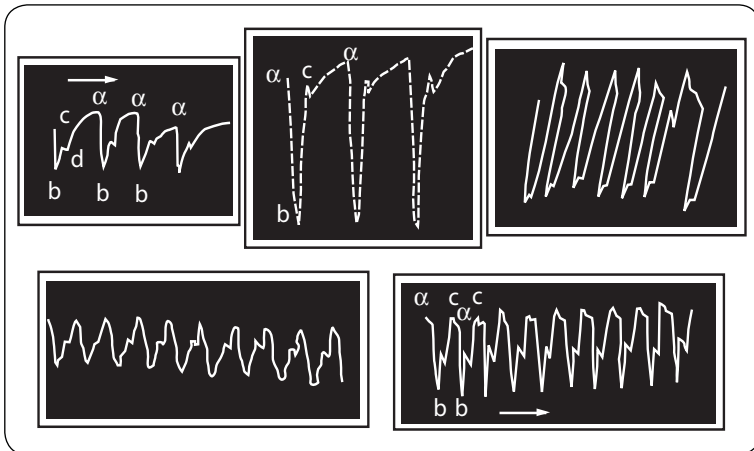


Figura 6. - *Tracciato pletismografico cardiaco.*

Registrati con una capsula di Marey, i tracciati evidenziano la fase di contrazione sistolica (tratto a b) e quella di riempimento diastolico (tratto b c) del ciclo cardiaco. Esperienze condotte su cani anestetizzati. (Da Luciani, 1904d, ridisegnata).

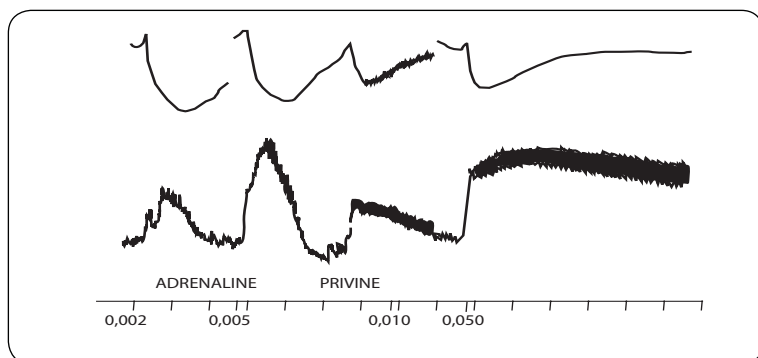


Figura 7. - Tracciato pletismografico della milza. Effetti di farmaci vasocostrittori periferici sul pletistogramma della milza (tracciato superiore registrato con capsula di Marey) e sulla pressione arteriosa (tracciato inferiore registrato con manometro a mercurio) nel cane anestetizzato. (Da Bovet, Bovet-Nitti, 1948b).

nel già discusso uso dei manometri ad acqua) sia per la linearità di risposta limitata a ristretti ambiti di variazioni di volume sia, infine, per la non costante riproducibilità della risposta che poteva richiedere ripetute tarature del sistema (Brodie, 1901-1902).

Linearità e riproducibilità della risposta ai segnali pneumatici e quindi piena attendibilità del loro impiego in termini quantitativi hanno caratterizzato i registratori di volume a pistone e quelli a galleggiante.

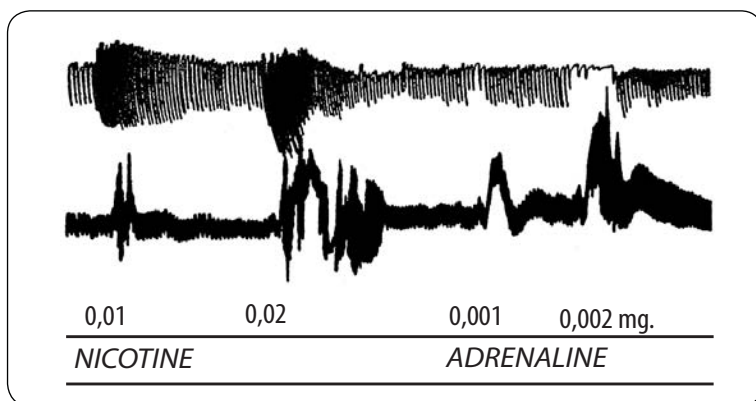


Figura 8. - Registrazione dell'attività respiratoria. Effetti sui movimenti respiratori (tracciato superiore registrato con capsula di Marey) e sulla pressione arteriosa (tracciato inferiore registrato con manometro a mercurio) di farmaci con prevalente attività centrale (nicotina) e periferica (adrenalina) nel cane anestetizzato. (Da Bovet, Bovet-Nitti, 1948c).

I primi, che riconoscono una lontana ascendenza che risale al finire dell'Ottocento (Schäfer, 1884b) hanno trovato impiego in campo pletismografico, flussimetrico (in associazione ai già citati flussimetri di Gaddum e di Andrews) e hanno fatto parte della complessa strumentazione messa a punto da Konzett e Rössler per lo studio della motilità bronchiale (vedi Scheda 25). Pienamente idonei a svolgere i compiti cui erano destinati, i registratori a pistone esigevano di essere utilizzati e manipolati con l'attenzione dovuta all'estrema delicatezza dei loro componenti.

Più robusti e quindi più maneggevoli dei precedenti erano i registratori di volume a galleggiante caratterizzati da capacità varianti fra i 3 e i 600 ml. Quelli a capacità ridotta (Schede 17-21) e muniti di un unico raccordo destinato al collegamento pneumatico con il trasduttore, si prestavano agli stessi impieghi dei registratori a pistone. Gli esemplari di maggiori dimensioni avevano due raccordi che permettevano di inserire il registratore nel circuito di un sistema di misura del consumo di ossigeno dell'animale da esperimento secondo uno schema assimilabile a quello descritto da Krog (1922) e ulteriormente sviluppato nei Laboratori di Chimica terapeutica (vedi Schede 15 e 16).

Dei registratori operanti con sistemi di trasmissione elettrica sono esempio il marcatore e il sommatore di eventi e il registratore di ordinate. Il primo tracciava un breve segno verticale sulla carta affumicata all'arrivo di un segnale elettrico cui corrispondeva un determinato evento: l'impulso ritmico di un temporizzatore (vedi Scheda 3), l'avvenuta rotazione del disco del sommatore meccanico di impulsi (vedi Scheda 12), lo svuotamento di un flussimetro a cucchiaio (vedi Scheda 6). Inadatto alla registrazione di eventi di elevata frequenza che avrebbe richiesto di far ricorso a un veloce scorrimento della carta chimografica, il marcatore trovava adeguata sostituzione nel sommatore di eventi che, con una grafica talora estrosa (Fig. 3), visualizzava in modo continuo il numero di impulsi elettrici che riceveva in un determinato intervallo di tempo. Adattabile alle più svariate frequenze di eventi era, infine, il registratore di ordinate che tracciava una sequenza di segmenti verticali di altezza corrispondente al tempo intercorso fra due successivi eventi (vedi Scheda 26).

SISTEMI DEDICATI. STRUMENTI DI MISURA E DI ANALISI

Sistema strumentale Palmer per organi isolati

Nella numerosa famiglia dei sistemi dedicati allo studio delle risposte motorie di organi isolati e incubati in idonee soluzioni nutritizie, l'esemplare della ditta Palmer (Scheda 13) si colloca a metà strada fra i sistemi di prima generazione e quelli più recenti tuttora largamente utilizzati. Dei primi condivideva il sistema di registrazione delle contrazioni degli organi isolati, basato sulla trasmissione meccanica dei segnali alla leva scrivente (vedi paragrafo sui registratori), ma da questi si differenziava per il riscaldamento elettrico anziché a gas del liquido di incubazione. D'altra parte, il sistema di registrazione meccanico di cui era originalmente provvisto differenziava questa apparecchiatura da quelle più recenti dotate di strumenti elettrici di trasduzione e di registrazione. In realtà, la possibilità di sostituire i vecchi sistemi di registrazione meccanica con i moderni trasduttori e registratori elettrici ha consentito di utilizzare ancora in tempi recenti la struttura base del sistema Palmer nello studio sugli organi isolati.

Galvanometro a specchio

Nella premessa di questa esposizione si è fatto cenno alla transizione che, nella visualizzazione grafica dei fenomeni biologici, ha portato a sostituire i classici sistemi di misura e di registrazione descritti nei paragrafi precedenti con quelli imperniati sulla trasduzione dei fenomeni biologici in segnali elettrici modulati destinati a essere misurati, registrati o elaborati. Non trascurabile è stato il ruolo svolto in questa transizione dai galvanometri. L'esemplare di questa collezione (vedi Scheda 5), con le sue diverse gamme di sensibilità, ha consentito di mettere a punto più avanzati sistemi di misura e di registrazione dei fenomeni biologici studiati nei Laboratori di Chimica terapeutica

Oscillometro e sfigmomanometro di Pachon

Strumento di impiego clinico ancora utilizzato intorno alla metà del Novecento nella semeiologia della patologia vascolare. L'apparecchio consentiva la misura dell'ampiezza delle pulsazioni arteriose nei diversi segmenti degli arti e poteva evidenziare la

riduzione di queste oscillazioni che segnalava una compromissione più o meno evidente dell'irrorazione ematica delle estremità (vedi Scheda 2).

Spirometro a secco

Nato come strumento destinato a un impiego clinico nelle prove di funzionalità respiratoria, questo apparecchio ha mostrato la sua duttilità di impiego consentendo l'approntamento delle miscele tarate di ossigeno, azoto e anidride carbonica utilizzate nelle ricerche sperimentali sulla circolazione cerebrale (vedi Scheda 27).

Ureometro di Dell'Aira

Questo strumento permetteva di dosare l'urea contenuta nel sangue o nell'urina misurando la quantità di azoto che si liberava nella reazione dell'ipobromito di sodio con un volume noto di urina o di siero di sangue deproteinizzato con acido tricloroacetico. Questo metodo di analisi faceva ancora parte, nella seconda metà del Novecento, dei sistemi utilizzati in chimica clinica per la valutazione della funzionalità renale (vedi Scheda 4).

Planimetro polare di Amsler

Questo strumento, tipicamente utilizzato dai geometri per la misura della superficie di aree iscritte su fogli catastali o su carte topografiche, ha trovato impiego in campo biomedico sperimentale nei casi in cui l'andamento degli eventi biologici registrato su tracciati analogici doveva essere valutato in termini quantitativi misurando l'area delimitata da questi tracciati (vedi Scheda 31).

Elettrocardiografo Viso-Cardiette Sanborn

Destinato a registrare i fenomeni elettrici autoctoni che governano la contrazione cardiaca e che generano deboli differenze di potenziale alla superficie del corpo, questo strumento appartiene alla generazione degli elettrocardiografi nata negli anni '40. L'amplificazione elettronica dei potenziali ne permetteva la registrazione mediante un galvanometro dotato di una penna riscaldata scrivente su carta termosensibile. Lo strumento nato per un impiego clinico, era utilizzabile anche per ricerche sull'animale da esperimento (vedi Scheda 32).

Pompa da respirazione artificiale

Questo apparecchio, nato nei primi anni del Novecento, era generalmente noto come "Starling ideal respiration pump", una denominazione che riconosceva non solo il ruolo che il fisiologo inglese aveva avuto nella sua progettazione e costruzione, ma anche l'impiego che egli ne aveva fatto nelle sue ricerche sulla funzionalità cardiaca e polmonare. Nei suoi diversi modelli questo apparecchio è stato utilizzato ancora nella seconda metà del Novecento in ampi settori della medicina sperimentale (Scheda 33).

SCHEDE DEI SINGOLI ESEMPLARI DELLA COLLEZIONE

SCHEDA 1

Chimografo con movimento a molla

Elencato ancora negli anni quaranta del Novecento fra gli apparecchi impiegati nella semeiotica strumentale cardiovascolare (Agostoni, 1938), questo chimografo poligrafico era destinato a registrare in forma continua i segnali evidenziati da penne scriventi connesse a misuratori di eventi di natura diversa. In particolare, le tracce lasciate da quattro penne scriventi a inchiostro (due sole presenti in forma incompleta in questo esemplare) venivano iscritte su una banda di carta la cui velocità di scorrimento poteva essere regolata entro limiti compresi fra alcuni millimetri e qualche centimetro al minuto. Delle due penne scriventi la prima, collegata a una elettrocalamita, permetteva di registrare il momento nel quale si era verificato un determinato evento (vedi Scheda 7) o consentiva allo sperimentatore di iscrivere sul grafico un segnale nei momenti che riteneva opportuni, la seconda era destinata a registrare l'andamento dell'ampia gamma di fenomeni biologici (pulsazioni cardiache o arteriose, movimenti respiratori, contrazioni muscolari) rilevabili mediante la capsula di Marey (anch'essa incompleta) alla quale era collegata (vedi Scheda 10).

Il movimento a molla di questo strumento lo fa inserire nel gruppo dei più antichi chimografi il cui primo esemplare, creato da Ludwig intorno al 1850 (Luciani, 1904a ; Tiegerstedt, 1934a) ha segnato, secondo Tiegerstedt, la nascita del “metodo grafico”, un metodo che in realtà ha trovato anche in Marey un protagonista di primo piano.

Dall'etichetta inventariale si deve dedurre che questo strumento è stato acquisito all'Istituto in epoca antecedente alla creazione dei Laboratori di Chimica terapeutica. Si può notare che, nelle prime ricerche di medicina sperimentale, la registrazione con penne scriventi a inchiostro, anche se oggetto di qualche sporadica segnalazione (Trevan, 1922) ha occupato una posizione marginale nei confronti della registrazione su carta affumicata (vedi Scheda 3). D'altra parte la presenza della capsula di Marey, che per quasi un secolo ha occupato una posizione di primo piano nella sperimentazione fisiologica e farmacologica (vedi Scheda 10) è un ragionevole indizio a sostegno dell'utilizzazione in campo biomedico di questo esemplare.

SCHEDA 2

Sfigmomanometro e oscillometro di Pachon

Strumento di impiego clinico destinato alla misura della pressione arteriosa e dell'ampiezza delle oscillazioni fra il livello minimo e quello massimo dei suoi valori. Componenti: scatola manometrica con un indicatore di minori dimensioni per la misura della pressione arteriosa e uno di maggiori dimensioni per la misura delle oscillazioni fra il livello pressorio minimo e quello massimo. Pompa per stabilire un determinato livello di pressione nel sistema manometrico. Manca il bracciale destinato a essere avvolto intorno all'arto sul quale veniva effettuata la misura.

L'apparecchio (Fig. 9) consiste in una camera esterna E a tenuta ermetica provvista di tre raccordi: uno per la pompa P, uno per il manometro M e uno per la valvola di scarico V. All'interno della scatola E, una capsula C le cui espansioni vengono evidenziate dall'indicatore I, è collegata sia con l'interno della scatola E da una connessione che può essere chiusa

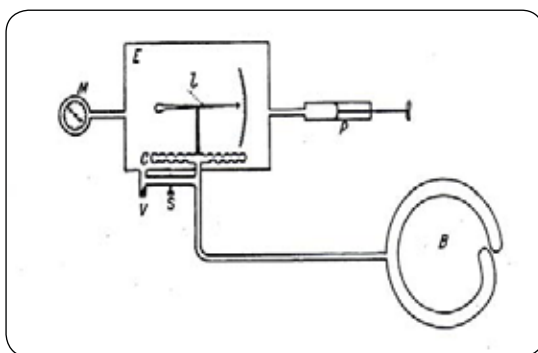


Figura 9. - Sfigmomanometro e oscillometro di Pachon. Spiegazione nel testo (Da Spadolini, 1943).

premesse che può essere chiusa premendo il pulsante S, sia con il manicotto B mediante un tubo flessibile. Il manicotto veniva collocato attorno all'arto da esaminare (braccio, avambraccio, coscia, gamba). L'ampiezza delle pulsazioni arteriose veniva misurata a diversi livelli di pressione creati nel sistema bracciale-strumento mediante la pompa P. Questa misura veniva realizzata chiudendo,

mediante il pulsante, S la connessione fra la scatola E e la capsula oscillometrica C. In queste condizioni, la capsula veniva a trovarsi a tensione nulla in quanto i valori pressori al suo interno e al suo esterno erano identici; essa poteva quindi rilevare le oscillazioni create nel bracciale, al quale rimaneva collegata, dalle pulsazioni arteriose dell'arto in esame. Le misure oscillometriche, eseguite partendo da valori elevati di pressione creati nel sistema e scendendo progressivamente (agendo sulla valvola di scarico V) a valori sempre più bassi evidenziati dal manometro M, permettevano di definire i valori massimi della pressione arteriosa (corrispondenti alla comparsa delle pulsazioni arteriose segnalata dalla capsula C) e quelli minimi (cui corrispondeva la massima ampiezza delle pulsazioni arteriose).

Non esistono elementi che documentino quali ricerche siano state condotte con questo strumento nei Laboratori di Chimica terapeutica. Il campo di impiego di questo apparecchio, esclusivamente circoscritto agli studi sull'uomo, fa ritenere che esso sia stato utilizzato come strumento di riferimento nella messa a punto degli studi sfigmomanometrici condotti in quei laboratori (Bovet, Gatti, 1956; Gatti, Bovet, 1956).

SCHEDA 3 Chimografo a braccio lungo

Nella numerosa famiglia dei chimografi, questo esemplare può considerarsi uno dei modelli più recenti ed evoluti (Fleisch, 1944; Fleisch, Delafontaine, 1949). Permetteva di registrare su carta applicata al cilindro motore o su più lunghi segmenti tesi ad anello fra il cilindro motore e un secondo di minore diametro posto all'estremità di un braccio tenditore. Il movimento, affidato a un motore elettrico, operava attraverso due selezionatori dei quali il primo permetteva di regolare la velocità di scorrimento della carta fra 60 millimetri al secondo e 0,25 millimetri al minuto, mentre il secondo, con funzione di temporizzatore, controllava la frequenza (regolabile fra 1 al secondo e 1 ogni 120 minuti) e la durata di chiusura di un interruttore elettrico che poteva essere utilizzato nella attivazione di impulsi destinati a operare ritmicamente (marcatori di eventi, sommatore di impulsi, flussimetri; vedi Schede 7, 8, 9, 14). Destinato alla registrazione su carta affumicata, poteva essere utilizzato con l'asse del cilindro motore nella abituale posizione verticale, ma anche in quella orizzontale. Un'asta verticale incorporata nell'apparecchio, alla quale venivano applicati strumenti dotati di leve scriventi, poteva esser fatta ruotare sul suo asse grazie a un movimento a vite che facilitava la delicata regolazione del contatto fra leve scriventi e carta affumicata.

Diversi esemplari di questo apparecchio sono stati a lungo utilizzati nei Laboratori di Chimica terapeutica, in particolare negli studi sugli organi isolati (vedi Schedi 13), in quelli comportamentali (vedi Scheda 29) e in quelli sul preparato cuore-polmoni di cavia (vedi Appendice "Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia").

SCHEDA 4

Ureometro di Dell'Aira

Strumento per la determinazione quantitativa dell'urea presente nel sangue o nelle urine (metodo dell'urea ipobromitica). Comprende: custodia del serbatoio dell'alcol, pistone a vite per comprimere il serbatoio dell'alcol, tubo manometrico a U con una branca graduata e una non graduata, rubinetto della branca manometrica graduata. Mancano: il beaker di raffreddamento della camera di reazione, la vaschetta per l'ipobromito di sodio, la camera di reazione.

Al metodo dell'urea ipobromitica, pur soggetto a diverse cause di errore, è stata riconosciuta una ragionevole affidabilità che ne ha giustificato l'utilizzazione ancora negli anni 60-70 del Novecento (Garofoli, 1973). Non sono disponibili elementi che indichino quale possa essere stato l'impiego nei Laboratori di Chimica terapeutica di questo apparecchio di interesse prevalentemente se non esclusivamente clinico.

SCHEDA 5

Galvanometro a specchio

Strumento per la misura di deboli correnti. Munito di regolatore della posizione dello specchio e di selettore della sensibilità. Indicazione sul marchio A 70 HC e 125 volt.

Per la sua duttilità di impiego questo strumento è stato utilizzato nella messa a punto di sistemi utilizzati nei Laboratori di Chimica terapeutica per misure termoflus-simetriche (Carpi, Giardini, Cartoni, 1969), di pHmetria (Krupp, Carpi, 1964) e di ossimetria (Carpi, 1972).

SCHEDA 6

Flussimetro a cucchiaio

Strumento di misura del flusso di un liquido circolante in un sistema idraulico. Intercalato nel sistema (in particolare in quello del preparato cuore-polmoni di cavia) il cucchiaio basculante del flussimetro intercettava il liquido circolante e, una volta riempito, si inclinava svuotandosi e chiudendo attraverso un contatto a mercurio il circuito elettrico collegato a un marcatore di eventi (vedi Scheda 7), a un sommatore di impulsi (vedi Scheda 14) o a un registratore di ordinate (vedi Scheda 26) che consentivano di registrare il tempo di riempimento del cucchiaio.

I due esemplari della collezione, costruiti nelle officine dei Laboratori di Chimica terapeutica, sono una copia semplificata del flussimetro a cucchiaio descritto da Condon (1913) e commercializzato dalla ditta C.F. Palmer. Nei Laboratori di Chimica terapeutica questi strumenti hanno trovato impiego nelle ricerche sul preparato cuore-polmoni di cavia (vedi Appendice "Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia").

SCHEDA 7

Marcatore elettrico di eventi

Accessorio per chimografo a carta affumicata. Lo strumento è dotato di due leve scriventi che tracciavano sulla carta chimografica due linee di base parallele sulle quali le leve iscrivevano brevi segmenti verticali ogni qualvolta un segnale elettrico attivava l'elettrocalamita che agiva sulle penne. Operava in collegamento con temporizzatori (vedi Scheda 3), flussimetri (vedi Schede 8, 9), sommatore meccanici di impulsi (vedi Scheda 12).

Risale al 1922 un prototipo di questo strumento (McDowall). Nei Laboratori di Chimica terapeutica il suo impiego ha accompagnato gran parte delle esperienze registrate con chimografi a carta affumicata; particolarmente rilevante è stata la sua utilizzazione nella documentazione grafica delle esperienze in campo comportamentale (vedi Scheda 29).

SCHEDA 8

Flussimetro di Andrews

Strumento destinato alla misura del flusso di un liquido circolante in un sistema idraulico. L'apparecchio era costituito da una camera superiore e da una inferiore fra loro collegate da una valvola che, su comando di una elettrocalamita, si apriva a intervalli regolari. A valvola chiusa, il liquido circolante nel sistema si raccoglieva nella camera superiore espellendone un'equivalente quantità di aria che veniva misurata da un registratore di volume. L'apertura ritmica della valvola, comandata da un temporizzatore (vedi Scheda 3) determinava il deflusso del liquido nella camera inferiore e il contemporaneo azzeramento del registratore di volume. Questo iscriveva sulla carta chimografica un tracciato a denti di sega la cui altezza misurava la quantità di liquido circolante nell'intervallo di tempo scandito dalle ritmiche aperture della valvola.

Il registratore di volume ottimale destinato a operare con questo strumento era un registratore a galleggiante di adeguata capacità (vedi Schede 17-18); analoga funzione poteva essere affidata a una capsula di Marey (vedi Scheda 10), ma con qualche riserva sulla precisione della misura (Brodie, 1901-1902). Al pari del flussimetro di Gaddum (vedi Scheda 9) del quale è probabilmente una elaborazione successiva, questo strumento era soprattutto destinato allo studio della circolazione del sangue in singoli distretti vascolari. Non esistono documenti che ne illustrino l'impiego nei Laboratori di Chimica terapeutica.

SCHEDA 9

Flussimetro di Gaddum

Apparecchio per la misura del flusso di un liquido circolante in un sistema idraulico. Consisteva in un cilindro inclinato chiuso all'estremità superiore da un tappo in gomma (mancante in questo esemplare) attraversato da due raccordi e, all'estremità inferiore, chiuso da una valvola comandata da una elettrocalamita collegata a un temporizzatore (vedi Scheda 3) che ne comandava l'apertura a intervalli regolari. A valvola

chiusa, il liquido circolante, introdotto attraverso uno dei due raccordi del tappo, si raccoglieva nella camera espellendone, attraverso il secondo raccordo, una equivalente quantità di aria che veniva misurata da un registratore di volume. L'apertura periodica della valvola determinava lo svuotamento della camera e il contemporaneo azzeramento del registratore di volume. Questo iscriveva su un chimografo un tracciato a denti di sega la cui altezza misurava la quantità del liquido circolante negli intervalli di tempo scanditi dalle ritmiche aperture della valvola.

Circa il registratore di volume destinato a operare con questo strumento valgono le considerazioni già espresse per il flussimetro di Andrews (vedi Scheda 8). Questo strumento ha trovato prevalente impiego nello studio della circolazione del sangue; come indica la denominazione con cui Gaddum (1929) lo ha descritto, è stato utilizzato nella misura del sangue defluente da diversi organi in diverse condizioni sperimentali. Non esistono documenti che ne illustrino l'impiego nei Laboratori di Chimica terapeutica.

SCHEDA 10

Capsula di Marey

Strumento destinato sia a ricevere segnali pneumatici (immissione o sottrazione di aria) trasformandoli in segnali meccanici registrabili (spostamento di una leva scrivente), sia a operare in senso inverso (traduzione di eventi meccanici in segnali pneumatici). Costituita da una bassa camera cilindrica con fondo e pareti metalliche e provvista di un tubo di raccordo laterale, la capsula era ermeticamente chiusa alla sua apertura superiore da una membrana elastica i cui spostamenti, legati all'immissione o alla sottrazione di aria nella capsula, venivano trasmessi e amplificati da un sistema di leveraggio che agiva sulla leva scrivente. Mancano in questo esemplare la membrana elastica e parte del sistema di leveraggio.

La capsula o timpano di Marey è nata nel 1860 (Luciani, 1904b) ad opera del fisiologo francese al quale va riconosciuto il merito insieme a Ludwig (vedi Scheda 1) di aver introdotto il metodo grafico nelle ricerche di medicina sperimentale. Pur potendo essere utilizzata come trasduttore di eventi meccanici in segnali pneumatici (nel contagocce di Marey le gocce, cadendo sulla leva di una prima capsula creavano un segnale che, trasmesso a una seconda capsula, veniva da questa registrato), la capsula di Marey ha trovato impiego in tutti quegli studi che richiedevano di registrare in modo qualitativo o semiquantitativo l'evolversi di fenomeni biologici più o meno rapidamente mutevoli nel tempo. Accanto ai classici studi sulle diverse fasi del ciclo cardiaco (Fig. 6), questo strumento è entrato a far parte delle metodologie più disparate: dalla pletismografia (studio delle variazioni di volume di un organo) alla registrazione delle contrazioni muscolari, dalla flussimetria alla registrazione dell'attività respiratoria.

Lo strumento di questa collezione, databile alla prima metà del Novecento, era dotato di un sistema di leveraggio particolarmente elaborato, volto ad assicurare la continuità e l'uniformità della pressione con cui si verificava il contatto fra la punta della leva scrivente e la carta affumicata.

Per quanto non siano disponibili documenti specifici in proposito, è indubbio che per la sua duttilità di impiego questo strumento sia stato frequentemente utilizzato nelle ricerche condotte nei Laboratori di Chimica terapeutica.

SCHEDA 11

Capsula di Marey

Esemplare di capsula di Marey (vedi Scheda 10) largamente incompleto di cui rimane solamente la componente metallica della bassa camera cilindrica che, con il suo raccordo laterale, formava lo scheletro dello strumento completo.

SCHEDA 12

Sommatore meccanico di impulsi

Strumento per la misura in termini quantitativi dei movimenti che un ratto compie spontaneamente dopo esser stato introdotto in una gabbia sospesa a elementi elastici. I movimenti del ratto imprimevano alla gabbia degli scuotimenti che un filo legato al fondo della gabbia trasmetteva alla leva dello strumento. La leva, munita di un nottolino, faceva ruotare la ruota zigrinata nell'unico senso (orario) consentito da un secondo nottolino. Ad ogni giro della ruota, veniva chiuso un contatto a mercurio che inviava un segnale a un marcatore di eventi (vedi Scheda 7) o a un sommatore di impulsi (vedi Scheda 14).

L'apparecchio, descritto da Schulte, Reif, Bacher et al. (1941) è stato utilizzato nelle ricerche condotte nei Laboratori di Chimica terapeutica sui farmaci stimolanti centrali (Bovet, Virno, 1952).

SCHEDA 13

Bagno per organi isolati

Del sistema strumentale Palmer per organi isolati, questo esemplare conserva la vasca destinata a mantenere l'acqua in essa contenuta a una temperatura costante grazie all'azione combinata di un agitatore a elica e di un elemento riscaldante governato da un termostato. Nel liquido termostato erano immerse due vaschette di vetro destinate a contenere gli organi isolati sospesi in un liquido nutritizio che veniva fatto affluire alle vaschette attraverso serpentine nelle quali la temperatura del liquido si equilibrava con quella dell'acqua contenuta nella vasca. Completavano il sistema le leve scriventi alle quali erano collegati gli organi isolati.

La tecnica degli organi isolati ha fatto parte delle metodologie di routine utilizzate nei Laboratori di Chimica terapeutica per mettere in evidenza le eventuali attività biologiche di agenti sintetizzati nel laboratorio. Di questi studi si trova traccia in diverse pubblicazioni (Bovet, Bovet-Nitti, 1949; Bovet, 1952; Bovet, Bovet-Nitti, Cantore et al., 1957).

SCHEDA 14

Sommatore elettrico di impulsi

Strumento destinato a ricevere segnali elettrici dei quali registrava su chimografo la frequenza. Conteneva due elettrocalamite: la prima, ad ogni segnale elettrico inviatole da apparecchi sensibili a particolari eventi, innalzava di due millimetri un'asta dentata

munita di leva scrivente; la seconda, attivata a intervalli regolari da un temporizzatore, faceva ricadere l'asta dentata alla posizione iniziale. Veniva in questo modo iscritto un tracciato chimografico a denti di sega la cui altezza misurava il numero di impulsi pervenuti allo strumento negli intervalli di tempo scanditi dal temporizzatore.

Questo apparecchio poteva operare con qualsiasi strumento fosse in grado di inviare impulsi elettrici di adeguata intensità, in particolare l'interruttore a mercurio di un contagocce meccanico descritto da Laidlaw (1910). Nella configurazione strumentale Palmer, l'apparecchio veniva attivato da un relais elettronico (mancante) discendente dei primi contagocce termoionici descritti da Harris (1931) nei quali la goccia, cadendo su due elettrodi, li metteva in fugace contatto inviando al circuito elettronico un debole segnale che veniva amplificato e inviato al contatore di impulsi. Nella sua configurazione originale, questo apparecchio è stato utilizzato nelle esperienze sulla circolazione cerebrale condotte con registrazione fotochimografica nei Laboratori di Chimica terapeutica (Fig. 3).

SCHEDE 15-22

Registratori di volume a galleggiante

Questi registratori erano in grado di ricevere segnali pneumatici (immissione o sottrazione di aria), di misurarne l'entità e di registrarne su chimografo le variazioni. Componente essenziale di questi strumenti era una camera d'aria di dimensioni variabili compresa fra una leggera campana metallica mobile ruotante intorno a un asse orizzontale all'interno di un contenitore fisso colmo di acqua. Uno o due raccordi tubulari che, al disopra del livello dell'acqua, sboccavano nella camera d'aria, consentivano di immettervi o di sottrarre aria. Una penna scrivente solidale con la campana mobile permetteva di registrarne su chimografo gli spostamenti conseguenti alle variazioni del volume dell'aria contenuta nella camera.

SCHEDE 15-16

Registratori spirometrici di volume

Questi strumenti elencati nel catalogo Palmer (1968) insieme agli altri Standard float recorders, sono assimilabili allo spirometro descritto da Krog nel 1922 per la misura del consumo di ossigeno nell'uomo, ma adattabile all'impiego nell'animale da esperimento. Entrambi gli esemplari sono caratterizzati dall'elevata capacità (225 e 600 millilitri) e dall'esistenza di due raccordi che permettevano di inserire questi strumenti nel circuito chiuso classicamente utilizzato per la misura del consumo di ossigeno di un essere vivente. E' ragionevole ritenere che questi due strumenti siano stati utilizzati negli studi sul consumo di ossigeno di piccoli animali condotti nei Laboratori di Chimica terapeutica (Bovet, Virno, 1952).

SCHEDE 17-18

Registratori standard di volume

Questi registratori di volume, pur essendo analoghi nei principi costruttivi a quelli con funzione spirometrica (vedi Schede 15-16), se ne differenziano per la capacità più contenuta (20 e 80 millilitri) e per l'esistenza di un singolo raccordo di comunicazione con la camera d'aria. Utilizzabili, come i diversi registratori pneumatici di volume, in campo di flussimetria (vedi Schede 8 e 9) e negli studi di funzionalità bronchiale (vedi Scheda 25) questi strumenti si sono imposti, per la precisione e la riproducibilità delle loro indicazioni, in campo pletismografico (registrazione delle variazioni di volume di un organo come indice delle modificazioni del suo flusso ematico) e, in particolare, nella pletismografia da occlusione messa a punto nell'animale da esperimento (Brodie, Russel, 1905) ma soprattutto largamente utilizzata nell'uomo (Barcroft, Swan, 1953).

E' verosimile che per la versatilità del loro impiego, questi strumenti siano stati utilizzati nelle ricerche condotte nei Laboratori di Chimica terapeutica anche se non sono reperibili precisi riferimenti in proposito.

SCHEDE 19-21

Registratori di volume di McDowall

Descritti da McDowall (1928) come varianti degli Standard float recorders (vedi Schede 15-18) questi registratori di volume se ne differenziavano per la sezione circolare e la forma arcuata della campana mobile dello strumento. Ne derivava una maggiore sensibilità di questi registratori nei confronti dei registratori di volume a galleggianti rettangolare di uguale capacità, dei quali condividevano l'impiego.

SCHEDE 22

Galleggianti per registratori di volume

Campane metalliche di capacità ridotta (5 e 7,5 millilitri) destinate a essere utilizzate dopo montaggio nella componente fissa dei registratori di volume di più contenute dimensioni (vedi Schede 17 e 18) dei quali condividevano i campi di impiego.

SCHEDE 23

Prototipo sperimentale di strumento

Strumento fabbricato con ogni probabilità nelle officine dell'Istituto per finalità che non è possibile ipotizzare né sulla base della sua struttura, né su quella delle pubblicazioni dei Laboratori di Chimica terapeutica.

SCHEDA 24

Prototipo di strumento con calibro a vite micrometrica

Apparecchio incompleto, probabilmente costruito nelle officine dell'Istituto utilizzando la componente a vite micrometrica di uno strumento di misura (calibro) disponibile in commercio per l'impiego in meccanica fine. La struttura incompleta di questo prototipo e la mancanza di documenti dei Laboratori di Chimica terapeutica che ad esso facciano riferimento, non permettono alcuna ragionevole ipotesi sull'uso al quale era destinato.

SCHEDA 25

Registratore a pistone

Strumento destinato a ricevere segnali pneumatici (immissione o sottrazione di aria) dei quali misurava il volume registrandoli su chimografo, costituito da un pistone che azionava una penna scrivente e scorreva in una camera cilindrica connessa con strumenti sensibili a eventi biologici che venivano tradotti in segnali pneumatici.

Questo strumento i cui ascendenti sono stati descritti da Roy (1880-1882), da Schäfer (1884b) e da Ellis (1886), è paragonabile nel suo campo di impiego ai registratori di volume a galleggiante di equivalente capacità. Rispetto ad essi ha il vantaggio di una minore latenza di risposta e lo svantaggio di una certa fragilità e di una non altrettanto sicura tenuta del sistema pneumatico. Tipico è stato il suo impiego nel sistema strumentale descritto da Konzett e Rössler (1940) per lo studio della farmacologia del sistema bronchiale: impiego ampiamente utilizzato anche in tempi relativamente recenti che ne hanno visto l'estensione anche al preparato cuore-polmoni di cavia, sia nella configurazione originale (Carpi, Klupp, Konzett, 1962) sia in una nuova versione sviluppata sul principio originale del metodo (vedi Appendice "Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia").

Questo esemplare della collezione presenta evidenti segni di un impiego che potrebbe riferirsi a ricerche sulla farmacologia bronchiale di cui tuttavia non si trovano tracce nelle pubblicazioni dei Laboratori di Chimica terapeutica antecedenti a quelle sul preparato cuore-polmoni di cavia.

SCHEDA 26

Registratore di ordinate di Fleisch

Strumento destinato a misurare in una prolungata serie di impulsi elettrici l'intervallo fra gli impulsi immediatamente successivi, registrandone la frequenza su chimografo. Delle due leve scriventi di cui era provvisto, una scandiva la sequenza del tempo, la seconda si spostava verticalmente a velocità costante per ricadere al punto di partenza all'arrivo di ogni nuovo impulso, riprendendo poi il movimento di ascesa

verticale fino all'arrivo dell'impulso seguente. L'altezza dei segmenti verticali iscritti da questa penna sul tracciato chimografico, misurava l'intervallo di tempo fra due impulsi e, in proporzione inversa, la frequenza con cui questi si verificavano.

Creato nel 1927-1930 (Fleisch, 1930), questo apparecchio ha trovato uno dei suoi principali impieghi negli studi sulla frequenza di contrazione dell'orecchietta isolata (Tjts, 1937) e in quelli sulla perfusione dell'orecchietta isolata di coniglio (Gaddum, Kwiatkowski, 1938). Nei Laboratori di Chimica terapeutica, l'esemplare della collezione è stato utilizzato in collegamento con il flussimetro a cucchiaio (vedi Scheda 6) nei primi studi sul preparato cuore-polmoni di cavia (vedi Appendice "Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia). In questo esemplare la marca del fabbricante tedesco era stata occultata con l'etichetta del fornitore italiano (Terzano) nel trasparente tentativo di mascherare l'origine dello strumento al Professor Bovet che, all'epoca dell'acquisto (anni 50 circa), era contrario all'acquisizione di apparecchi tedeschi.

SCHEDA 27 **Spirometro a secco**

Apparecchio destinato all'impiego clinico in prove di funzionalità respiratoria (aria respiratoria, capacità vitale). Acquisito ai Laboratori di Chimica terapeutica per approntare le miscele di aria, azoto e anidride carbonica utilizzate negli studi sulla circolazione cerebrale (Krupp, Carpi, 1964).

SCHEDA 28 **Calcolatrice Tetractis**

Questa calcolatrice appartiene a una generazione successiva a quella di altre macchine più semplici ma assai affidabili della stessa ditta, come la Divisumma, anch'essa usata per molti anni in vari laboratori dell'ISS. Pur essendo assai più lenta di altre calcolatrici meccaniche dello stesso periodo – come per esempio quelle delle ditte statunitensi Monroe e Marchant – essa presentava vari vantaggi che ne rendevano l'uso più economico rispetto a quello delle macchine della concorrenza, a parte il costo molto minore. Specificatamente, la combinazione di un doppio registro di memoria con il classico dispositivo stampante delle Olivetti, che registrava tutte le operazioni effettuate, non solo riduceva il numero delle battiture quando su ciascun termine si dovevano effettuare due operazioni (per esempio, sommatoria semplice e sommatoria dei quadrati), ma soprattutto agevolava il controllo degli eventuali errori, specie quando le operazioni dovevano effettuarsi su di un elevato numero di termini. Infatti, individuati sullo stampato gli eventuali errori, bastava sottrarre dal risultato finale quanto errato e aggiungere il corretto. Per contro, sulle altre calcolatrici pur più veloci, ma prive di stampante, il controllo poteva effettuarsi solo ripetendo l'intera operazione: ma con un

elevato numero di termini e con un pò di distrazione o di stanchezza dell'operatore, non di rado il risultato era ogni volta diverso e il lavoro non aveva mai fine!

I vantaggi di una macchina come la Tetractis divennero particolarmente evidenti nei primi anni di applicazione, dal 1960 in poi, dei più moderni metodi statistici alle ricerche sul comportamento (per esempio, quelle di cui si parla nel testo sui Laboratori di Chimica terapeutica e nella Scheda 29), in particolare i vari modelli di analisi della varianza; e questo, prima del passaggio alle macchine elettroniche con programmi pur limitati, come la Olivetti 101, e successivamente agli elaboratori via via più potenti e di più facile impiego. (I primi grandi elaboratori, come l'IBM 7040 acquistato per il laboratorio di Fisica dell'ISS, esigevano una capacità di sviluppare nuovi software che per lo più mancava agli sperimentatori, i quali pertanto non erano in grado di servirsene a meno di non poter avviare collaborazioni come quella illustrata in Lanciani e Bignami 1965). Quando uno di noi (G.B.) andò a lavorare presso il Dipartimento di Psicologia dell'Università di California a Berkeley (1964-1965), dovette ripetutamente effettuare laboriose operazioni di calcolo in una apposita sala del dipartimento nella quale erano a disposizione di docenti, studenti, ospiti, ecc. varie decine di calcolatrici Monroe e Marchant, note agli indigeni come "mulini delle preghiere". Ben presto egli si accorse che dei numerosi registri (sin oltre venti) di ciascuna macchina spesso ve ne era almeno uno disfunzionante (il che significava, quando la disfunzione riguardava un registro collocato a sinistra, che l'errore poteva arrivare ai miliardi di miliardi!) Quindi si inventò certi suoi test artigianali per provare preliminarmente le macchine (e spesso occorreva provarne parecchie prima di trovarne una in buon ordine: sino al caso limite di dover lavorare su un numero ristretto di registri contigui ben funzionanti nella macchina con il minor numero di disfunzioni rispetto a tutte le altre). Ben presto constatò che egli era il solo ad applicare tali test, cioè che nessuno si curava degli errori provocati dalle suddette disfunzioni né chiamava i tecnici della manutenzione sinché le macchine non si fermavano completamente. E fu un grande sollievo il ritorno alle lentissime ma affidabilissime Olivetti, dopo oltre un anno di pericolosi slalom tra le trappole delle velocissime Monroe e Marchant.

SCHEDA 29

Apparecchiatura per condizionamento bidirezionale di evitamento

Parti conservate di questa apparecchiatura sono la gabbia che comprendeva un chimografo come quello di cui alla Scheda 3, gli accessori per il lettore, e il tracciato di una esperienza realizzata con questo sistema strumentale.

La gabbia, con pavimento elettrificabile e dotata di connessioni con l'unità di programmazione e registrazione, veniva utilizzata per lo studio dell'*avoidance* bidirezionale (versione per il ratto). Il primo esemplare, mancante del coperchio, è una versione commerciale costruita secondo le specifiche dei prototipi fabbricati in Istituto (Bovet, Gatti, Frank, 1961a, 1961b; Frank, 1960; Frank, Bovet, Gatti, 1961). Il secondo esemplare è più recente e comprende vari perfezionamenti, come un ammortizzatore ad olio dei movimenti del pavimento (per evitare oscillazioni ripetitive dopo un singolo passaggio) e un microswitch elettronico anziché meccanico per la segnalazione di tali movimenti.

Un insieme di accessori era destinato all'approntamento di bande di programmazione utilizzate in un lettore elettronico inserito in un sistema elettromeccanico di programmazione e di registrazione delle risposte dell'animale. L'insieme degli accessori è costituito da:

- un pannello in plexiglas per l'apposizione del nastro adesivo nero usato per stabilire la cadenza delle operazioni;
- un perforatore in ottone per far scorrere la carta sulle ruote dentate;
- un punzonatore per forare la carta.

Nel lettore elettronico il consenso alle operazioni veniva dato da sei cellule fotoelettriche che leggevano per trasparenza la carta trascinata da due ruote dentate. Il lettore, destinato a comandare sei operazioni diverse ripetute nel tempo, faceva parte della versione automatizzata della Mowrer-Miller *Shuttle-box* ("gabbia navetta") usata per misurare l'*avoidance* bidirezionale del topo o del ratto. Questo insieme veniva chiamato dal Prof. Bovet *Cage de Warner*, "Gabbia di Warner", benché la *Warner Cage* originale fosse stata concepita per lo studio dell'*avoidance* unidirezionale, che secondo un'ampia letteratura costituisce un test radicalmente diverso dall'*avoidance* bidirezionale.

Il tracciato corrisponde a prove di discriminazione "andare-non andare (go-no go)"; in ciascuna tripletta il tracciato più in basso indicava tutti gli spostamenti dell'animale da un lato all'altro della gabbia; il tracciato superiore indicava le risposte corrette di *avoidance* attiva al segnale di "andare", il tracciato intermedio le risposte attive (cioè errate e punite) al segnale di "non andare".

SCHEDA 30

Misuratore pneumatico di pressione

Strumento destinato a misurare la pressione in sistemi pneumatici registrandone i valori e le variazioni su chimografo. Il soffiutto metallico flessibile che lo componeva rispondeva alle variazioni della pressione dell'aria in esso contenuta con movimenti di estensione e di retrazione che venivano trasmessi alla leva scrivente. All'interno del soffiutto un nucleo cavo metallico ne riduceva lo spazio morto.

Utilizzabile per misure di valori di pressione non superiori ai 30 mbar, questo strumento era assimilabile, a condizione di utilizzare un idoneo sistema di trasmissione idraulico-pneumatico dei segnali, ai manometri ad acqua ampiamente utilizzati in medicina sperimentale per le misure di pressione venosa e, seppure con precise riserve (Brodie, 1901-1902), in sostituzione dei registratori di volume a galleggiante (vedi Schede 17-18) negli studi pletismografici (registrazione delle variazioni di volume di un organo intese come indici delle modificazioni del suo flusso ematico). La perfetta conservazione di questo esemplare e del suo contenitore originale esclude che esso sia stato utilizzato nei Laboratori di Chimica terapeutica. D'altra parte né dalle pubblicazioni di questi laboratori, né dalla letteratura scientifica della prima metà del novecento emergono sicuri riferimenti all'impiego di questo tipo di strumento.

SCHEDA 31

Planimetro polare di Amsler

Strumento destinato alla misura dell'area delimitata da qualsiasi figura geometrica piana. Costituito da due braccia di lunghezza diversa fra loro articolate a compasso, veniva appoggiato sul piano della figura da misurare immobilizzando in un punto fisso l'estremità del braccio breve (il braccio polare) e facendo percorrere a una estremità del braccio lungo (il braccio motore) l'intero perimetro della figura. Questo movimento determinava la rotazione di due indici circolari solidali con l'altra estremità del braccio motore. La differenza fra i valori letti all'inizio e al termine del percorso permetteva di calcolare l'area della figura (Cicconetti, 1929).

In campo biomedico questo strumento veniva utilizzato per misurare l'area delle curve ottenute nella registrazione dell'andamento temporale dei fenomeni biologici o biochimici (aumento o caduta della pressione arteriosa, contrazioni di organi isolati, comparsa in circolo e successiva scomparsa di un farmaco dopo la sua somministrazione, dosaggio dei principi chimici presenti in estratti di origine naturale) al fine di quantificarne l'entità media in un determinato periodo di tempo. Ormai superato con l'avvento dei sistemi di elaborazione elettronica dei dati, questo strumento ha trovato impiego nella valutazione dei risultati sperimentali ottenuti in diverse ricerche condotte nei Laboratori di Chimica terapeutica (A. Carpi, A.M. Michalek, esperienza personale).

SCHEDA 32

Elettrocardiografo Viso-Cardiette

Questo strumento, destinato alla registrazione delle deboli differenze di potenziale rilevabili alla superficie del corpo e generate dai fenomeni elettrici autoctoni che governano l'attività ritmica del cuore, appartiene alla generazione degli elettrocardiografi ad amplificatori termoionici che, a partire dagli anni '30 - '40, hanno sostituito il classico apparecchio di più problematico impiego realizzato da Einthoven (1913) utilizzando il galvanometro a corda (Fattorusso, Ritter, 1950). L'apparecchio Viso-Cardiette, alimentabile per collegamento alla rete elettrica cittadina, utilizzava un amplificatore a valvole termoioniche e un galvanometro dotato di una penna alla cui estremità una barretta riscaldata era in contatto con una carta termosensibile che scorreva al disopra di uno spigolo metallico posto perpendicolarmente alla direzione di scorrimento della carta. Questo sistema di registrazione evitava che gli spostamenti della penna lasciassero una traccia curvilinea sulla carta da registrazione. Molti apparecchi di questo tipo furono donati a istituzioni sanitarie italiane nel quadro degli aiuti del piano Marshall per la ricostruzione europea postbellica. L'esemplare di questa collezione rientrava con ogni probabilità nel piano di questi aiuti. Nato per un impiego clinico esso si prestava a registrazioni elettrocardiografiche anche nell'animale da esperimento ed è stato probabilmente utilizzato negli studi di *routine* sui farmaci digitalici e su quelli atropinosimili condotti nei Laboratori di Chimica terapeutica.

SCHEDA 33

Pompa da respirazione artificiale

Nell'ampia varietà dei modelli di questo apparecchio, i due esemplari della collezione (uno dei quali mancante del motore) erano destinati all'impiego su piccoli animali (ratti, cavie, conigli). La pompa alternava una fase di insufflazione forzata di aria nei polmoni (inspirazione) a una fase espiratoria nella quale l'espulsione dell'aria insufflata era affidata all'elasticità dei polmoni e della cassa toracica. La separazione del circuito inspiratorio da quello espiratorio permetteva di prelevare campioni dell'aria inspirata ed espirata dai quali era possibile dedurre il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica dell'animale o del preparato sottoposti a respirazione assistita. Negli esemplari della collezione il volume dell'aria insufflato per ogni atto respiratorio poteva essere regolato fra 1 e 25 ml. con una frequenza degli atti variabile fra 15 e 100 al minuto. Questi apparecchi sono stati utilizzati nei Laboratori di Chimica terapeutica per le ricerche descritte nell'allegato "Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia".

Bibliografia

- Agostoni G. Esame funzionale e tecnica strumentale nella semeiologia cardiovascolare. In: Manuale di semeiotica. Carpi U. (Ed.), Vallardi, Milano, 1938, pag. 329.
- Barcroft J., Dixon W.E. The gaseous metabolism of the mammalian heart. J. Physiol. (London), 35, 182-204, 1906-1907.
- Barcroft H., Swan H.J.C. Sympathetic control of human blood vessels. E. Arnold, London, 1953, 165 pp.
- Bayliss W.M., Starling E.H. The mechanism of pancreatic secretion. J. Physiol. (London), 25, 325-353, 1902.
- Bayliss W.M. A simple "frictionless" tracing point. J. Physiol. (London), 45, XXXI-XXXII, 1913.
- Berry Haycraft J. The photographic kymograph. J. Physiol. (London), 57, 175-180, 1923.
- Bovet D. Ricerche sui simpatolitici e sugli ossitocici di sintesi nella serie dell'ergotamina. Rendic. Ist. Super. Sanità, 15, 723-1040, 1952.
- Bovet D. Relations d'isostérie et phénomènes compétitifs dans le domaine du système nerveux végétatif et dans celui de la transmission neuromusculaire. In: Les Prix Nobel en 1957. Norstedt and Söner, Stockholm, 1958, pag. 134-161.
- Bovet D., Bovet-Nitti F. Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. Karger, Bâle, 1948a, pag. 8-9; 1948b, pag. 194; 1948c, pag. 54.
- Bovet D., Bovet-Nitti F. Il curaro. Rendic. Ist. Super. Sanità, 12 (fasc. 5), 5-264, 1949.
- Bovet D., Bovet-Nitti F., Cantore G.P. et al. Su un nuovo principio contratturante isolato dalla medusa Rhizostoma pulmo L. Rendic. Ist. Super. Sanità, 20, 449-456, 1957.

- Bovet D., Carpi A., Virno M. Pharmacodynamie de la circulation cérébrale. *Experientia*, 16, 1-20, 1960.
- Bovet D., Gatti G.L. Azione di farmaci sullo sfigmogramma temporale dell'uomo e suo significato nelle cefalee sperimentali. *Rendic. Ist. Super. Sanità*, 19, 907-932, 1956.
- Bovet D., Gatti G.L., Frank M. Méthode d'enregistrement des réactions conditionnées de fuite dans la cage de Warner. In: *Neuro-Psychopharmacology*. Rothlin E. (Ed.), Vol II, Elsevier, Amsterdam, 1961a, pag. 141-146.
- Bovet D., Gatti G.L., Frank M. An automatic device for the study of conditioned escape reactions in the rat. 1. A programming and recording method for establishing learning, retention and deconditioning curves. *Sci. Repts Ist. Super. Sanità*, I, 127-138, 1961b.
- Bovet D., Virno M. Proprietà analettiche ed ipertermizzanti della tetraidro-beta naftil-etilamina (EtTNH). *Rendic. Ist. Super Sanità*, 15, 870-904, 1952.
- Brodie T.G. On recording variations in volume by air transmission. *J. Physiol. (London)*, 27, 474-487, 1901-1902.
- Brodie T.G., Russel A.E. On the determination of blood flow through an organ. *J. Physiol. (London)*, 32, XLVII-XLIX, 1905.
- Bruner H.D. Bubble flowmeters. In: *Methods in Medical Research*, Vol. I. Van Potter (Ed.), The Year Book Publishers, Chicago, 1948, pag. 80-89.
- Carpi A. Central nervous system stimulants. In: *Pharmacology of the Cerebral Circulation*. Carpi A. (Ed.). *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Pergamon Press, Oxford, 1972, pag. 187.
- Carpi A., Giardini V., Cartoni C. Adrenergic mechanisms and cerebral blood flow. In: *Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung*. Betz E., Wullenweber R. (Eds). E. Banaschewski, München Gräfelting, 1969, pag. 144-147.
- Carpi A., Klupp H., Konzett H. Über die Bradykinin-Wirkung am Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens. *Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 243, 356-357, 1962.
- Cicconetti G., Agrimensura. In: *Enciclopedia Italiana*, Vol. 1. Ist dell'Enciclopedia Italiana, Roma 1929, pag. 985-992.
- Condon N.E. A magnet-tipper for recording outflow. *J. Physiol. (London)*, 46, XLVI, 1913.
- Dilling W.J. Adjustable lever and pulley for experimental work. *J. Physiol. (London)*, 59, XII, 1924.
- Einthoven W., Fahr G., De Waart A. Über die Richtung und die manifeste Grösse der Pulsschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die form des Elektrokardiogramms. *Pflüger's Archiv. ges. Physiol.* 150, 275-315, 1913.
- Ellis F.W. Description of a piston recorder for air connections. *J. Physiol. (London)*, 7, 309-314, 1886.
- Fattorusso V., Ritter O. *Atlas d'electrocardiographie*. Masson, Paris, 1950, pag. 9-20.
- Fleisch A. Der Pulszeitschreiber: ein Apparat zur Aufzeichnung der zeitlicher Pulsintervalle als Ordinate. *Ztschr. ges. exper. Med.*, 72, 384-400, 1930.
- Fleisch A. Ein neuer Russkymograph. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 2, 275-278, 1944.
- Fleisch A., Delafontaine J. Kymographie à suie. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 7, 175-177, 1949.

I laboratori di chimica terapeutica

- Frank M., Generatore di gruppi di impulsi. Rendic. Ist. Super. Sanità, 23, 11-14, 1960.
- Frank M., Bovet D., Gatti G.L. An automatic device for the study of conditioned escape reactions in the rat. 2 Characteristics of the programmer and of the modified Warner cage for studying the barrier crossing response. Sci. Repts Ist. Super. Sanità, I, 139-152, 1961.
- Gaddum J.H. An outflow recorder. J. Physiol. (London), 47, XVI-XVII, 1929.
- Gaddum J.H., Kwiatkowski H. The action of ephedrine. J. Physiol. (London), 94, 87-100, 1938.
- Gatti G.L., Bovet D. Piezografo a trasmissione ad aria e a pressione controllata. Atti Accad. Naz. Lincei, 21, 128-134, 1956.
- Garofoli C. Azotemia. In: Enciclopedia Medica Italiana, Seconda edizione, vol. II. Vella L. (Ed.), USES, Firenze, 1973. col. 1786-1793.
- Harris D.T. Thermoionic drop-recorders. J. Physiol. (London), 71, XXII-XXIV, 1931.
- Knowlton F.P., Starling E.H. The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. J. Physiol. (London), 44, 206-219, 1912.
- Kolin A. An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurements. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 35, 53-56, 1936.
- Konzett H., Rössler R. Versuchsordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur. Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac., 195, 71-74, 1940.
- Krog A. Sur un appareil respiratoire enregistreur servant à déterminer l'absorption d'oxygène et les échanges caloriques chez l'homme. C.R. Soc. Biol., 87 (II partie), 458-461, 1922.
- Krupp P., Carpi A. Die Beziehungen zwischen dem cerebrovasculären und elektrophysikalischen Effekt der Hypercapnie unter Einwirkung von Barbituraten. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 22, C78-C80, 1964.
- Laidlaw P.P. An electrical drop recorder. J. Physiol. (London), 40, LXXII-LXXIII, 1910.
- Lanciani P., Bignami G. L'impiego dell'elaboratore elettronico nell'analisi statistica di dati relativi ad esperienze di psicofarmacologia. Ann. Ist. Super. Sanità, 1, 4273-4278, 1965.
- Lovatt Evans C. A simple frontal writing point. J. Physiol. (London), 53, LXIII-LXV, 1919-1920.
- Luciani L. Fisiologia dell'uomo. Seconda edizione, Vol. I. Società Editrice Libreria, Milano, 1904a, pag. 181; 1904b, pag. 177; 1904c, pag. 307; 1904d, pag. 191.
- Marey E.J. Nécessité de créer une commission internationale pour l'unification et le contrôle des instruments inscripteurs physiologiques. J. Physiol. (London), 23 (suppl.), 6-7, 1898-1899.
- McDowall R.J.S. A new time signal. J. Physiol. (London), 57, VII, 1922.
- McDowall R.J.S. A new volume recorder. J. Physiol. (London), 66, XVII-XVIII, 1928.
- Palmer C.F. Research and student's apparatus for physiology and pharmacology. Palmer, London, 1968, pag. 122.
- Rein H. Einführung in die Physiologie des Menschen, fünfte und sechste Aufl. Springer, Berlin, 1941, pag. 96-98.

- Roy C.S. The physiology and pathology of the spleen. *J. Physiol. (London)*, 3, 203-228, 1880-1882.
- Schäfer E.A. A method of recording by means of photography and its application to the plethysmographic record of the normal frog heart. *J. Physiol. (London)*, 5, 127-129, 1884a.
- Schäfer E.A. The piston recorder: an apparatus for recording and measuring the changes of volume of the contracting frog's heart. *J. Physiol. (London)*, 5, 130-131, 1884b.
- Schulte J.W., Reif E.C., Bacher J.A. et al. Further study of central stimulation from sympathomimetic amines. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 71, 62-74, 1941.
- Smith H. *The kidney*. Oxford Univ. Press, New York, 1951, pag. 412.
- Spadolini I. *Fisiologia umana*, Seconda edizione, Vol. I. UTET, Torino, 1943, pag. 812.
- Stanley Kent A.F. The fixation of graphic records. *J. Physiol. (London)*, 50, XXI-XXII, 1915-1916.
- Tiegerstedt R. *Trattato di fisiologia dell'uomo*, seconda edizione. UTET, Torino, 1934a, pag. 8-12; 1934b, pag. 604.
- Tjits M. Chronotrope Wirkungen des Spannungsänderungen der rechten Vorhofes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 238, 738-748, 1937.
- Trevan J.W. A new frontal writing point for use with ink. *J. Physiol. (London)*, 57, XVII-XIX, 1922.

CATALOGAZIONE: PROBLEMATICHE E METODO

Elena Avellino

La classificazione della strumentaria dell'Istituto Superiore di Sanità pone alcuni problemi particolari legati sostanzialmente al contesto dell'Istituto e che possiamo articolare in due punti principali. In primo luogo la problematica di classificazione doveva prendere in conto le caratteristiche generali degli oggetti dei Laboratori di Chimica terapeutica conservati. Si tratta di strumenti relativamente recenti che costituiscono la memoria ancora viva delle attività e della vita di laboratori di ricerca del dopoguerra italiano. Non hanno ancora acquisito il fascino dell'antico ma sono già documento e testimonianza di un mondo che percepiamo come lontano e diverso dal presente. Al di là dell'interesse prettamente storico-scientifico che possono ricoprire, questi strumenti si apparesentano in qualche modo al documento di tipo etnografico poiché rispecchiano un vissuto e una quotidianità ormai perduti.

In secondo luogo il lavoro di catalogazione si svolgeva in una realtà complessa e non sempre adatta allo sviluppo di progetti di conservazione. In effetti l'Istituto Superiore di Sanità è una grande istituzione pubblica dalle molteplici e importanti missioni nel campo della ricerca scientifica e della sanità pubblica. Nel corso degli anni non ha però sviluppato una reale politica rivolta alla conservazione del proprio patrimonio storico pur mostrando un certo interesse che ha dato qualche buon risultato, per esempio per la conservazione degli strumenti dei laboratori di Fisica. Tuttavia il desiderio di conservare e valorizzare gli strumenti in disuso ha sofferto e continua a soffrire di mancanza di continuità, di una programmazione vera e propria e di mezzi adeguati, in particolar modo per quel che riguarda la disponibilità di spazi adatti. La catalogazione si è quindi posta due obiettivi principali: da una parte ottenere e raccogliere il massimo delle informazioni possibili sulla funzione e sul modo in cui venivano usati gli strumenti e dall'altra cercare di dare inizio ad una pratica inventariale sistematica che

permetta di costituire una riserva-magazzino dove gli strumenti siano conservati e protetti dalla distruzione o dalla dispersione.

Gli oggetti del fondo dei Laboratori di Chimica terapeutica sono stati classificati usando il modello di scheda STS dell'ICCD integrata in un data base già usato nel precedente lavoro di classificazione degli strumenti di Fisica. Ad ogni strumento è stato attribuita una numerazione progressiva a partire da mille. In effetti la maggior parte degli oggetti non presentava un numero di inventario univoco e quindi per poterli contrassegnare in modo omogeneo si è reso necessario stabilire una numerazione *ex-novo*. Qualora altri numeri d'inventario fossero presenti sono stati naturalmente riportati in un campo specifico della scheda.

La descrizione degli strumenti è stata effettuata in stretta collaborazione con il Prof. Carpi, che ricordava le modalità d'uso di alcuni di essi per averli utilizzati lui stesso o che poteva comunque ricostruirne la funzione. Purtroppo per le informazioni inerenti all'acquisizione e all'origine degli strumenti (data d'acquisto, fabbricante e fornitore) non si è potuto disporre delle indispensabili informazioni provenienti dagli archivi. Nel 1956 fu infatti effettuata una revisione dell'inventario e la documentazione inventariale precedente fu dispersa o perduta. La ricostituzione di questa documentazione necessiterebbe quindi di specifiche e approfondite ricerche archivistiche. Per le datazioni abbiamo potuto contare sulla cronologia basata sui ricordi del Prof. Carpi e sulla data di istituzione dei Laboratori di Chimica terapeutica (1947). Le informazioni sull'ideazione e l'origine degli apparecchi sono state desunte dalle indicazioni riportate sugli strumenti stessi. In effetti su alcuni strumenti, come per esempio il n. 1002 (chimografo a braccio lungo) e il n. 1029 (planimetro di Amsler) era riportata la marca del fabbricante e/o il nome dell'inventore. Questi dati sono stati completati con le ricerche documentarie e bibliografiche. Possiamo notare tuttavia che non sempre è stato possibile ritrovare indicazioni precise su inventori o fabbricanti il cui lavoro a carattere perlopiù artigianale non ha lasciato molte tracce.

La maggior parte degli strumenti, allo stato attuale, non è in grado di funzionare. Fa eccezione il planimetro di Amsler (n. 1029) strumento di misura geometrico ancora utilizzabile. Nelle schede catalografiche, in accordo con le procedure generalmente usate

nella classificazione della strumentaria, si è indicato nel campo “stato di conservazione” il loro stato di integrità fisica complessivo. Gli strumenti presentano delle condizioni di conservazioni molto varie. Alcuni sono molto ben conservati (n. 1001 per esempio), altri invece sono in condizioni abbastanza mediocri (n. 1005-1006, 1009-1010). Due flussimetri (n. 1007 e n. 1008) e un misuratore pneumatico di pressione (n. 1028) erano ancora imballati nella loro custodia d’origine e sembrano non essere stati mai utilizzati.

Nella maggior parte dei casi si tratta di strumenti utilizzati per misurare o rilevare le attività organiche di animali da laboratorio (per esempio n. 1013, 1008, 1006), più raramente si tratta di strumenti di uso medico (n. 1001, 1003) o concepiti per studiare la risposta di cavie e topi a stimoli di vario genere (n. 1011, 1027). Alcuni oggetti sono stati fabbricati nelle officine dell’Istituto (n. 1005) ormai non più esistenti. L’aspetto artigianale è particolarmente evidente in due oggetti (n. 1022, 1023) di cui è difficile ricostruire la funzione e che molto probabilmente facevano parte di apparecchi perduti. E’ interessante notare comunque che questo aspetto artigianale inerente alle attività scientifiche del momento si riscontra anche nei racconti del Prof. Carpi e del Prof. Bignami: gli strumenti venivano talvolta modificati dagli stessi ricercatori oppure venivano usati per scopi diversi da quelli a cui erano normalmente destinati (n. 1029, 1026). Sono forse la testimonianza di un’epoca in cui la scienza pur avendo ormai assunto l’aspetto di disciplina moderna e specializzata, conservava ancora per alcuni aspetti qualcosa di pionieristico in cui gli strumenti usati non erano ancora totalmente frutto della tecnologia industriale.

Il lavoro svolto costituisce un buon inizio ma sarebbe auspicabile poter proseguire l’inventario e la catalogazione degli altri strumenti dispersi in tutto l’Istituto. Con dei mezzi modesti ma elargiti in maniera regolare si potrebbe sviluppare un programma di qualità che metta in giusto valore l’importante patrimonio storico-scientifico dell’Istituto Superiore di Sanità.

INVENTARIO DEGLI STRUMENTI

Per ogni strumento è riportato il nome principale dello strumento, la data di costruzione, il costruttore, il paese, i materiali, le misure (lunghezza x larghezza x altezza), lo stato di conservazione e il numero di inventario.

APPARECCHIATURA PER CONDIZIONAMENTO BIDIREZIONALE DI EVITAMENTO

1950 ca.
accessori: Istituto Superiore di Sanità
gabbia: U. Basile
Italia
plexiglass, ottone, rame, acciaio
gabbia: 49x30x35 cm, tabella: 60x42 cm,
pannello: 38x10x0,5 cm,
perforatore: 15x8x4 cm
punzonatore: lunghezza 8 cm,
diametro 1,4 cm
mediocre
1027

BAGNO PER ORGANI ISOLATI

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, perspex, rame, alluminio. ferro
con motore di ricambio
42x26x33 cm
buono
1012

CALCOLATRICE TETRACTIS

1965 ca.
Olivetti
Italia
alluminio, ferro, acciaio, rame, materiali
plastici
42x25x25 cm
ottimo
1029

CAPSULA DI MAREY

1950 ca.
ottone, ghisa
11x6x8 cm
mediocre
1009

CAPSULA DI MAREY

1950 ca.
ottone
8,5x6,5x1 cm
mediocre
1010

CHIMOGRAFO A BRACCIO LUNGO

1950 ca.
Jacquet
Svizzera
alluminio, ottone, acciaio, rame
57x25x70 cm
buono
1002

CHIMOGRAFO CON MOVIMENTO A MOLLA

1900 ca.
Ampere, per il meccanismo interno di
ricarica
Jacquet
Svizzera
ottone, rame, acciaio, alluminio
12x8x19 cm
buono
1000

ELETTROCARDIOGRAFO VISO-CARDIETTE

1950 ca.
Sanborn
Massachusetts, Stati Uniti
legno, ottone, rame, acciaio, bachelite,
perspex
40x22x28 cm
ottimo
216

FLUSSIMETRO A CUCCHIAIO

1950 ca.
Istituto Superiore di Sanità - Officina
del Laboratorio di Chimica Terapeutica
Italia
ottone, teflon, perspex, mercurio
29x7x5 cm. capacità: 2-2,5 ml
buono
1005

FLUSSIMETRO DI ANDREWS

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame, perspex, bachelite, gomma
7x4x22 cm
ottimo
1007

FLUSSIMETRO DI GADDUM

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame, acciaio, bachelite, gomma
11x6x12 cm
buono
1008

**GALLEGGIANTI PER REGISTRATORI
DI VOLUME**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame
9x4x4 cm; 8x4x3 cm
buono
1021

GALVANOMETRO A SPECCHIO

1950 ca.
Kipp
Olanda
alluminio, acciaio, ottone, rame, vetro,
bachelite
22x28x22 cm
buono
1004

MARCATORE ELETTRICO DI EVENTI

1950 ca.
ottone, rame, celluloidi, acciaio, bachelite
7x7x4 cm
mediocre
1006

**MISURATORE PNEUMATICO
DI PRESSIONE**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame, similoro - legno (custodia),
celluloidi (penna scrivente)
19x6x13 cm
ottimo
1028

PLANIMETRO POLARE DI AMSLER

1950 ca.
STI
Svizzera
ottone, perspex, acciaio - legno, feltro
(custodia)
25x5x4 cm
buono
1029

**POMPA DA RESPIRAZIONE
ARTIFICIALE**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
legno teak, acciaio, alluminio
60x25x35 cm
ottimo
1031

**PROTOTIPO SPERIMENTALE
DI STRUMENTO**

1950-1960
Istituto Superiore di Sanità
Italia
ottone, gomma, vetro, acciaio, bachelite
13x13x11 cm
buono
1022

**PROTOTIPO DI STRUMENTO CON
CALIBRO A VITE MICROMETRICA**

1950-1960
Istituto Superiore di Sanità
Italia
ottone, acciaio
16x20x6 cm
buono
1023

REGISTRATORE A PISTONE

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, vetro, alluminio - legno, ottone
(custodia)
18x4x9 cm
incompleto
1024

**REGISTRATORE DI ORDINATE
DI FLEISCH**

1960-1970 ca.
Braun
Germania
ottone, rame, acciaio, bachelite
27x16x25 cm
buono
1025

**REGISTRATORE DI VOLUME
DI MCDOWALL**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame
23x4,5x4,5 cm; capacità 8 ml
buono
1018

**REGISTRATORE DI VOLUME
DI MCDOWALL**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame
22x4x4 cm; capacità 5 ml
incompleto
1019

**REGISTRATORE DI VOLUME
DI MCDOWALL**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame
20x3x3,5 cm; capacità 3 ml
buono
1020

**REGISTRATORE SPIROMETRICO
DI VOLUME**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame
32x7,5x14 cm
buono
1014

**REGISTRATORE SPIROMETRICO
DI VOLUME**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame, ferro
26x9x14 cm
buono
1015

**REGISTRATORE STANDARD
DI VOLUME**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame, ferro
24x7x10 cm
incompleto
1016

**REGISTRATORE STANDARD
DI VOLUME**

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, rame, ferro
21x5x7 cm
incompleto
1017

**SFIGMOMANOMETRO
E OSCILLOMETRO DI PACHON**

1948 ca.
Boullitte
Francia
ottone, gomma, acciaio, vetro - legno, feltro
(custodia)
14x7x14 cm
ottimo
1001

SOMMATORE ELETTRICO DI IMPULSI

1950 ca.
Palmer
Gran Bretagna
ottone, perspex, rame, acciaio
20x5x15 cm
buono
1013

**SOMMATORE MECCANICO
DI IMPULSI**

1950 ca.
Stoelting
Illinois, Stati Uniti
ottone, alluminio
23x4x9 cm
buono
1012

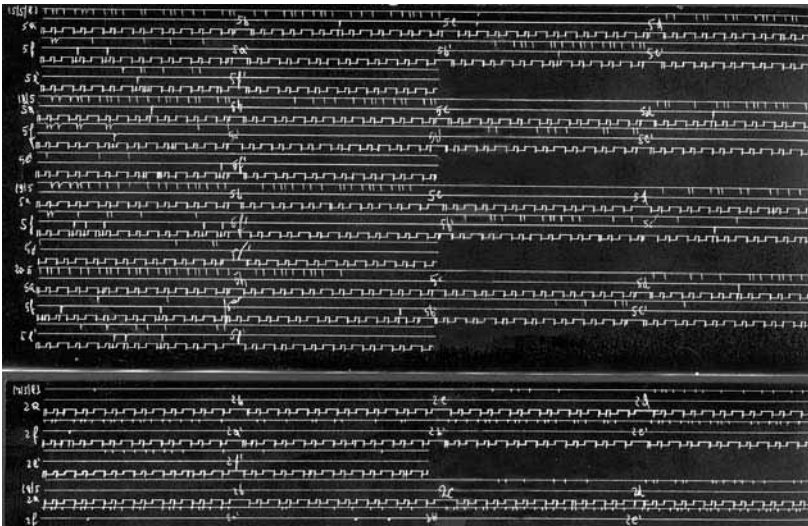
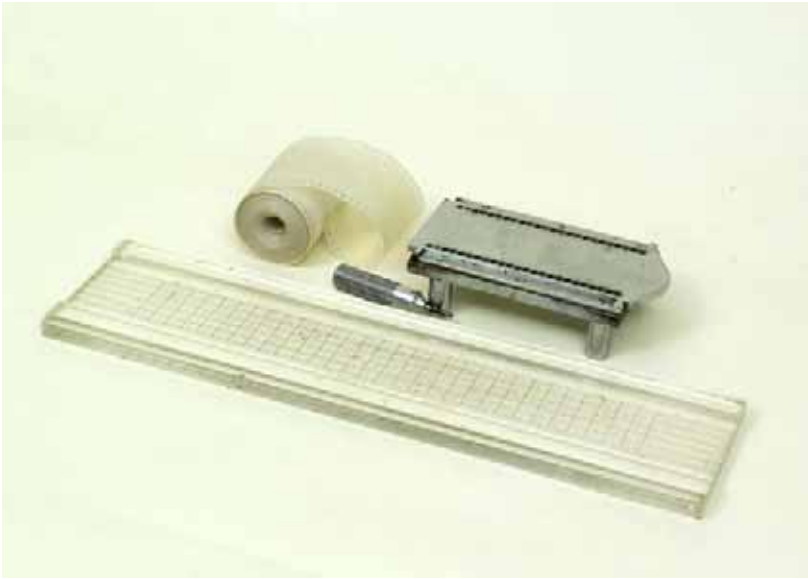
SPIROMETRO A SECCO

1950 ca.
Viola
Italia
ottone, gomma, vetro
25x25x41 cm
buono
1026

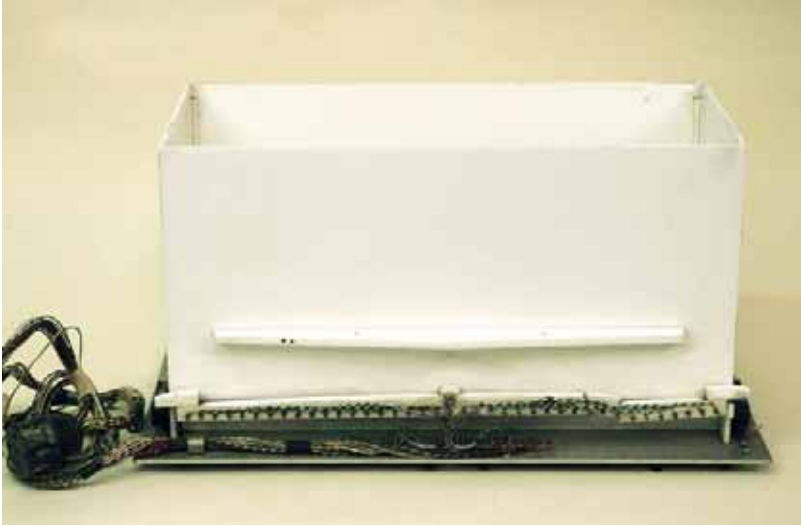
UREOMETRO DI DELL'AIRA

1950 ca.
gomma, ottone, vetro, ghisa
13x13x41 cm
mediocre
1003

Fotografie degli strumenti



Accessori per approntamento delle bande di programmazione e tracciato chimo-
grafico di prove di discriminazione a tipo "andare-non andare".



Gabbie per lo studio dell'avoidance bidirezionale nel ratto.



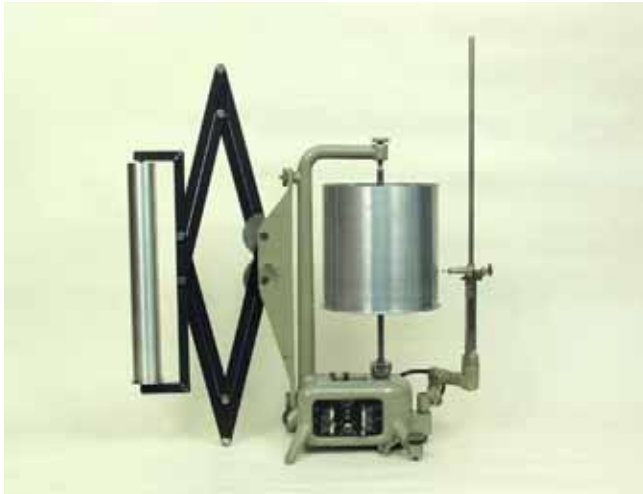
Bagno per organi isolati.



Calcolatrice Tetractis.



Capsula di Marey.



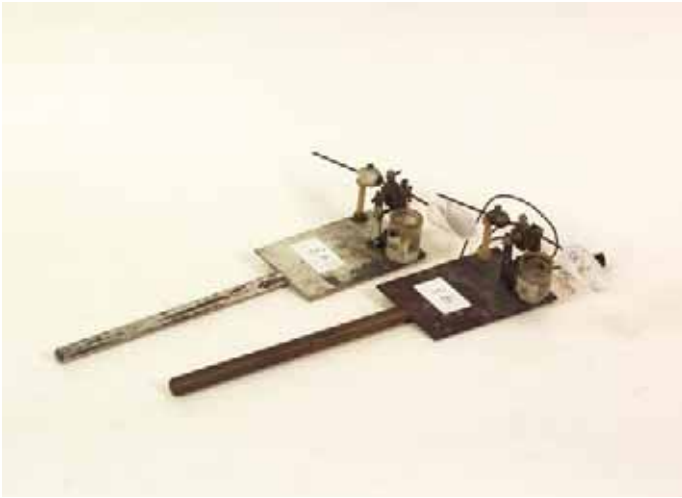
Chimografo a braccio lungo.



Chimografo con movimento a molla.



Elettrocardiografo Viso-Cardiette.



Flussimetro a cucchiaio.



Flussimetro di Andrews.



Flussimetro di Gaddum.



Galvanometro a specchio.



Marcatore elettrico di eventi per chimografi a carta affumicata.



Misuratore pneumatico di pressione a metallo.



Planimetro polare di Amsler.



Pompa da respirazione.



Prototipo di strumento con calibro a vite micrometrica.



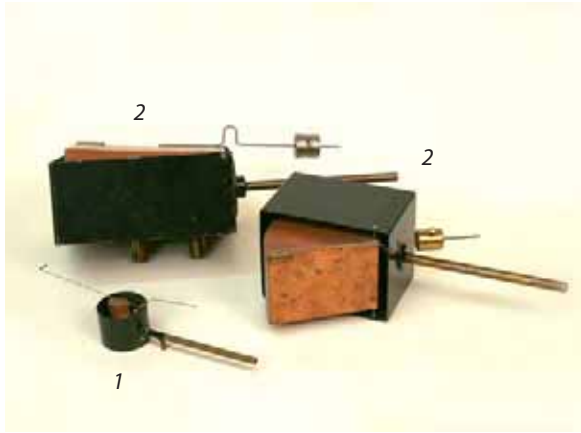
Prototipo sperimentale di strumento.



Registratore a pistone.



Registratore di ordinate di Fleisch.



*Registratori di volume.
1 Registratore di McDowall
2 Registratore spirometrico*



Sfigmomanometro e oscillometro di Pachon.



Sommatore elettrico di impulsi.



Sommatore meccanico di impulsi.



Spirometro a secco.



Urometro di Dell'Aira.

Appendici

Domenico Marotta (*)

Daniel Bovet

Il 28 luglio 1886, ottantotto anni fa, nasceva a Palermo Domenico Marotta. Sessantaquattro anni fa veniva a Roma, giovane laureato in chimica e farmacia, per iniziare la sua carriera di assistente nel Laboratorio di Chimica dell'Università, poi in quello della Sanità, sempre sotto la guida del suo maestro, Emanuele Paternò. Nel 1935, quarant'anni fa – e quali anni! – assumeva la direzione dell'Istituto Superiore di Sanità che lasciava, per raggiunti limiti di età, nel 1961. Un anno fa, quasi giorno per giorno, si spegneva a Roma il 30 marzo 1974.

Fra le numerose decorazioni, le cariche, i riconoscimenti che sottolinearono una carriera prestigiosa vissuta tuttavia con singolare modestia, desidero ricordare prima di tutto la sua appartenenza alle due Accademie: l'Accademia dei XL, alla quale fu chiamato nel 1939 per divenirne Segretario e poi Presidente dal 1962 fino alla sua fine e l'Accademia dei Lincei dove venne eletto nella classe di Chimica nel 1948 quale membro corrispondente e nel 1961 Socio Nazionale.

Ringrazio i Presidenti Beniamino Segre e Enrico Cerulli e i colleghi che hanno voluto affidarmi l'onere e l'onore di commemorare dinanzi a voi colui che, per più di venticinque anni, è stato per me al tempo stesso un collega, un amico e un maestro. A nome delle due Accademie riunite e in quello mio personale, nell'accingermi ad evocare la grande figura del Socio Domenico Marotta, desidero esprimere ai suoi figli, Ugo e Maria, a suo fratello Guido il cordoglio e la simpatia dei colleghi e degli amici qui riuniti questa mattina.

Che cos'era Palermo alla fine del secolo scorso, quando Domenico Marotta vi nacque? Una città di poco più di trecentomila abitanti, un'antica capitale e quasi un paese dove in gran parte la gente si conosceva. Il padre di Domenico Marotta era un piccolo industriale sfortunato che gestiva una tipografia e la mamma la figlia unica di un noto farmacista della città la cui officina, oggi scomparsa, sorgeva in Via Matteo Barello. Con i nonni, Marotta visse prevalentemente e i lunghi soggiorni nella farmacia ebbero certamente un'influenza sulla sua vita. Come mi ha scritto suo fratello: "I nonni provvidero anche

(*) Discorso commemorativo pronunciato dal Linceo Daniel Bovet alla seduta del 12 aprile 1975, svoltasi presso l'Accademia Nazionale dei Lincei d'intesa con l'Accademia Nazionale dei XL. Già pubblicato su: *Celebrazioni Lincee* n. 91 (1975). Riprodotto su *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 29, 1993, Suppl.1 (accessibile on line sul sito www.iss.it), per gentile concessione dell'Accademia Nazionale dei Lincei, Roma.

a mantenerlo agli studi, nella segreta fiducia di potergli affidare in avvenire la gestione delle farmacia che era la prima della città e godeva di particolare rinomanza per il fatto che il nonno vi aveva tenuto segrete riunioni di patrioti, essendo egli un fervente garibaldino”.

Dei suoi anni di studio Marotta evocava con piacere i primi all'Istituto Randazzo di cui serbava perfino le pagelle, così come quelli del liceo, al Liceo Garibaldi, dove ebbe compagni carissimi che, con il suo senso dell'amicizia e la sua meravigliosa fedeltà, conservò tutta la vita e, fra questi, il Professor Caronia e l'Ammiraglio Toscano.

Dopo la licenza liceale, anche per compiacere il disegno del nonno, egli si orienta verso le scienze esatte e a ventiquattr'anni, assistente per ricerche analitiche e preparazioni chimiche del Professor Giorgio Errera al quale i suoi studi sulla canfora avevano dato una certa celebrità, si laurea sostenendo una tesi su "Azione dell'acido nitrico sullo ftalacene" conseguendo, come troviamo nel verbale, 110/110 per la parte pratica e 130/130 per la parte teorica.

Intanto, i demoni o le fate che presiedevano alla sua nascita non restarono inattivi: ai segni delle predestinazione simboleggiati dalla tipografia paterna e dalla farmacia dell'avo, ecco aggiungersi il Congresso della Dante Alighieri a Palermo, nel 1905, quand'egli era ancora al liceo. Il suo primo Congresso! Il suo primo modo di manifestare quell'amor patrio appassionato che era uno



Domenico Marotta (1886 - 1974), Direttore dell'Istituto dal 1935 al 1961.

dei tratti più spiccati della sua personalità. Ed ecco ancora, quando finiva gli studi universitari, l'epidemia del colera a Palermo del 1910. Proveniente probabilmente dalla Tripolitania in guerra, l'epidemia aveva raggiunto la Puglia in agosto, Napoli in settembre, Bari e Salerno in ottobre e Palermo in dicembre. I giornali del tempo riferiscono dei gravi tumulti sollevati dall'applicazione delle misure sanitarie. Vi furono in Puglia municipi incendiati, fucilate, telegrafi interrotti: in un paese, a Massafra, la folla impazzita fece uscire i malati dal lazzaretto e li portò in trionfo. Per tutta la penisola vennero denunciati 915 casi di morte e duemila sospetti.

A Palermo, l'epidemia fu rapidamente frenata e, nella lotta intrapresa, due giovani laureati, Domenico Marotta e Giuseppe Caronia, si distinsero al punto di ottenere un riconoscimento ufficiale. Marotta non aveva mai dimenticato le fucilate nella Borgata dei Sette Cannoni quando dovette intervenire la truppa per portare i malati sospetti al lazzaretto.

Il Direttore del Laboratorio chimico municipale di Palermo, Teodoro Leoni, affidò allora a Marotta, nominato assistente straordinario, il controllo delle acque potabili nella città. Non era un compito trascurabile in quel tempo poiché, proprio in quei mesi, alla Camera, l'On Calissano, nella sua relazione, segnalava che sull'insieme del territorio, 17 milioni di italiani erano ancora privi di acqua potabile!

Analista meticoloso, Marotta si mise all'opera senza tralasciare nemmeno le acque santiere delle chiese, veri brodi di cultura.

Ed ecco qui, quando egli era ancora ventenne, già destinati o prescelti i temi cui tenne fede per tutta la sua lunga e operosa vita: l'amore per il suo paese e il desiderio di servirlo, il gusto della carta stampata ed elegantemente stampata, la ricerca, i farmaci, il problema delle acque e, in modo più generale, tutto quanto concorre a preservare e a salvare la vita umana.

Desideroso di avvicinarsi al laboratorio di Paternò, Marotta dà le sue dimissioni dal posto di tecnico dell'Istituto di chimica generale dell'Università di Palermo e si trasferisce a Roma nel 1911 per lavorare all'inizio per un breve periodo nel Polverificio sul Liri della Direzione Artiglieria.

Nel corso della sua pur lunga carriera Marotta, quando si trattava di parlar di sé o di esprimere i suoi sentimenti, era di una riservatezza che confinava con la timidezza. Per la concisione e la sobrietà dei suoi scritti possiamo quindi considerare quasi una confessione quanto egli disse nel 1963, nel suo discorso di ringraziamento per il conferimento della laurea ad honorem in biologia nell'Università di Roma, accennando al suo incontro con Emanuele Paternò:

“Quando, nel 1912, Emanuele Paternò mi propose di assumermi come assistente nel Laboratorio chimico della Sanità, allora da lui diretto, non esitai nella scelta per rimanere accanto e sotto la guida di uno dei più grandi nostri scienziati”.

Nato a Palermo nel 1847, Paternò era stato nominato professore di Chimica in quella Università a 25 anni e, da allora, aveva portato avanti non solo la ricerca e l'insegnamento ma un'intensa attività accademica e pubblica; Rettore dell'Università, Sindaco di Palermo, infine Senatore del Regno. Chiamato nell'Università di Roma nel 1893, si rivela nella capitale quel che un suo biografo, alludendo alle sue famose ricerche sulla struttura dell'atomo di carbonio, definisce "una delle menti più poliedriche che abbia avuto l'Italia".

Fino alla sua fine – avvenuta nel 1935 – e ben al di là, Marotta avrebbe percorso le strade aperte da Paternò, assicurando la perennità dei suoi ideali e la realizzazione del suo più ambito progetto, l'Istituto Superiore di Sanità.

E di Paternò Marotta fu il collaboratore instancabile, contemporaneamente nell'Istituto chimico dell'Università di Roma, nel Laboratorio di chimica delle Sanità, in quello degli esplosivi, nella Stazione Agraria di Roma, alla Società chimica italiana, alla direzione della Gazzetta chimica italiana e nell'Accademia dei XL.

Quando Marotta vi andò a lavorare, l'Istituto chimico dell'Università era situato nei locali dell'ex convento di S. Lorenzo in Panisperna, in Via Panisperna 80 e, secondo l'espressione di Bonino, per i grandi maestri che lo avevano animato come Cannizzaro e Paternò, tale laboratorio costituiva:

“un centro sacro per ogni chimico e che può ben dirsi il punto di convergenza, di fusione e di potenziamento delle migliori attività chimiche italiane”.

Fra il 1912 e il 1915 Marotta vi perseguì una serie di ricerche in chimica sull'analisi termica dei sistemi formati dal solfato di litio e i solfati di piombo, di cobalto e di manganese [*sic* nell'originale]. E' l'insieme di questi lavori che egli presenterà nel 1916 per la sua abilitazione alla Libera Docenza. Ed eccolo nominato assistente straordinario, poi ordinario, incarico che conserverà fino al 1923.

I primi dieci anni della sua vita a Roma furono anche quelli di un'attività didattica per l'insegnamento della Chimica generale nell'Istituto tecnico Leonardo da Vinci in Via Cavour: incarico accettato per motivi economici ma che divenne poi fonte per lui di profonde esperienze umane. I suoi allievi non lo dimenticarono facilmente ed alcuni fra loro divennero suoi collaboratori più tardi, nell'Istituto Superiore di Sanità, dopo che egli li ebbe aiutati a perseguire gli studi superiori.

All'incontro di Marotta con Paternò non era stato estraneo l'intervento del Leoni, direttore del Laboratorio Municipale di Palermo, che era stato egli stesso suo allievo e poi suo assistente nell'Università di Palermo.

Paternò introdusse agli inizi Marotta nel Laboratorio chimico della Sanità Pubblica, anch'esso sito in un vecchio convento, quello di S. Eusebio, in Piazza Vittorio Emanuele.

Testimone di questo periodo, Pietro Di Mattei, nella sua bella commemorazione all'Accademia Lanciaiana, ha evocato:



Chiesa di S. Eusebio, in Piazza Vittorio Emanuele, alla quale era annesso l'ex convento utilizzato come sede dei Laboratori della Sanità Pubblica prima della fondazione dell'Istituto.

“Il modesto laboratorio dove un giovane chimico palermitano guardava lontano, attendendo a monotone analisi chimiche di controllo. Di grande e nobile figura, dalle maniere di gran signore siciliano, dalla parola pacata e dolcissima, generoso nell'aiuto e nel consiglio”.

Fedele come sempre ai suoi compiti, Marotta resterà nel vecchio laboratorio di Piazza Vittorio per quasi venticinque anni, dal 1911 al 1935 ma, accanto a ricerche attinenti ai problemi sanitari come quelle sulla caseina e le sue applicazioni tecniche, i metodi spettroscopici per il riconoscimento della colorazione artificiale dei vini, l'influenza dei fosfolipidi vegetali sulla nutrizione, la composizione degli oli, la sua curiosità di ricercatore lo porterà ad elucidare definitivamente la struttura dell'urotropina e a sintetizzare una serie di derivati alchilici dell'acido barbiturico, soggetto questo sul quale continuerà ad indagare, anche negli anni in cui era Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità.

Uno studio, inoltre, iniziato nei laboratori di Piazza Vittorio ma portato avanti per quattordici anni, riguarda la composizione delle acque minerali italiane di cui pubblica, in una rassegna che fa ancora oggi testo, nel 1943, la Classifica Generale.

C'è un altro campo di ricerca cui resterà fedele, dal 1923 al 1939, ed è quello sulle farine e sulla panificazione. L'austera lista delle sue pubblicazioni che trattano del grado di abburattamento, delle sostanze grasse e della vitalità del frumento, dei metodi per saggiare l'imbianchimento delle farine o i succedanei del grano, l'estrazione di glutine, la macinazione, la pastificazione, il trattamento chimico delle farine etc. non sta infatti ad illustrare un puro interesse accademico. Gli oli e le farine rappresentano, com'è noto, per i laboratori di controllo, la materia di analisi più delicata, i giudizi più contestati ed il campo in cui si affrontano i più potenti interessi economici dai quali la politica non è sempre esclusa.

Il punto di vista di Marotta su questo problema fondamentale della vita nazionale va al di là della probità di un funzionario incorruttibile. Ci troviamo qui dinanzi alla reazione intelligente, razionale e consapevole di uno scienziato patriota, cosciente della sua responsabilità, ma anche alla passione di un meridionale che non ha mai dimenticato lo spettacolo della miseria e delle carenze alimentari della sua Sicilia natale.

La sua apertura mentale e il suo spirito realizzatore lo portano così a creare la prima Scuola professionale di panificazione che, durante tutta la sua lunga carriera, restò una delle sue creature predilette.

Con una serie di ricerche e di proposte che, nella terminologia moderna, qualifichiamo “orientate” o “finalizzate”, Marotta voleva che lo Stato si difendesse e difendesse la massa dei suoi cittadini da una speculazione sempre più scoperta e incalzante. La sua competenza ormai indiscutibile lo fa chiamare nel 1920 quale membro del Comitato tecnico che sovrintende allo stabilimento “Mulino e Forno sperimentale” del Commissariato generale per gli approvvigionamenti e i consumi, nel 1924 nella Commissione istituita allo scopo di stabilire le caratteristiche dei tipi commerciali di farina per la panificazione, nel 1927 a rappresentare l'Italia alla Conferenza internazionale sulla produzione della farina e del pane, a Praga. Infine nel 1933 egli viene nominato Capo, con funzioni ispettive, del Servizio speciale istituito in seguito all'applicazione della Legge 13 marzo 1932 che disciplina i vari tipi di farina e di pane. Questo compito, che egli assumerà interamente nei ventisei anni che trascorrerà ancora a capo dell'Istituto Superiore di Sanità, lo porterà a scontri non lievi con le autorità politiche del tempo, che impegnate nella “battaglia del grano” avrebbero preferito un responsabile più docile e, più tardi, a risolvere grandi e crudeli problemi al momento della seconda guerra mondiale e nell'immediato dopoguerra.

Nel 1935 Domenico Marotta che, pochi mesi prima aveva, dopo non poche esitazioni, rinunciato alla Cattedra di Chimica analitica e Merceologica nell'Università di Firenze, vinta per concorso, fu nominato Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, appena creato.

L'Istituzione di questo nuovo organismo, alle dipendenze del Ministero degli Interni, veniva ad iscriversi, cinquant'anni più tardi, nelle prospettive indicate dalla legge presentata da Francesco Crispi alla Camera nel 1888 sulla “Tutela dell'igiene e della sanità pubblica”.

Le origini di questo quande Istituto non sono forse note a tutti e val la pena di rievocarle brevemente.

La Rockefeller Foundation, nel 1929, così come lo aveva fatto nei maggiori paesi europei, iniziò delle trattative con il Governo italiano per sovvenzionare la creazione di un grande Istituto di Sanità. In cambio della donazione offerta dalla Rockefeller, che sarebbe stata assorbita dalla costruzione dell'edificio, il governo italiano si impegnava ad attrezzare l'Istituto e a provvedere al suo funzionamento. Per creare dei laboratori moderni, Domenico Marotta, Alberto Missiroli e l'ingegner Gregorio Birelli, visitarono alcuni istituti stranieri dello stesso tipo allo scopo di notare e poi



Stazione di Malariologia. Nettuno, 1929.

portare in Italia gli ultimi perfezionamenti della tecnica per le attrezzature scientifiche. Come ha detto Marotta stesso, nella premessa al volume consacrato ai 25 anni di attività dell'Istituto:

“L'Istituto di Sanità pubblica fu ufficialmente inaugurato nel 1934 come 'Centro di

indagini e di accertamenti inerenti ai servizi della Sanità pubblica e per la specializzazione del personale addetto ai servizi stessi del Regno'. La sua costruzione fu ultimata nello stesso anno e, con il 1935, iniziò il trasferimento dei Laboratori allora esistenti della Sanità dalla vecchia sede di Piazza Vittorio”.

In un primo tempo venne incaricato della direzione Dante De Blasi che vi restò un brevissimo periodo dato che, nel frattempo, egli era stato nominato presidente del Consiglio Superiore di Sanità.

E il 25 luglio di quell'anno, mentre si trovava a Montecatini, Marotta apprese dal giornale la sua nomina al posto di primo direttore.

Con la diversificazione dei problemi il numero delle analisi e dei controlli si andava accrescendo ogni giorno. Come egli ha ricordato nello stesso scritto:

“I controlli investigavano campi differentissimi e vanno dai farmaci agli opoterapici, dai sieri ai vaccini, dagli antibiotici alle vitamine, dai disinfettanti al catgut, dai prodotti dietetici ai materiali di costruzione di opere igieniche, dalle conserve alimentari ai piani urbanistici, dai mangimi al radium, da alcuni cosmetici al vino, dai fermenti lattici al pane e alla pasta”.

Lo sviluppo della ricerca sotto l'impulso del suo creatore e direttore si traduce anche in cifre impressionanti: nel 1934 i laboratori della Sanità disponevano di tre dipartimenti e di 34 ricercatori, nel 1948 di sette dipartimenti e di 148 ricercatori, nel 1959 di dieci dipartimenti e di 272 ricercatori.

L'opera grandiosa realizzata da Marotta nell'Istituto Superiore di Sanità è al tempo stesso troppo vasta e in un certo senso troppo nota a molti di noi perché io possa evocarne i molteplici aspetti senza correre il rischio di ometterne alcuni.

Vorrei tuttavia rifare brevemente la storia dei tre nuclei iniziali e cioè del Laboratorio di Fisica, più conosciuto come il Laboratorio del Radio la cui sede era in Via Panisperna, della Scuola di Malariologia di Nettuno e della Stazione sperimentale per la lotta antimalarica e dei laboratori della sanità pubblica di Piazza Vittorio Emanuele.

E' qui che vedremo con evidenza il contributo portato da Domenico Marotta quale organizzatore e catalizzatore della ricerca in tre campi che hanno permesso le realizzazioni di Enrico Fermi, di Alberto Missiroli e di Ernst Chain.

Di questi tre Laboratori che per primi andarono nel nuovo edificio di Viale Regina Margherita, quello del Radio, diretto da Giulio Cesare Trabacchi, si era trovato, negli anni 30, nell'orbita di un'intensa attività di ricerca assurgendo a un'improvvisa e travolgente celebrità. Emilio Segrè, nelle sue *Note e memorie su Fermi*, racconta le origini della collaborazione fra Fermi e Trabacchi, iniziata già nel 1926 quando, da Pisa, Fermi si trasferì a Roma:

“Il vecchio Istituto di Via Panisperna, per quanto costruito verso il 1880, era ancora perfettamente adatto per il lavoro scientifico. Nello stesso edificio avevano sede l'Istituto Fisico e il Laboratorio del Radio della Sanità pubblica diretto da Trabacchi. Questi possedeva eccellenti strumenti di misura e un ricco magazzino di ogni genere di materiale che generosamente prestava ai suoi amici dell'Istituto di Fisica dell'Università. Per Fermi nell'Istituto di Via Panisperna ebbe inizio uno dei più fecondi periodi della sua vita scientifica: il decennio della scoperta della statistica e della radioattività artificiale indotta da neutroni, fra il 1926 e il 1937^(*)”

Nel 1935 Trabacchi trasferì il suo laboratorio nei locali del Viale della Regina Margherita mentre l'Istituto di Fisica dell'Università prendeva possesso della sua nuova sede nella Città Universitaria.

Grazie al dinamismo di Marotta al quale non era sfuggita l'importanza delle ricerche intraprese, la collaborazione fra i due Laboratori entrò in una fase nuova. In base al progetto concepito da Fermi prima della sua partenza per gli Stati Uniti e ai piani stabiliti in collaborazione fra Amaldi, Rasetti e Ageno, l'Istituto di Sanità fu dotato di un potente acceleratore elettrostatico Cockcroft Walton. Fra il 1939 e il 1947 l'équipe dei fisici, composta da Trabacchi, Ageno, Amaldi, Bocciarelli e Cacciapuoti, realizzò due serie parallele di ricerche, una sulla scissione degli elementi pesanti – l'uranio – e l'altra sulla scissione degli elementi leggeri.

^(*)E' doveroso far presente che questa citazione non si trova nella stessa forma del testo originale di Emilio Segrè (E. Segrè. *Nota biografica*. In E. Fermi. 1962. *Note e memorie*, vol 1, p. XXVII, Roma, Accademia Nazionale dei Lincei; Chicago, The University of Chicago Press), avendo il Professor Boveri riunito varie citazioni da diverse parti del testo stesso. Inoltre l'ultima frase non è una citazione letterale, ma un riassunto di alcune informazioni contenute nel testo originario. A questo proposito va notato che “scoperta della statistica” si riferisce alla “statistica delle particelle che obbediscono al principio di esclusione, o fermioni, come oggi vengono chiamate” (Segrè, p. XXVIII). Inoltre il Professor Segrè (*ibidem*) chiaramente indica come tale scoperta appartenga al periodo fiorentino di Enrico Fermi il quale poco dopo vinse il concorso per la cattedra di fisica teorica – la prima in Italia – all'Università di Roma.



Trattamento con il DDT sul territorio e nelle abitazioni. 1948.

Per molti anni, praticamente fino alla creazione del Centro nucleare di Frascati, il Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità restava uno dei meglio attrezzati d'Italia.

Il contributo portato dall'Istituto nei primi anni della sua fondazione non fu meno brillante in un altro campo della ricerca nel quale l'Ita-

lia si era già tradizionalmente affermata e che culminò con la scomparsa della malaria dall'Agro Pontino e dal paese e con la fine di un flagello millenario.

La malaria aveva avuto in Italia in G.B. Grassi il suo scopritore, in Bastianelli e Marchiafava, Bignami e Raffaele gli sperimentatori. Alberto Missiroli riunì questi quattro aspetti e fu il loro erede spirituale.

A questa impresa gloriosa è legato per me un ricordo personale. Giovane assistente all'Istituto Pasteur venni in Italia dove aspiravo a stabilirmi. Chiesi appuntamento al Professor Missiroli i cui studi mi erano noti e così, per la prima volta, misi il piede sui marmi dell'Istituto di Sanità. Portavo la mia esperienza sull'efficacia degli antimalarici di sintesi nell'uccello mentre Missiroli aveva dalla sua i risultati ottenuti nell'azione curativa e preventiva nell'uomo. La conversazione fu cordiale e, l'indomani, un invito da parte del professor Marotta e suo ci pervenne per mostrarci i Centri di Nettuno e di Latina. Come sempre accadeva con il Professor Marotta che sapeva associare la bellezza e la scienza, ci spingemmo fino al Circeo e a Ninfa. Fu così in un giorno di primo autunno bellissimo che avvenne il nostro primo incontro con colui che doveva diventare in seguito il nostro Direttore e maestro.

La guerra era passata per l'Agro Pontino, la malaria era ricomparsa irruenta. Ricordo che in macchina percorrevamo la famosa "fettuccia" tra alberi in parte abbattuti o privi di foglie mentre, tra ruderi e case abbandonate, ricompariva il terribile cartello "Danger, Malaria Zone" dell'esercito americano. Soltanto pochi mesi prima, subito dopo la liberazione di Roma, Missiroli aveva intrapreso la lotta contro l'anofele utilizzando l'arma del DDT. Il Governo britannico aveva avuto sentore della scoperta nel 1942 e solo nel 1943 gli Stati Uniti iniziarono la fabbricazione. L'impresa, di proporzioni inaudite, ebbe effetti miracolosi.

Missiroli aveva dimostrato che, irrorando di DDT una parete con 1,5 grammi per metro quadrato, l'irrorazione conservava la sua azione insetticida per circa un anno. Fra il marzo del 1946 e il maggio successivo, per la prima volta, in tutta la provincia di Latina, furono irrorati 2 grammi di prodotto per ogni metro quadrato di parete. Dietro lo scienziato alla cui memoria rivolgo un pensiero deferente, vi era però Marotta, immediatamente consapevole dell'importanza della scoperta, pronto a mettere a disposizione tutti i mezzi di cui disponeva, sollecito nell'ottenere un contributo UNRRA e a interessare la Sanità Pubblica.

Così nel 1948, dopo duemila anni, fu denunciato in Italia per l'ultima volta un caso di morte per malaria, dato sul quale non si è mai più ritornati.

Nel 1951 ebbe luogo nell'Istituto Superiore di Sanità il Primo Simposio internazionale di Chimica microbiologica.

“La cerimonia odierna, dirà Marotta aprendo i lavori, solennizza tre avvenimenti: l'inaugurazione della fabbrica statale di penicillina, l'inaugurazione del Centro internazionale di Chimica microbiologica e l'inaugurazione del Primo Simposio internazionale di Chimica microbiologica”.

Così, nella tradizione italiana degli studi sugli antibiotici brillantemente illustrata alla fine dell'800 da Cantani e poi da Tiberio e da Gosio, dieci anni appena dopo la grande scoperta dell'équipe di Oxford dell'isolamento e della purificazione della penicillina, grazie a Marotta che aveva saputo assicurarsi la collaborazione di uno dei suoi membri, il Professor Ernst Boris Chain, l'Italia entrava nel “club” degli antibiotici. Nei decenni seguenti, vi tenne il suo posto. Basti ricordare l'opera di Brotzu, precursore della scoperta delle cefalosporine, quella di Chain nell'Istituto di Sanità con lo sviluppo di penicilline semisintetiche, acido-resistenti, penicillasi-resistenti e di penicilline a largo raggio d'azione, infine la scoperta di Sensi e dei suoi collaboratori nei Laboratori della Lepetit degli antibiotici del gruppo della rifamicina a spiccata azione antitubercolare.

L'idea della fabbrica statale di penicillina era nata nel 1946. Gino Bergami, allora Alto Commissario per la Sanità, aveva ottenuto dall'UNRRA in dono il materiale per l'istallazione di un impianto di proporzioni limitate. Ma, una volta pervenuto, il materiale si rilevò in cattivo stato e antiquato, per cui la fabbrica fu in realtà interamente opera italiana. In pochi anni i collaboratori riuniti da Marotta si misero all'opera con entusiasmo tanto che, in breve tempo, non solo essi furono in grado di procedere a tutte le operazioni del ciclo ma poterono più tardi portare miglioramenti sostanziali di alcune fasi della lavorazione tanto da ottenere, per taluni procedimenti, brevetti in Italia e all'estero.

E' necessario rammentare che la febbre di ricerche sulla penicillina perseguita nei maggiori paesi in quel tempo, traeva origine dall'ancor scarsa concentrazione del prodotto nelle culture. Basti ricordare che nel 1941, per ogni

millilitro di brodo di cultura di *Penicillium notatum*, si avevano appena 2 unità, nel 1942, con l'introduzione del *Penicillium chrysogenum*, se ne ottenevano 200 e negli anni successivi, con l'introduzione dei mutanti e con il miglioramento delle condizioni di fermentazione – spesso coperto nelle industrie dal segreto di fabbricazione – il rendimento raggiunse le 2000 unità. Da questo problema nasceva l'interesse di una fabbrica e di una fabbricazione di Stato che non avesse come solo scopo il guadagno ma fosse in grado anche di affrontare, sul piano teorico, i risultati di una ricerca in origine essenzialmente empirica e pratica e di offrire ai paesi meno sviluppati la conoscenza di tecniche avanzate e sicure. Da qui il grande interesse che l'Organizzazione Mondiale della Sanità dimostrava per l'iniziativa romana e l'importanza che questo centro pilota poteva rivestire in quei tempi per i paesi dell'Est europeo e del Terzo Mondo.

Numerosissimi, importanti e non facili da enumerare gli incarichi coperti da Domenico Marotta con sempre eguale equilibrio, correttezza e vasti intendimenti.

Per molti e molti anni fu Membro del Consiglio superiore dell'Agricoltura e di quello della Sanità, Presidente della Commissione per la redazione della Farmacopea Ufficiale, membro della Commissione per i prodotti dietetici, dei Comitati del Consiglio delle Ricerche per la chimica e per la biologia e la medicina e del Bureau internazionale di Chimica pura e applicata.

Ma la Commissione di cui fece praticamente parte durante tutta la sua vita professionale, dalla sua creazione nel 1927 quando era ancora assistente per divenirne Presidente dal 1948 al 1961, fu quella consultiva per le specialità medicinali. Commissione che gli fu particolarmente cara e attraverso la quale, con il consenso dei dodici universitari che ne facevano parte e dei tre rappresentanti della Sanità, poté favorire il prodigioso sviluppo dell'industria farmaceutica italiana che ha coinciso con il “miracolo economico italiano” e i più alti successi della terapia.

Oggi va di moda processare i farmaci e metterne in evidenza i soli aspetti negativi, senza considerare i successi nella lotta contro la malattia, il risparmio di sofferenza e il prodigioso prolungamento della durata della vita umana. Attento e sensibile ai problemi della produzione, Marotta vedeva invece nello sviluppo scientifico ed economico dell'industria farmaceutica il duplice aspetto della ricerca che per tutta la sua vita ha perseguito: rispetto della conoscenza e ansia di metterla al servizio della collettività.

Proprio in questa Accademia, nel Centenario della Gazzetta Chimica Italiana, Guido Sartori, Vincenzo Caglioti e Giovanni Battista Marini Bettòlo, nel conferirgli la medaglia d'oro “Emanuele Paternò”, hanno di Marotta ricordato:

“gli altissimi meriti verso le pubblicazioni chimiche italiane e verso l'intera Società della quale è stato per molti anni Segretario generale, Presidente, Consigliere”.

Emanuele Paternò ha descritto “le trattative così lunghe e laboriose da stancare ogni buona volontà” che si conclusero nel 1919 con la costituzione dell’Associazione Italiana di Chimica generale e applicata, con sede provvisoria in Via Panisperna e di cui Marotta fu il primo segretario generale. Inizia così la sua attività in tale veste nel 1920, riunendo a Roma la Prima Conferenza di chimica pura e applicata. E nel 1923 dà l’avvio alla serie dei suoi indimenticabili congressi nazionali di chimica: il primo a Roma nel 1923, il secondo a Palermo nel 1926, il terzo a Firenze nel 1929, il quarto a Roma nel 1932, il quinto in Sardegna nel 1935. Il sesto nuovamente a Roma, nel 1938, risentì del clima del momento: il presidente Paravano inneggiò a “l’uomo inviato dal destino” e presenziò a due relazioni, l’una su “Il chimico, difensore della Patria” e un’altra su “La chimica al servizio della difesa della Patria”. Fra tanto fragore d’armi, Butenandt, con un rapporto sugli ormoni steroidi e il mio maestro Fourneau con “I progressi della chimica terapeutica” in cui riferiva sugli antibatterici sulfamidici scoperti l’anno prima, fecero ben modesta figura.

Interrotti dalla guerra i Congressi furono ripresi nel 1950 a Milano con una grandiosa manifestazione italo-francese, nel 1954 a Genova, nel 1958 a Torino, congiuntamente alla Society of Chemical Industry, nel 1962 a Napoli con la Société Suisse de Chimie. Questi Congressi non avevano soltanto uno scopo scientifico ma, nel pensiero di Marotta, un significato più esteso. Lo spiega il Presidente Ginori Conti, nell’inaugurare il secondo:

“Noi vogliamo fermamente visitare poco a poco tutta la nostra Italia, regione per regione, per conoscere tutto quanto l’industria chimica ha creato, additare tutto quanto ha da fare, richiamare l’attenzione della nazione e del governo sui problemi che ci sembrano più urgenti, collaborare per la soluzione di essi”.

Ho già evocato il nostro primo incontro con il Professor Marotta nello stupendo scenario di Ninfa e del Circeo. I legami che si riannodarono con mio suocero che lo aveva conosciuto giovane assistente di Paternò e le loro lunghe conversazioni nel grande studio della Via Ludovisi, l’ammirazione che Marotta provava per il mio maestro Fourneau che aveva incontrato nella prima riunione internazionale di chimica a Roma nel 1920, i nostri racconti del lavoro all’Istituto Pasteur e delle possibilità che si aprivano alla chimica terapeutica, crearono immediatamente fra noi un’intesa che non doveva conoscere ombre. Ci ritrovammo a Parigi e a Londra, diventammo amici. Fourneau aveva lasciato l’Istituto Pasteur un anno prima ed io ero incerto sul da fare. Chiesi un congedo di un anno e accettai l’offerta generosa di Marotta. Prima l’appartamento di un custode completamente rinnovato negli scantinati dell’Istituto, poi la sopraelevazione del terzo piano dell’edificio del viale della Regina Margherita ci accolsero con mia moglie e i nostri primi collaboratori. Poco dopo i Chain divisero con noi i nuovi locali.

Per quanto crudeli siano stati in seguito gli avvenimenti che abbiamo vissuto negli ultimi tempi accanto e con Marotta, nulla potrà mai toglierci la serenità, la gioia creativa, il calore umano dei primi dieci anni vissuti nell'Istituto Superiore di Sanità e che a lui soltanto dobbiamo.

Ma di Domenico Marotta degli anni Cinquanta vorrei anche evocare quel che chiamerei il suo aspetto della domenica, il Domenico della domenica. In quei tempi non usava la settimana corta e spesso la domenica mattina ci ritrovavamo in Laboratorio per un'occhiata a un'esperienza o agli stabulari. Alle undici il Direttore ci chiamava nei Laboratori di Chimica per la laboriosa distillazione di un caffè. Quindi iniziava il lungo periplo che ci conduceva, attraverso il sottopassaggio, agli stabulari, alla fabbrica, ai magazzini. Nulla sfuggiva ai suoi occhi e al suo attaccamento all'Istituto: il funzionamento degli ascensori, il nitore dei corridoi, la pulizia dei laboratori rappresentavano per lui cose di grande importanza, quasi quanto le pubblicazioni o la biblioteca. Spirito organizzatore con vasta visione della scienza sapeva tuttavia il valore delle cose più umili e, per quanto strano potesse apparire, i suoi bravi artigiani, il suo elettricista, l'idraulico o il falegname, i meccanici che tanta parte avevano nella nostra attività quotidiana, contavano per lui quasi quanto i suoi capi laboratorio o i più brillanti assistenti. E poi vi era il giardino, oggetto di tutte le sue cure. I papiri portati da Siracusa e riscaldati con l'infrarosso, i sedum provenienti da Montecatini, le rose di Pistoia, la fontana con le ninfee, la voliera con gli uccelli, bellezza e armonia che egli creava ovunque e da cui traeva gioia e conforto.

Ma questo sereno Marotta della domenica non dissimulava già pesanti e gravi preoccupazioni? I suoi amici migliori, Amantea, Bargellini, Bonino, Caronia, Bergami, Di Mattei, Ranzi, Martino, si rendevano conto delle responsabilità immense che da solo si assumeva? E noi stessi? Ne dubito. Poiché nulla traspariva dall'atteggiamento di "Mimi", sempre disponibile, sempre disposto a dare il suo tempo, ad ascoltare e lenire le pene altrui, efficiente, silenzioso, sensibile ad ogni dolore, di un umore inalterabile.

Ma noi, i ricercatori cui aveva accordato la sua fiducia, il suo vero lusso, eravamo insaziabili. Chiedevamo l'uno nuovi locali per lo studio dei virus, l'altro camere sterili per la cultura dei tessuti, o polmoni d'acciaio o dispositivi automatici per l'analisi dei cromatogrammi, impianti a bassa temperatura o spettrografi di massa, fermentatori, distributori di frazioni. Una volta convinto della validità della richiesta, Marotta non ci negava nulla. Sereno, generoso, paziente, non sembrava conoscere difficoltà. La vita non pareva scalfirlo.

Eppure era stato provato e aveva dovuto resistere a più di un attacco. Durante la Prima guerra mondiale, sottotenente del Genio e adibito nel Laboratorio degli esplosivi alla preparazione, su grande scala, di sostanze asfissianti e lacrimogene, viene gravemente intossicato con un danno alla vista che andrà sempre aggravandosi benché egli lo nascondesse, con il suo consueto riserbo. Gli anni del



La Principessa di Piemonte visita l'Istituto. 1938

fascismo che egli vive con dignità e misura, gli porteranno ben altre emozioni: in primo luogo la battaglia perché abbiano luogo le onoranze per il giubileo di Paternò, ferocemente antifascista. Andrà dal Capo dello Stato a perorare la sua causa che è quella giusta: e otterrà quanto ha chiesto, e il suo vecchio maestro riceverà l'omaggio del Ministro della Pubblica Istruzione e delle Camere, nell'Università di Roma, nel

1923. Dimostrerà la sua dignità e la sua fermezza nel non accettare in Istituto un portiere impossibile imposto da Edda Ciano, un certo Amadori: quando dal Ministero degli Interni gli viene detto di non discutere, proporrà serenamente le sue dimissioni. E siccome Marotta parla poco ma sa quel che dice, il portiere verrà destinato ad altro ente. Più grave la battaglia per l'abbruttamento al culmine della cosiddetta "battaglia del grano": per migliorare i risultati si proponeva l'aggiunta alle farine di determinate polveri per aumentare del 10% la resa del pane. Marotta è irremovibile e da allora data la sua tensione con Paravano per il quale tuttavia, nel momento del declino, non conserverà mai rancore.

Dopo l'8 settembre riceve l'ordine di trasferire il materiale e il personale e i fondi dell'Istituto al Nord ma non lo esegue, lasciando tuttavia liberi i suoi collaboratori di effettuare le loro scelte. Invece si dà da fare per sottrarre giovani alla chiamata obbligatoria di lavoro e per evitare a perseguitati politici l'arresto. E arriva a nascondere il quantitativo di radio presente in Istituto che le truppe di occupazione tedesche vengono più volte a reclamare.

Durissimo più tardi il suo atteggiamento per i residui di insetticidi negli oli commestibili: non valgono pressioni politiche, lusinghe, visite di grandi industriali improvvisamente attratti dalla ricerca.

La creazione del Ministero della Sanità nel 1958 rende poi difficile la vita dell'Istituto: sorgono conflitti di competenza, incomprensioni, gelosie e, malgrado la richiesta di più adeguati ordinamenti per l'Istituto, di snellimenti amministrativi, nessun provvedimento viene preso fino al 1973.

Finalmente, nell'estate del 1961, per raggiunti limiti di età, Domenico Marotta va in pensione. Non mancheranno i riconoscimenti, le iniziative dei suoi ammiratori ed amici, il calore di quanti gli sono veramente vicini. Riconoscimenti ed elogi non gli erano del resto mai mancati, benché egli fosse così schivo di onori e quasi timido. Diceva De Gasperi inaugurando la fabbrica di penicillina:

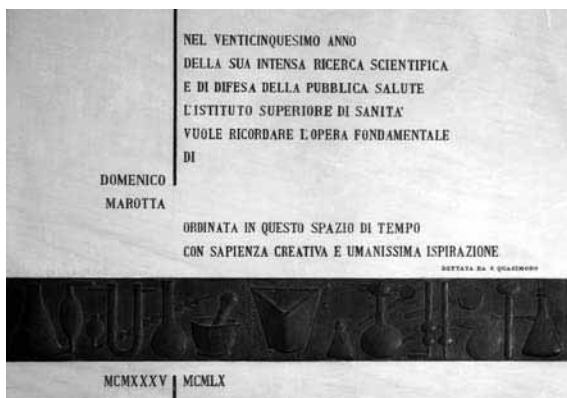
“Devo esprimere l’orgoglio del Governo italiano ed un vivo senso di gratitudine al Prof. Marotta, direttore di questo Istituto, per la sua opera particolarmente felice, per le sue qualità di iniziativa e di energie organizzative e in genere per lo sviluppo che ha dato a questa impresa e ad altre imprese per la scienza e per il progresso dell’umanità”.

Conosciuto negli ambienti scientifici stranieri per le sue realizzazioni ma anche per il suo senso dell’ospitalità e la larga visione di una collaborazione internazionale, ricevette nel 25° anno dalla Fondazione dell’Istituto 160 messaggi di colleghi da tutte le parti del mondo, manoscritti, e fra essi 27 premi Nobel, Chagas, Hinshelwood, Monod, Sabin, Tiselius, tanti altri gli resero così un omaggio fervente. E forse, anche se non mostrava mai a nessuno il prezioso “libro d’oro”, questo fu fra i riconoscimenti, uno dei più graditi, quello che certo raggiunse il suo cuore.

Ma improvvisamente, a seguito di un’interpellanza parlamentare e di una scatenata campagna di una certa stampa, Domenico Marotta viene arrestato l’8 aprile del 1964 per presunte irregolarità amministrative.

Che cosa fu questo processo che poi, nei tre gradi di giudizio, ha finito per ingarbugliarsi nei meandri delle disquisizioni giuridiche e nelle procedure per concludersi in un nulla di fatto? A quale altro processo potrebbe essere paragonato? Perché fu promosso? Giocarono interessi economici? Fu preludio ai moti del maggio 1968 e all’insofferenza delle giovani generazioni? Fu una lotta di potere, fu il risultato di due correnti nella magistratura o semplicemente il risultato di trame ordite nell’Istituto stesso per la successione?

Eppure per noi che abbiamo visto crollare il CNEN, l’Istituto di Sanità, il LIGB di Napoli, per ritrovarci nei microistituti creati dal Consiglio delle Ricerche o nelle strettezze dei laboratori universitari, il problema resta insoluto. Perché?



Lastra commemorativa del venticinquesimo anniversario della fondazione dell'Istituto con iscrizione dettata da Salvatore Quasimodo.

Che cosa pensare poi di un Ministro della Sanità che al processo dichiara ai giudici:

“Non posso riferire alcun particolare, ignorando tutto. Confermo la costituzione di parte civile a tutela degli interessi dello Stato”.

Marotta non avrebbe voluto che ci soffermassimo sulle sue vicende personali né che vagheggiassi-

mo del passato, lui che era sempre proteso verso il futuro. Eppure, a vedervi così numerosi qui per rendergli omaggio ho come il sentimento che voi sentiate quanto me il dolore di una profonda e irreparabile ingiustizia, un'offesa fatta non soltanto a un amico ma a un modo di pensare, alla ragione e al servizio dello Stato, all'intelligenza volta al bene comune.

L'opera di Marotta, vorrei dire quasi il tempo di Marotta, ha significato questo prodigioso salto in avanti della medicina sociale, il diritto riconosciuto dell'uomo alla salute, la scomparsa delle grandi epidemie, il diritto di sfuggire a ciò che viene chiamato, con un curioso eufemismo, l'equilibrio delle popolazioni, basato sulla mortalità infantile.

Lungo tutta una vita di ineguagliabile laboriosità e disinteresse personale, il suo contributo si distingue per l'aderenza continua del risultato conoscitivo alla realtà e al tempo stesso per la sua innata avversione a forzare quest'ultima fra schemi prefabbricati, nella ricerca di un difficile equilibrio fra il servizio di conoscenza che lo scienziato è in grado di rendere alla collettività e l'indipendenza di ciascun ricercatore, proprio nell'interesse di un'offerta di servizi sempre migliore.

In un tempo di contestazioni indiscriminate, di anti-intellettualismo, di antirazionalismo, di ritorno a un passato più o meno glorioso o meritorio, non è forse inutile evocare lo spettro della malaria nell'Agro romano e nell'Italia meridionale e insulare, la terrificante mortalità infantile, il ricordo di ciò che rappresentò la tubercolosi fino alla nostra generazione, l'imperfezione dell'anestesia, la quasi totale carenza di terapie nelle malattie mentali. Mentre si fanno campagne ridicole contro gli additivi chimici e l'abuso di farmaci chi pensa che la mortalità per le malattie dell'apparato digerente è passata da 10 a 3? Chi cita le confortanti statistiche della sopravvivenza nel primo anno di vita, la scomparsa delle maggiori malattie microbiche? La trasformazione degli ospedali psichiatrici per opera dei farmaci neurolettici?

Non fu un caso se, nel 1937, Domenico Marotta tradusse e pubblicò una delle opere meno conosciute di Francesco Bacone, *La Nuova Atlantide* e cioè il disegno di uno stato modello allo sviluppo e alla prosperità del quale è potente ausilio la scienza, di un istituto che i propri studi indirizza all'utile pubblico, di un sistema di indagini che poggiano sui risultati di postulati scientifici e ricerche sperimentali concordemente dirette ad accrescere il sapere per estenderne i vantaggi.

Egli la vagheggiò e volle realizzarla silenziosamente, tenacemente come era suo costume, questa casa di Salomone nell'isola di Bensalem. Egli fu colui che Bacone aveva immaginato per la sua città modello, "il conservatore della salute" nel senso più pieno e completo della parola, incoraggiando e organizzando la ricerca a monte ma, pur nel più completo rispetto della libertà intellettuale del ricercatore portandola, appena possibile, nella realtà concreta per proteggere la vita umana, per servire la collettività di cui così orgogliosamente faceva parte.

Egli fu quel che i francesi chiamano “un grand commis de l'Etat”, un grande rappresentante dello Stato, un funzionario integerrimo, un organizzatore lungimirante, un creatore, un realizzatore che saggiamente edificò giorno per giorno, con intelligenza ed amore, uno dei più begli istituti del mondo e il cui valore anche materiale è oggi inestimabile.

Pur se la sua esistenza si è conclusa con una prova disumana, il ricordo che egli ci ha lasciato resta tuttavia scevro di amarezza per la serenità con la quale egli ha subito il suo calvario, per l'assoluta mancanza di rancore per chi lo aveva accusato, tradito o semplicemente abbandonato, per la sicurezza di aver bene operato, sicurezza che non gli è mai venuta meno. E se per noi che abbiamo avuto il privilegio di vivergli vicino e l'onore della sua amicizia il ricordo si precisa nella figura imponente e gentile, nel tratto squisito della sua cortesia, per tutti resta il patrimonio morale di una opera che non soltanto ha ispirato ricercatori e formato giovani egregi ma che, pur nel pieno rispetto della creazione scientifica, ha largamente contribuito al progresso materiale delle condizioni di vita nel nostro paese.



Busto di Domenico Marotta nell'aula a lui dedicata.

Ordinatenschreiber. Preparato cuore-polmoni di cavia

Amilcare Carpi De Resmini

Il registratore di ordinate (Ordinatenschreiber, vedi Scheda 26) ha fatto parte del sistema strumentale impiegato negli studi volti a verificare l'eventuale attività simildigitalica di alcuni derivati bispidonici sintetizzati nei Laboratori di Chimica Terapeutica. La valutazione preliminare degli effetti biologici di alcuni di questi composti aveva evidenziato nelle cavie una attività bradicardizzante associata ad alterazioni del tracciato elettrocardiografico che presentavano discrete analogie con quelle caratteristiche dell'intossicazione digitalica. Era dunque doveroso valutare se queste analogie si limitassero agli effetti tossici di questi composti o se si estendessero a comprendere anche gli effetti terapeutici che i digitalici esercitano nell'insufficienza cardiaca.

A quell'epoca, in assenza di qualsiasi normativa che regolasse nel nostro Paese la sperimentazione di nuovi farmaci sull'uomo, la decisione di passare dallo studio sperimentale a quello clinico era esclusivamente affidata alla competenza e al senso di responsabilità del farmacologo e del clinico. Alla possibilità, peraltro ventilata, di saggiare in clinica gli effetti di questi composti su pazienti cardiopatici, si preferì quella di accertare se gli effetti tossici simildigitalici dei composti in esame fossero preceduti, come nel caso della digitale, da effetti terapeutici evidenziabili sperimentalmente. A questo fine poteva essere utilizzato il modello sperimentale di insufficienza cardiaca realizzabile nel preparato cuore-polmoni di cavia (Fig. 1), sviluppato da Klupp e Kieser (1961) come variante meno impegnativa sul piano tecnico ed economico del classico preparato cuore-polmoni di cane messo a punto da Knowlton e Starling (1912). Con la collaborazione dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Innsbruck (Carpi, Klupp, Konzett, 1962) la metodologia del preparato cuore-polmoni di cavia venne acquisita e trasferita ai Laboratori di Chimica Terapeutica ove, in una prima fase conoscitiva, venne elaborato un protocollo sperimentale atto a evidenziare gli effetti terapeutici, aritmizzanti e tossici dei digitalici (Fig. 2).

Le esperienze realizzate secondo questo protocollo portarono a escludere qualsiasi azione terapeutica simildigitalica nei derivati bispidonici; la loro azio-

ne sul cuore risultò successivamente inquadrabile in una attività antiaritmica (Cartoni, Figini, Carpi, 1968; Carpi, Cartoni, Del Basso, Giardini, 1971) che non risulta aver avuto successivi sviluppi applicativi.

Questa sperimentazione, pur avendo dato una risposta negativa alle ipotesi che ne avevano suggerito l'avvio, avevano documentato la possibilità di valutare su questo preparato lo stato funzionale cardiaco in base al classico principio di Starling (diagrammi pressione atriale/gettata cardiaca; Fig. 3), permettendo di utilizzare il preparato in ricerche di fisiopatologia cardiopolmonare che richiedono criteri di valutazione e condizioni sperimentali meno drastiche di quelle impiegate nella ricerca farmacologica.

Lo studio dei rapporti fra funzionalità cardiaca e catecolamine miocardiche (un problema di cui all'epoca si discutevano le implicazioni teoriche e applicative) ha messo in evidenza, anche attraverso i contrastanti risultati ottenuti in una prima e in una successiva più estesa e approfondita sequenza di esperimenti (Carpi, Oliverio, 1965; Orsingher, 1966), la profonda influenza sulla

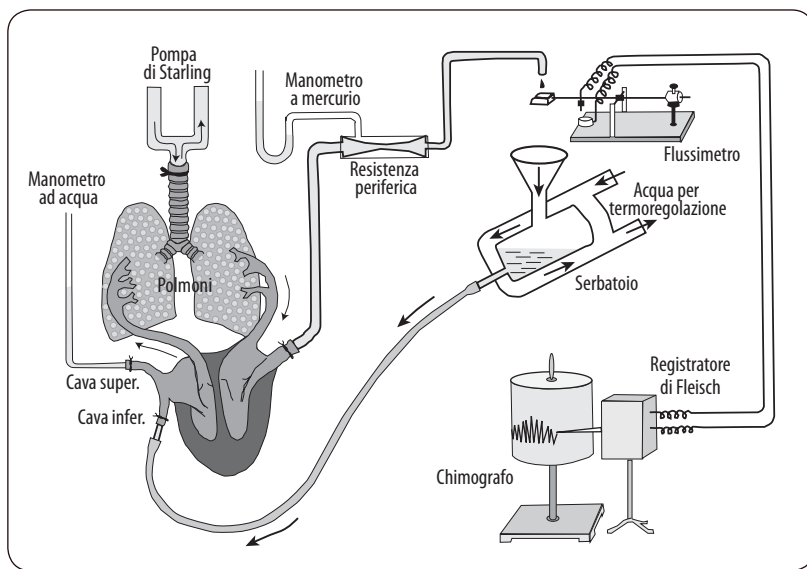


Figura 1. - Preparato cuore-polmoni di cavia nella versione iniziale.

Il sangue viene pompato dal ventricolo destro nei polmoni ove si ossigena, grazie alla ventilazione artificiale mantenuta dalla pompa di Starling, e ritorna quindi all'atrio e poi al ventricolo di sinistra che lo immette, mediante una cannula introdotta nell'aorta in un circuito extracorporeo. Questo è composto in successione: (a) da una resistenza periferica che mantiene a livelli fisiologici la pressione del sangue nell'aorta, (b) da un flussimetro a cucchiaino connesso a un registratore di ordinate (Fleisch) che misura la gettata cardiaca e (c) da un serbatoio termoregolato dal quale il sangue ritorna per gravità al cuore mediante una cannula inserita nella vena cava inferiore. Un manometro connesso con la vena cava superiore misura la pressione atriale destra.

funzionalità del preparato esercitata non solo dalla pressione parziale di O_2 ma anche da quella del CO_2 e, inoltre, dalla funzione piastrinica del sangue usato nella perfusione del preparato (Del Basso, Iacobacci, Carpi, 1973; Carpi, Del Basso, 1980). Sono emersi da questi esperimenti i rapporti fra funzione polmonare e cardiaca, legati non solo all'emodinamica polmonare e al suo ruolo nella funzione respiratoria, ma anche a fattori umorali che coinvolgono i prostanoidei e il loro metabolismo tissutale (Bedetti, Del Basso, Argiolas, Carpi, 1987).

Queste ricerche hanno imposto un progressivo affinamento della metodologia. Al fine di controllare l'ossigenazione e l'equilibrio acido/base del sangue è stato necessario evitare l'esteso contatto del sangue con l'aria ambiente che si verificava nella metodologia iniziale. Il flussimetro a cucchiaio è stato sostituito

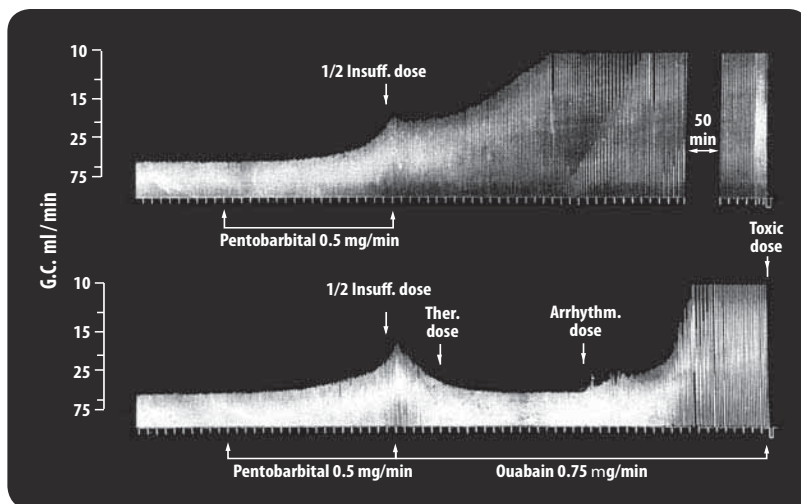


Figura 2. - Effetti terapeutici, aritmici e tossici dei glucosidi cardioattivi.

Nelle esperienze di questo tipo la pressione di afflusso del sangue al preparato (dipendente dal dislivello fra il serbatoio e il cuore) viene mantenuta a un valore costante di 8 cm. di acqua.

Nel tracciato superiore l'infusione di pentobarbital nel sangue determina una progressiva insufficienza del cuore (caduta della gettata cardiaca, G.C.) che continua ad aggravarsi anche dopo la sospensione dell'infusione messa in atto al raggiungimento della dose di semi-insufficienza (1/2 Insuff. dose) quando la gettata cardiaca si era ridotta alla metà dei valori iniziali.

Nel tracciato inferiore, una volta raggiunta in questo modo la semi-insufficienza, viene avviata una infusione di ouabaina che: (a) in un primo tempo riporta la gettata cardiaca ai valori iniziali (la dose terapeutica, Ther. dose, corrisponde alla quantità di ouabaina infusa fino al momento in cui la gettata cardiaca ritorna ai 3/4 del valore iniziale), (b) determina quindi anomalie del ritmo cardiaco evidenziate da oscillazioni della gettata cardiaca (la dose fin qui iniettata è la dose aritmica, Arrhythm. dose) e (c) porta infine a un precoce arresto cardiaco (la dose fin qui iniettata è la dose tossica, Toxic dose).

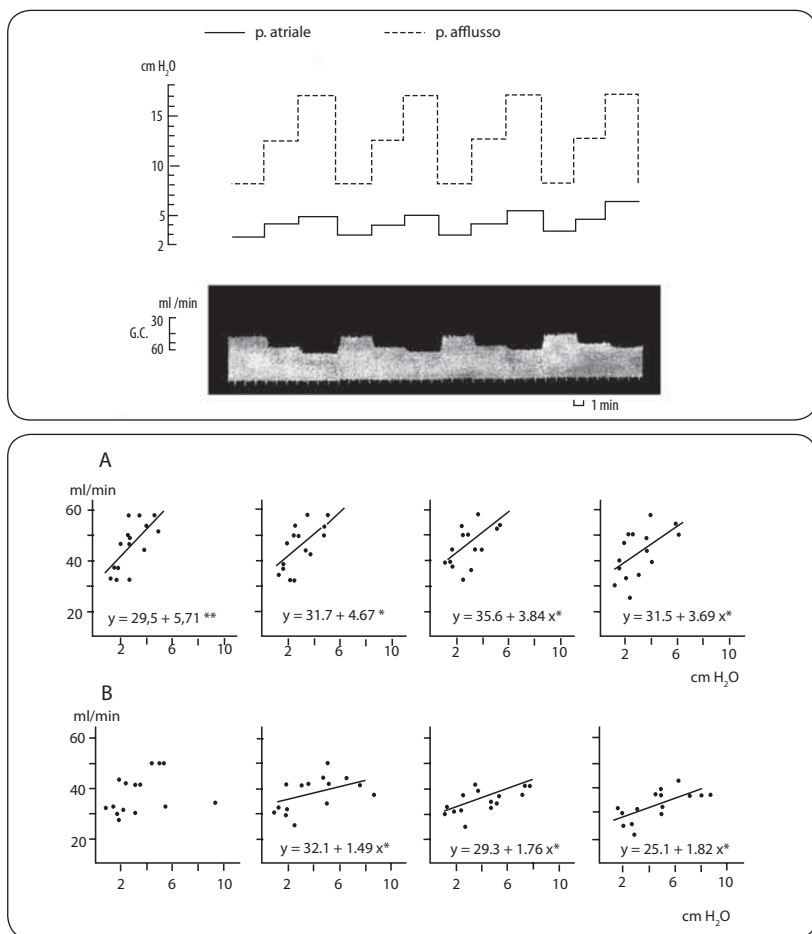


Figura 3. - Valutazione dello stato funzionale del miocardio in base alla legge di Starling.

Nel tracciato superiore la gettata cardiaca (G.C.) e la pressione atriale (linea continua) vengono misurate a tre diversi livelli di pressione di afflusso (linea tratteggiata); le misure vengono ripetute in quattro successivi stadi.

Nei diagrammi inferiori la correlazione fra pressione atriale (ascisse) e la gettata cardiaca (ordinate) viene definita da rette di regressione calcolate sui dati ottenuti in preparati perfusi con sangue normale (A) o con sangue "artificiale" (B). L'insufficienza cardiaca, caratterizzata dalla scarsa capacità del cuore a rispondere con un incremento della gettata all'aumentata richiesta di lavoro (aumento della pressione di afflusso e della pressione atriale), si evidenzia in questi diagrammi con una ridotta inclinazione della retta di regressione. Nei confronti delle esperienze (A) caratterizzate da una modesta e non significativa riduzione dell'inclinazione della retta negli ultimi stadi, le esperienze (B) mostrano evidenti segni di insufficienza legati a dispersione dei dati nel primo stadio delle esperienze (da coesistenza di preparati relativamente efficienti e di preparati insufficienti) e da un omogeneo quadro di insufficienza (modesta inclinazione della retta) nei successivi stadi delle esperienze.

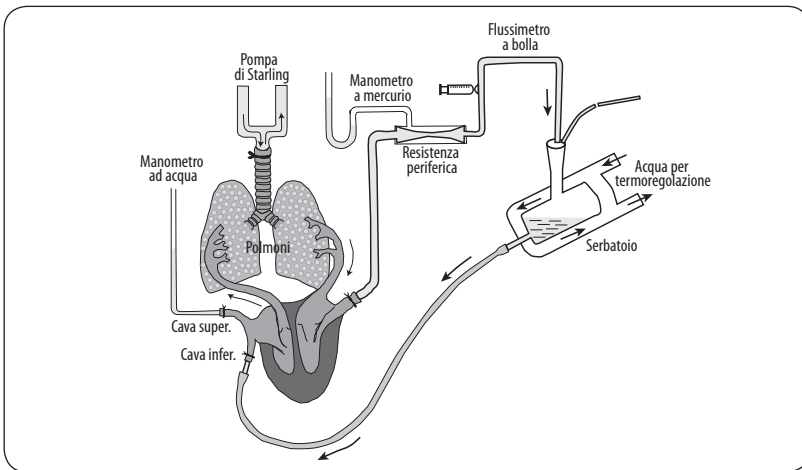


Figura 4. - Preparato con flussimetro a bolla.
L'iniezione di una bolla di azoto nel circuito extracorporeo a valle della resistenza periferica permette di misurare il tempo impiegato dal sangue a percorrere il tragitto fra sito di iniezione e serbatoio; da questo valore e dal volume del tragitto percorso si calcola la gettata cardiaca.

inizialmente con un economico sistema di flussimetria a bolla (Fig. 4) e, successivamente, con più sofisticati strumenti (rotametro, flussimetro elettromagnetico collegati a un poligrafo elettronico; Fig. 5 e 6). Sono stati monitorati alcuni aspetti della funzione polmonare e diversi parametri emodinamici ed ematochimici facendo ricorso a sistemi di registrazione poligrafica (Fig. 6). Alcuni dati sul consumo di ossigeno del preparato (Carpi, Orsingher, Escaleras, 1966) sono stati ottenuti con diversi accorgimenti (Fig. 5). Tuttavia la validità dei metodi impiegati in queste ricerche non ha potuto essere verificata con le tecniche alternative realizzabili nel preparato cuore-polmoni di cane ma risultate inapplicabili nel preparato su cavia. Sono pertanto rimasti a livello esplorativo gli studi sui rapporti fra insufficienza cardiaca e metabolismo miocardico del glucosio svolti su questa preparazione con l'impiego di radioisotopi (Carpi, Biscardi, Beaconsfield, 1963; Beaconsfield, Liuzzi, Carpi, 1963).

Su un piano applicativo, questo preparato nelle sue diverse versioni si è rivelato utile nelle ricerche sulla farmacocinetica dei glucosidi cardioattivi (Del Basso, Carpi, 1973) e, con opportuni adattamenti strumentali, nello studio sulle soluzioni cardioplegiche utilizzate in cardiocirurgia (Chiavarelli R., Toscano, Chiavarelli M. et al., 1982, 1983; Chiavarelli M., Chiavarelli R., Carpi, Marino, 1985).

In margine a queste note si può aggiungere una ormai datata indiscrezione sul fermo principio di Daniel Bovet di opporsi all'acquisto di qualsiasi bene prodotto in Germania: un principio maturato nel ricordo, ben vivo negli anni

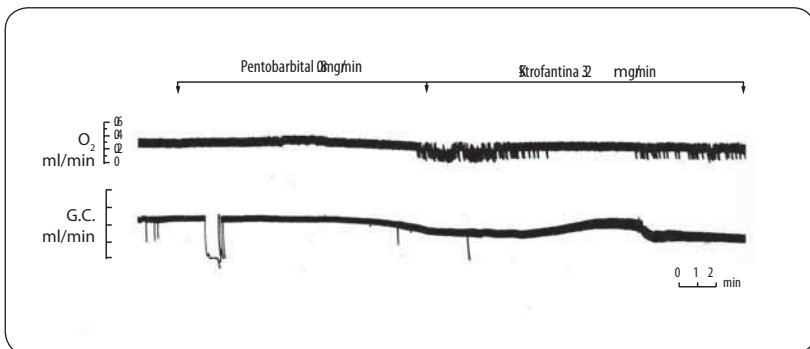
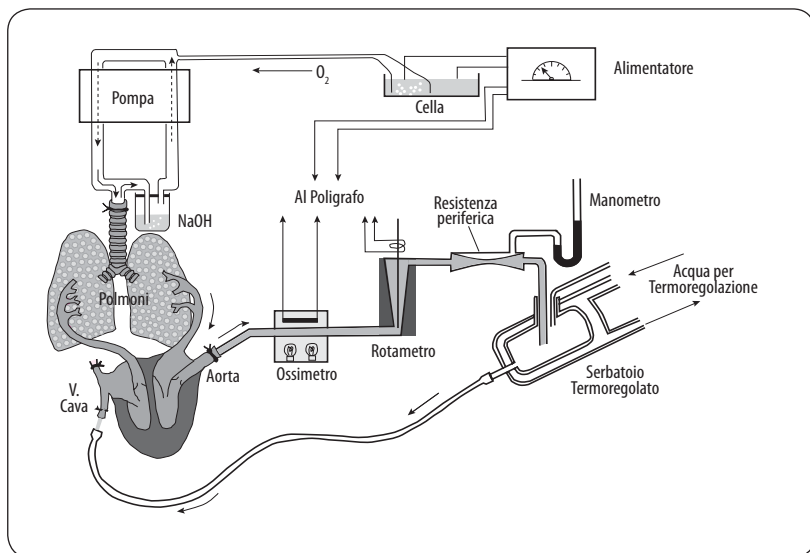


Figura 5. - Misura del consumo di ossigeno nel preparato cuore-polmoni.

Insieme alla gettata cardiaca, qui registrata con un rotametro, il consumo di ossigeno del preparato viene misurato collegando l'entrata e l'uscita della pompa per la respirazione artificiale a un circuito chiuso nel quale l'anidride carbonica emessa dal preparato viene assorbita su NaOH, mentre l'ossigeno consumato viene ripristinato dalla cella elettrolitica che lo produce in quantità proporzionale a quella consumata. Dalla quantità di corrente utilizzata dalla cella si calcola il volume di ossigeno consumato dal preparato. L'ossimetro permette di verificare che non si abbiano variazioni dell'ossigenazione del sangue che vizierebbero le misure.

Nel tracciato inferiore, registrato su poligrafo elettronico nel corso di una esperienza condotta secondo il protocollo della Fig. 2 il consumo di ossigeno (O_2) si riduce per poi risalire, seguendo la caduta e poi la ripresa del lavoro cardiaco evidenziate dalle variazioni della gettata cardiaca (G.C.)

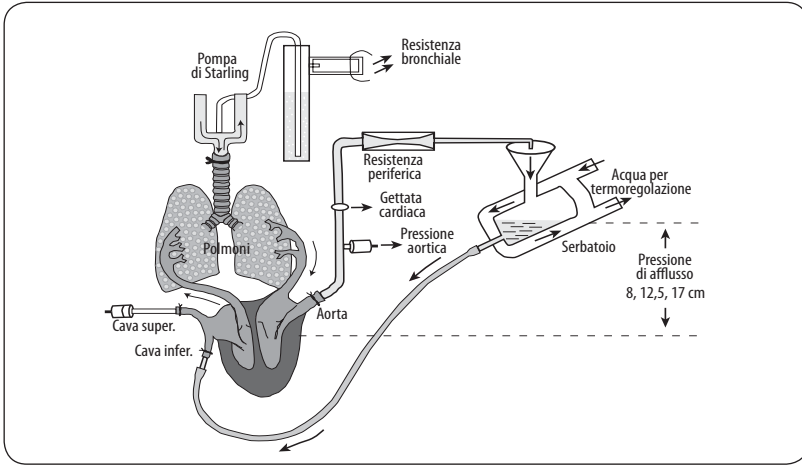


Figura 6a. - Versione conclusiva del preparato cuore-polmoni di cavia.

La gettata cardiaca viene registrata con flussimetro elettromagnetico e i diversi parametri emodinamici, con elettromanometri (qui non rappresentato quello della pressione arteriosa polmonare). La resistenza bronchiale viene monitorata con una versione moderna del metodo di Konzett e Rössler che misura le variazioni della resistenza bronchiale in base alla quantità di aria in eccesso che la pompa da respirazione, operante a pressione costante, non riesce a immettere nei polmoni. L'insieme dei dati viene elaborato e visualizzato in forma analogica dal poligrafo elettronico (vedi Fig. 6b).

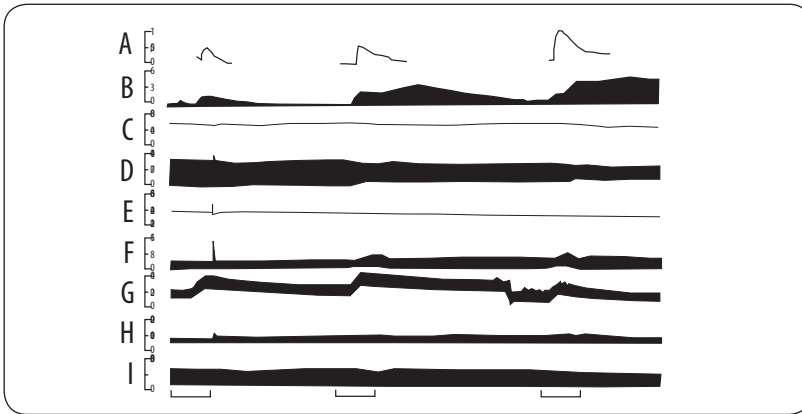


Figura 6b. - Tracciato poligrafico registrato con la versione conclusiva del preparato cuore-polmoni.

Dall'alto al basso: A = contrazione di un preparato isolato di aorta di coniglio tenuto in continuo contatto (superfuso) con il sangue defluente dal preparato; B = resistenza bronchiale; C = gettata cardiaca media; D = gettata cardiaca istantanea; E = frequenza cardiaca; F = pressione atriale destra; G = pressione arteriosa polmonare; H = pressione aortica; I = prima derivata della pressione aortica. Le contrazioni del preparato isolato di aorta di coniglio (A) segnano la comparsa nel sangue di un principio attivo (trombossano) liberato dal preparato cuore-polmoni e responsabile delle risposte bronchiali (B) e vascolari polmonari (G) conseguenti a tre successive immissioni nel sangue di un precursore del trombossano (Da Bedetti et al., 1987).

cinquanta, della seconda guerra mondiale, delle sofferenze imposte dalla nazione tedesca governata dal nazismo ai popoli liberi, ma anche a persone cui Bover era strettamente legato e di molte atrocità di cui i Bover erano stati testimoni oculari durante gli anni della occupazione di Parigi.

Di fronte al fatto che l'unico registratore di ordinate disponibile sul mercato fosse quello della ditta tedesca Braun, l'estensore di queste note, incaricato di avviare la linea di ricerca in questione, trattò l'acquisto attraverso la ditta Terzano di Milano alla quale raccomandò di sopprimere qualsiasi elemento che documentasse l'origine tedesca dell'apparecchio. Il problema fu molto semplicisticamente risolto con l'applicazione di una targhetta rossa con la scritta "Terzano" sulla parte del registratore ove era impresso il marchio della Braun (la scritta rimasta pienamente visibile "Ordinatenschreiber nach Prof. Fleisch", poteva cavillosamente riferirsi alla nazionalità svizzero-tedesca del prof. Fleisch). E' più che probabile che questo ingenuo sotterfugio non sia sfuggito a Bover che tuttavia, in questo caso, accettò di stare al gioco forse anche convinto della precarietà e della scarsa affidabilità dei mezzi di fortuna con i quali, nelle esperienze preliminari, era stato possibile ottenere un approssimativo tracciato della gittata cardiaca in assenza del classico Ordinatenschreiber.

Bibliografia

- Beaconsfield P., Liuzzi A., Carpi A. Effetti dei glucosidi cardiaci sulle due principali vie del metabolismo del glucosio nel preparato cuore polmoni scompensato. Arch. Ital. Sci. Farmacol., 13, 147-148, 1963.
- Bedetti C., Del Basso P., Argiolas L., Carpi A. Arachidonic acid metabolites and pulmonary function in heart lung preparation of guinea pig: modulation by CO₂. Archs. Int. Pharmacodyn. Thé., 285, 98-116, 1987.
- Carpi A., Biscardi A.M., Beaconsfield P. Il preparato cuore polmoni nello studio del metabolismo miocardico. Arch. Ital. Sci. Farmacol., 13, 163-164, 1963.
- Carpi A., Cartoni C., Del Basso P., Giardini V. Antiarrhythmische Wirkung von Bispidonderivaten. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak., 269, 450, 1971.
- Carpi A., Del Basso P. Interaction between the cardiac and the pulmonary function in the heart lung preparation: rheological aspects. Vestnik Akademii Medicinskich Nauk USSR, 1, 12-15, 1980.
- Carpi A., Klupp H., Konzett H. Über die Bradykinin-Wirkung am Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens. Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 243, 356-357, 1962.
- Carpi A., Oliverio A. Effects of reserpine on the heart lung preparation of guinea pig. Archs Int. Pharmacodyn. Thé., 157, 470-486, 1965.
- Carpi A., Orsingher O.A., Escaleras R. Il consumo di ossigeno nel preparato cuore polmoni di cavia. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 42 (20bis), n.82, 1966.
- Cartoni C., Figini A., Carpi A. Attività antiaritmica di alcuni 1-5-difenil bispidin derivati, Ann. Ist. Super. Sanità, 4, 333-335, 1968.

- Chiavarelli M., Chiavarelli R., Carpi A., Marino B. Interaction between pharmacologic cardioplegia and hypothermia for intraoperative myocardial protection, *Ann. Thor. Surg.*, 39, 218-222, 1985.
- Chiavarelli R., Toscano M., Chiavarelli M. et al. Il preparato cuore polmoni di cavia come modello di studio della protezione miocardica. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 4 (suppl. 1), 107-114, 1982.
- Chiavarelli R., Toscano M., Chiavarelli M. et al. La protezione farmacologica del miocardio ischemico, confronto fra due soluzioni cardioplegiche. *Il Policlinico, sez. chirurgica*, 90, 8-16, 1983.
- Del Basso P., Carpi A. Attività farmacologica dei glucosidi cardiaci in presenza e in assenza di proteine plasmatiche. Congresso della Società italiana di Farmacologia, Roma, 4-6 ottobre 1973, Riassunti delle comunicazioni pag. 9.
- Del Basso P., Iacobacci O., Carpi A. Action of salicylate on failing heart-lung preparation of guinea pig perfused with red blood cells suspended in Tyrode-dextrane. *Archs Int. Pharmacodyn. Thér.*, 316, 137-153, 1978.
- Klupp H., Kieser W. Eine einfache Methode zum quantitativen Vergleich positiv inotroper Wirkungen von Herzglykosiden am Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens. In: *Festschrift Walther Graubner, C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim*, 1961, pag. 95-107.
- Knowlton F.P., Starling E.H. The influence of variations in temperature and blood pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J. Physiol. (London)*, 44, 206-219, 1912.
- Orsingher O.A. Catecolaminas cardiacas y la regulacion intrinseca de la actividad mecanica del corazon. Efecto de la reserpina sobre el preparado corazon - pulmon de cobajo. Tesi para optar por el titulo de doctor en biochimica. Universidad Nacional de Cordoba, Instituto de Ciencias Quimicas, 1966.

INDICE DEGLI STRUMENTI

Il primo numero di pagina che appare nell'indice fa riferimento alle schede degli strumenti, i successivi (in neretto) alle figure.

Apparecchiatura per condizionamento bidirezionale di evitamento	71, 89, 90
Bagno per organi isolati	66, 91
Calcolatrice Tetractis	70, 91
Capsula di Marey	65, 66, 92
Chimografo a braccio lungo	62, 92
Chimografo con movimento a molla	60, 93
Elettrocardiografo Viso-Cardiette	73, 93
Flussimetro a cucchiaio	63, 94
Flussimetro di Andrews	64, 94
Flussimetro di Gaddum	64, 95
Galleggianti per registratori di volume	68
Galvanometro a specchio	63, 95
Marcatore elettrico di eventi	64, 96
Misuratore pneumatico di pressione	72, 96
Planimetro polare di Amsler	73, 97
Pompa da respirazione artificiale	74, 97
Prototipo di strumento con calibro a vite micrometrica	69, 98
Prototipo sperimentale di strumento	68, 98
Registratore a pistone	69, 99
Registratore di ordinate di Fleisch	69, 99
Registratore di volume a galleggiante	67, 100
Registratore di volume di McDowall	68, 100
Registratore spirometrico di volume	67, 100
Registratore standard di volume	68
Sfigmomanometro e oscillometro di Pachon	61, 100
Sommatore elettrico di impulsi	66, 101
Sommatore meccanico di impulsi	66, 101
Spirometro a secco	70, 102
Ureometro di Dell'Aira	63, 102