

BIBLIOTECA
LANCISIANA

BIBLIOTECA MEDICA
ROMANA
MISCELL
A 10
17

CARLO FEDELI

LA MALATTIA DI PARKINSON

STUDIO CRITICO

SECONDA EDIZIONE

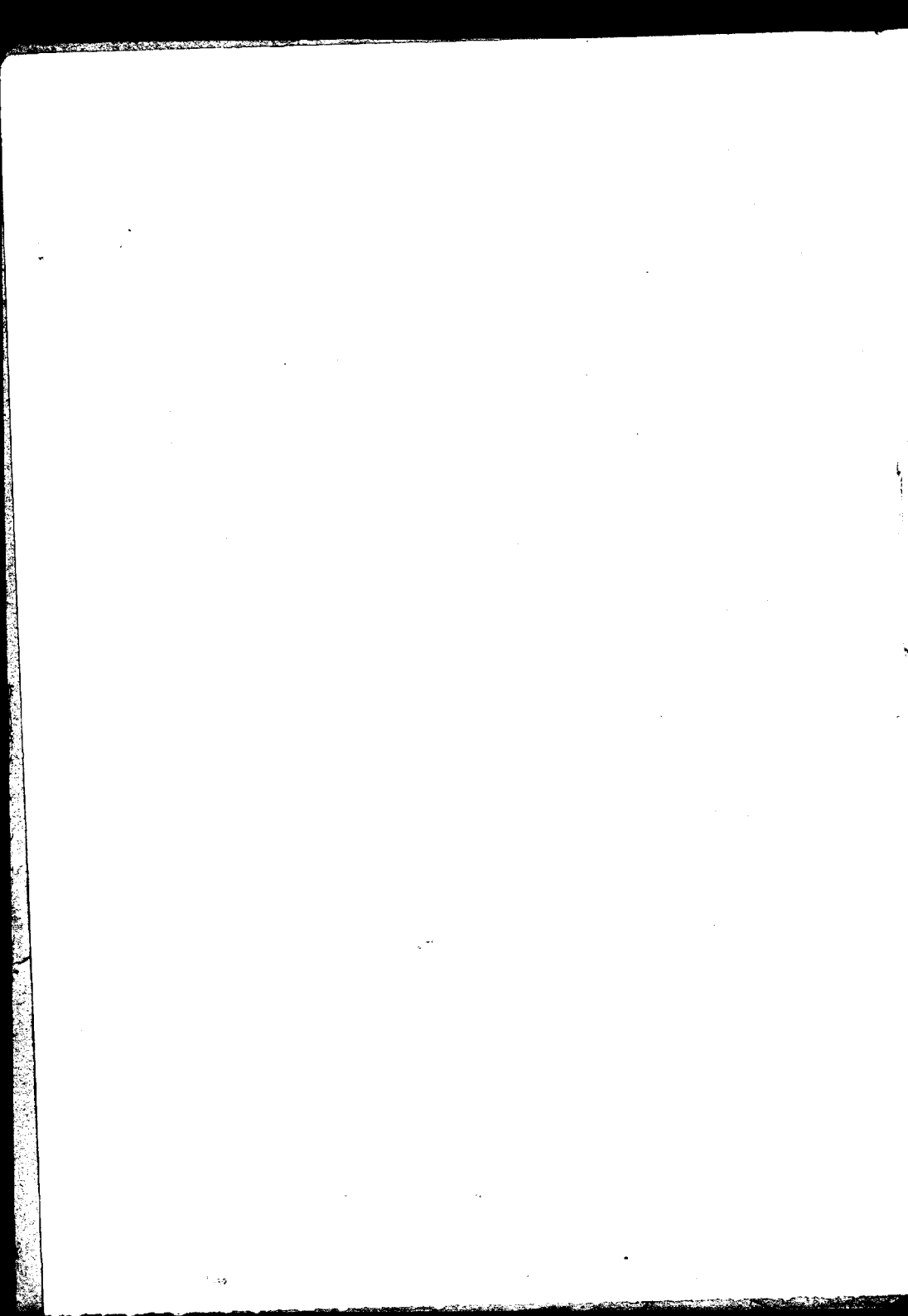


IN PISA

DALLA TIPOGRAFIA DI FRANCESCO MARIOTTI

1886

LA MALATTIA DI PARKINSON



CARLO FEDELI

LA MALATTIA DI PARKINSON

STUDIO CRITICO

SECONDA EDIZIONE



IN PISA

DALLA TIPOGRAFIA DI FRANCESCO MARIOTTI

1886

Dal *Commentario Clinico di Pisa*. — Anno 1878.

I.

PARKINSON, nel 1817, pubblicando una monografia intitolata « Essay on the Shaking Palsy » illustrava per il primo una forma di malattia, caratterizzata da tremito più o meno generalizzato, e talora congiunto a paralisi, più o meno complete, degli arti.

Dal titolo stesso del libro si comprende che il patologo inglese aveva cercato di dar nome alla malattia, desumendolo da que' due attributi di essa che gli erano sembrati i più appariscenti ed inmancabili; dal lato anatomico poco avendo potuto rilevare, nelle scarse autopsie che aveva praticate. Giacchè mentre in alcuna di esse, ed in una in modo speciale, aveva trovato degli *induramenti circoscritti ed alternati con*

rammollimenti nel cervello, e più specialmente nella protuberanza; in altre il risultato era stato interamente negativo.

Dopo la monografia del Parkinson, la paralisi tremante non offrì soggetto, per un certo spazio d'anni, ad alcuno studio d'importanza: gli scrittori di patologia o non dettero luogo, nei loro trattati, alla malattia in questione, ovvero si limitarono a riprodurre la descrizione clinica, ed i reperti necroscopici, del Parkinson; designando il morbo, o col nome attribuitogli dal suo primo illustratore, oppure dal cognome dello illustratore stesso.

Ma frattanto, accresciutosi il numero delle osservazioni cliniche, e quel che è più delle autopsie, incominciate a studiare con maggiore esattezza le alterazioni anatomiche; per questa via si vennero nella maggior parte a confermare i reperti del Parkinson. Che anzi, essendo stati riscontrati più volte quegli *induramenti* descritti dal precitato autore nella protuberanza; variamente diffusi, nel cervello e nel midollo spinale; ed essendo stato dimostrato dal microscopio, che questi erano costituiti da *chiazze sclerotiche*, si credè di avere scoperta l'alterazione materiale, lo stato morboso della malattia in esame. Tantochè alcuni patologi, entrati veramente in quest'ordine di idee, riputarono che *paralisi agitans* e *sclerosi disseminata* dei

centri nervosi, e più specialmente nella protuberanza, fossero tutt'uno; mentre altri, ai quali davano ombra i casi di reperto negativo, videro nella paralisi agitans una *neurosi*, nelle alterazioni *sclerotiche* una semplice concomitanza morbosa, o tutt'al più un effetto della malattia. Fin qui dunque, non ostante i molti progressi per il lato dell'anatomia patologica, la malattia di Parkinson si riguardava, secondo le idee del suo primo illustratore, tuttavia come unica entità nosologica, sinonimo di paralisi agitans.

Al Charcot, al quale devesi il concetto della tesi di Ordestein⁽¹⁾, spetta interamente il merito d'aver distinto due diverse malattie, dapprima confuse sotto cotesta denominazione. Egli infatti raccogliendo alla Salpêtrière quanto più materiale poteva, insieme al Vulpian⁽²⁾ avea pubblicato, nel 1861, una estesa monografia, nella quale anch'egli riguardava allora come unica la forma morbosa conosciuta col nome di Parkinson. Ma dipoi riflettendo, più che ad altro, ai già numerosi risultati necroscopici, ed alla interpretazione sia fisiologica, sia clinica, del fenomeno *tremito*, travede che si comprendevano a torto sotto codesta sola denomi-

(1) *Sur la paralysie agitante, et la sclérose en plaques généralisées.*

(2) *Gazette hebdomadaire*, 1861.

nazione più entità nosologiche; veramente tali per attributi etiologici, semeiologici, terapeutici; delle quali due ben determinate: l'una a stato morboso noto, la *sclerosi disseminata*; l'altra da doversi considerare per ora come una neurosi, la *paralisi agitans*.

È vero (come può vedersi anche da una nota del Charcot stesso) che il Cohn⁽¹⁾ aveva già, nel 1861, rilevato la differenza del tremito proprio alla sclerosi, da quello della paralisi agitans, ma si trattava di poche osservazioni isolate, nè alcun'altra delle pertinenze etiologiche e sintomatiche, studiate poi dal Charcot come differenziali fra le due affezioni, non era stata dal Cohn, nella sua tesi, nemmeno accennata.

Aperta così la via ad ulteriori ricerche, in oggi non solo si ritiene che la malattia di Parkinson consti di due entità morbose diverse, ma, come vedremo, siamo sulla via di dimostrare la reale esistenza di una terza, compresa sotto questa stessa denominazione⁽²⁾, che sarebbe mista, cumulandosi in essa gli attributi e della paralisi agitans e della sclerosi disseminata. Ed inoltre,

(1) *Ein Beitrag zur Lehre der Paralysis Agitans*. (Wiener. med. Wochensch., 1860). CHARCOT, *Leçons sur les maladies du système nerveux*. Tome premier, p. 162. — V. anche BURGESS, *Caso di paralisi agitans*. (Sperimentale, giugno 1875).

(2) MARAGLIANO, *Lezioni di clinica medica*. (Giornale veneto di Scienze mediche, giugno 1877, pag. 660).

· studiate con molta cura altre forme morbose, non comprese fra quelle sopra descritte, e che pur esse si manifestano col tremito come fenomeno prevalente, se ne sono stabiliti con le prime i criteri differenziali. Dimodochè la denominazione di malattia di Parkinson odiernamente si riserva a designare, ad un tempo, la paralisi agitans e la sclerosi disseminata, e forse anche una forma mista risultante dal connubio di codeste due, che in una sola malattia erano state confuse e dal patologo inglese e da molti dei suoi seguaci. È ben vero che in questi ultimi tempi il Charcot (1) aveva proposto di riserbare il nome di *malattia di Parkinson* alla sola paralisi agitans; ma, come il Maragliano (2) fa giustamente osservare, torna meglio « mantenere questo nome all'insieme delle forme cliniche sotto cui si possono raggruppare i fenomeni morbosi confusamente descritti dal patologo inglese », essendo ciò molto più conforme alla verità storica, e restando così eliminate le dannose confusioni che per lo scambio dei vocaboli si potrebbero procreare.

Intesi così sul significato clinico, che deve attribuirsi alla malattia di Parkinson, stimiamo necessario

(1) CHARCOT, *Du tremblement dans la maladie de Parkinson*. (Progrès médical, 1876).

(2) Loc. cit. pag. 661.

prima d'ogni altra cosa di fermarci un poco intorno al fenomeno tremito, senza di che la necessità della divisione introdotta nella malattia in esame, e molte particolarità delle forme morbose che la costituiscono ci rimarrebbero inesplicate.

Il tremito non è fenomeno che abbisogni di descrizione: conosciuto anche dai più antichi patologi, fu ognora riguardato come sintoma di molta importanza specialmente nelle malattie nervose, quando si presentava con apparenza di cronicità. Negli attossicamenti per alcool, per piombo, per mercurio, troviamo il tremito più o meno generalizzato; dotato qualche volta in codeste circostanze di alcune caratteristiche, per le quali si può differenziare dai tremiti tipici, e della paralisi agitans, e della sclerosi disseminata; qualche altra volta differenziabile soltanto per il criterio etiologico. Il tremito senile, il più spesso fenomeno di paralisi agitans, è conosciuto da ognuno; meno cognite, ma pure recentemente illustrate, sono altre forme di tremito un po' diverse da quelle ricordate di sopra, come la disteria agitans, il tremor essenziale. Il tremito è costituito da una serie di piccole ed interrotte contrazioni che ora si limitano ad una categoria di muscoli, per esempio flessori, ora invece invadono la categoria opposta e talvolta occupano alternativamente diretti ed antagonisti: questo fenomeno si può presen-

fare con diverse modalità; può essere brevissimo, e non comunicare agli arti che un movimento mal determinato, ma il più delle volte, invece, l'insieme delle piccole contrazioni svolgendosi con lentezza, imprime complessivamente all'arto od agli arti un movimento determinato ed in determinata direzione. E tralasciando di altre caratteristiche, l'essenziale è di conoscerne i rapporti con i movimenti volontari; il tremito infatti ora si manifesta soltanto al momento e sotto la influenza della contrazione volontaria, proprio all'istante in cui va a compiersi un movimento, di cui necessariamente disturba la esecuzione; ora invece sopravviene senza che movimento si effettui, sia volontario, sia riflesso, insorge spontaneamente, ed anzi talora mitighasi e cessa, quando si suscitano uno dei movimenti sopraccennati. Di qui la necessità di distinguere due specie di tremito: l'una intermittente di tanto, di quanto lo sono i moti volontari, che si risveglia solo all'occasione di questi o con questi cessa; l'altra che nasce indipendente dal movimento propriamente detto, che è continua, e se in principio si mostra circoscritta, non tarda a generalizzarsi. Questa distinzione, che può veramente chiamarsi capitale, il fatto la rende manifesta di per sé; il tremito continuo che attesta « quasi di uno stimolo interno che suscita delle contrazioni senza scopo » è cosa ben diversa da quel tremito che insorgendo

contemporaneo ad una contrazione muscolare la suddivide, e ne impedisce il regolare compimento. I due tremiti quindi, sono due fenomeni ben diversi, dotati di caratteristiche così speciali, che male si comprende come lungamente possano essere stati confusi in un fenomeno unico; come ad alcuno, in un così lungo periodo di tempo, non sia balenata l'idea di codesta rilevantissima differenza, che i fatti hanno oggidì dimostrata essenziale; perchè è stato appunto ponendo in rapporto i caratteri delle due specie di tremito con le particolari alterazioni anatomiche, che è riuscito al Charcot di stabilire le reali e separate esistenze della paralisi agitans e della sclerosi disseminata. Della prima di queste due infermità, è caratteristico il tremito continuo, della seconda, quello intermittente.

Tale distinzione però non fu ignota agli antichi, che anzi la conobbero; e possiamo affermare che taluno ne prevede il significato ed il valore clinico. Galeno distingueva due specie di tremito, l'una col nome di *τρεμος*, l'altra con quello di *παλμος*; il primo era un tremito paralitico; il secondo un tremito *irritativo*, *convulsivo*. Dopo Galeno, tralasciando alcuni dei suoi seguaci ed altri scrittori antichi al par di lui, non v'è di bisogno, sulle orme del Gueneaux de Mussy⁽¹⁾ e del

(1) Gazette des hôpitaux, 1868.

Charcot, di arrivare al Van Swieten ed ai Boheraviani del 1700, per ritrovare traccia di questa distinzione; in quanto in David Sennert, per esempio, ed in altri scrittori, se ne trovi fatta ampia menzione. Certamente in Van Swieten ⁽¹⁾ distinguendo il *tremor coactus*, o tremito continuo, da quello *a debilitate*, o tremito del moto volontario, cementò, con l'acume che gli era proprio, le ricerche degli antichi; e come facilmente si comprende anche da qualificativi che volle aggiunti alla voce *tremor*, attribuì a ciascuno dei due tremiti quello stesso significato che in oggi si è loro restituito. E diciamo restituito, perchè (coerentemente a quanto accennammo di sopra), dopo il Van Swieten negli scrittori di patologia e di semiotica, fino ai nostri tempi non si trova più, nemmeno accennata, la essenziale distinzione di cui ci occupiamo.

Il solo Gubler fra i moderni, differenziando il tremito del movimento volontario dagli altri, ed attribuendogli il nome di *astasia muscolare*, dimostrò di conoscere quanto fosse importante una tal differenza. Ed è tanto vero ciò, che anche oggidì troviamo alcuni recentissimi scrittori, incerti tuttora in questo proposito, confondere i due tremiti in uno e conseguentemente avvolgersi in una grandissima oscurità intorno alla malattia che è soggetto di questo studio.

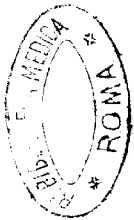
(1) VAN SWIETEN, *Commentaria* ec. tomo II.

Nè di questo ci sappiamo render ragione, sembrandoci che non solo la distinzione sia reale e confermata ogni dì più da nuovi fatti clinici, ma che altresì per una parte l'anatomia patologica, per l'altra la fisiologia concorrano validamente a cementarla. Vediamo infatti come si possa fisiologicamente interpretare la genesi dei due tremiti, e spiegare le ragioni dei loro diversi attributi.

Tenuto conto di quanto in oggi si conosce in proposito, noi dobbiamo ammettere l'esistenza di due maniere d'innervazione di moto: l'una, innervazione di locomozione che presiede ai movimenti propriamente detti, sia volontari, sia involontari; l'altra, di stabilità che dà origine alla tonicità muscolare. Della prima, come ben s'intende, l'esercizio non può essere che intermittente, e di durata relativamente breve, tanto che ci sembra giustissimo il paragone che il Poincaré⁽¹⁾ ne istituisce con la corrente elettrica intermittente. Come pure troviamo ugualmente esatto quello che il precitato autore fa della innervazione di stabilità con la corrente continua: infatti codesta maniera d'innervazione è veramente non interrotta, e mantiene sempre in ugual grado quella piccola quantità di contrazione

(1) POINCARÉ, *Leçons sur la physiologie normale et pathologique du système nerveux.*

che costituisce il *tonus*. Innervazione di tonicità, che sappiamo d'altra parte esser molto probabilmente di origine riflessa ⁽¹⁾, e che quindi, per quanto vi abbiano faticato attorno i fisiologi, non pare che abbia un centro speciale, determinato, quando (come le analogie porterebbero) tal centro non si voglia vederlo nel midollo, massimo pernio degli atti riflessi tutti, nella vita animale. Ammesse codeste due innervazioni, ne viene come necessaria conseguenza di dover localizzare i due tremiti, di dover considerare ciascun fenomeno proprio esclusivamente di una delle due maniere d'innervazione suddette ⁽²⁾; cioè a dire, per servirci del vocabolo del Van Swieten, il tremor *a debilitate* di quella di locomozione, e quello *coactus* di quella di stabilità. Nè da questa illazione è dato recedere; se si ammette, come in oggi si fa sopra a solide basi, la divisione della innervazione di moto sopra esposta, la localizzazione dei due fenomeni diviene un fatto inevitabile. Tanto è ciò vero, che anche un fisiologo, il Blasius, a cui dobbiamo importanti ricerche sulla innervazione di tonicità, quando gli studi critici e sperimentali non erano come ora progrediti, vide la necessità di questa



(1) BAILLY, *Tonicité musculaire*, Thèse de Strasbourg, 1870; e Küss, *Cours de physiologie*, pag. 87.

(2) Vedi BLASIUS, *Stabilitatis Neurosen*. (Arch. fur physiol. Heilkunde, 1851).

applicazione e costituì una serie delle *neurosi* di *stabilità*, fra le quali mise la catalessi e la paralisi agitans, come due stati patologici opposti dello stesso apparato innervatore.

Il modo d'insorgere e di procedere del *tremor coactus e paralyticus*, gli attributi stessi dei fenomeni, come ci sarà dato di vedere più innanzi, ci sembra che rendano indubbia la localizzazione in esame, per la quale noi crediamo che resti spiegata anche la genesi dei due sintomi. Infatti, qual è il modo di manifestazione del tremito di prima specie? È il frazionamento delle molteplici contrazioni dal cui insieme deriva la locomozione di un arto. Nel vero, è interrompendo una, o più contrazioni muscolari, che si origina una serie di piccole contrazioni, e quindi il tremito. Ora, perchè avvenga codesto fatto, o bisogna che esistano delle alterazioni di struttura nei muscoli, che rendano discontinua la contrazione, oppure, è d'uopo ritenere che la corrente nervosa arrivi non continuamente alla fibra muscolare, come fisiologicamente accade. Esclusa la prima cagione, è di necessità ricorrere alla seconda, e considerato che il tremito si verifica sempre sotto l'influenza dell'atto volontario, due sono le ipotesi più probabili che si presentano alla mente: o ammettere un indebolimento nei centri, una diminuzione della forza della corrente nervosa, tale che essa arrivi in-

terrottamente ai muscoli, oppure ammettere l'esistenza di alcuni ostacoli, che agiscano da interruttori opponendosi al libero passaggio della impulsione volontaria che, partendosi dal cervello per le vie kinesodiche del midollo, giunge ai muscoli. Delle quali due ipotesi, la seconda non solo è la più razionale ma, come vedremo, viene convalidata dai reperti anatomico-patologici.

Relativamente poi al tremito continuo, fenomeno, come dicevamo poco fa, evidentemente proprio della innervazione di stabilità, e quindi affatto indipendente da ogni atto volontario, per spiegarlo ci si presentano più vie; tre principalmente, e sono, 1.^a: interruzione della corrente nervosa, come si è detto anche per l'altra specie di tremito; 2.^a: diminuzione della forza della corrente, per la quale si abbia il frazionamento; 3.^a: irritazione dei centri da cui deriva la innervazione di tonicità, centri di riflessione, i quali rispondendo troppo fortemente alle eccitazioni, ne accade (ci si passi la frase) una specie di ipersecrezione della corrente nervosa, che, aumentata di tanto, non è più una corrente continua, ma si suddivide e diviene intermittente. Di queste tre ipotesi l'ultima, che appartiene al Vulpian e al Charcot, si sembra l'unica che sia veramente soddisfacente: non diciamo che non sieno ammissibili anche le altre due, sempre nella categoria dell'ipotesi, ma, come vedremo, ad esse stanno contro i risultati

dell'anatomia patologica, ed anche quegli sperimentali; mentre l'ultima vien confermata e da questi e dalla osservazione pratica. Difatti gli autori succitati hanno dedotto l'ipotesi dal vedere come qualche volta il tremito sia interrotto, o soppresso del tutto, dal comparire di una emiplegia intercorrente; emiplegie che appunto esprimerebbero l'esaurimento del centro troppo lungamente eccitato, mentre la paralisi, ultimo incidente del tremito paralitico, sarebbe la conseguenza della necessaria usura del centro stesso, dovuta alla prolungata irritazione funzionale. Dunque l'esame delle caratteristiche dei due tremiti non solo ci conferma nella distinzione già stabilita fra di essi, ma inoltre ci aiuta a spiegarne la genesi, per la quale sempre maggiormente ci rimane dimostrata la loro differente natura.

Tanto più che la anatomia patologica non solo, ma bensì anche la patologia sperimentale concorrono potentemente a rafforzare le spiegazioni patogeniche da noi adottate. Infatti relativamente ai risultati dell'anatomia patologica, anticipando alcune notizie, possiamo asserire che confermano pienamente la spiegazione, che abbiamo preferito, della genesi del tremito intermittente; e per alcune recenti ricerche, se non certezze, ci danno grandi speranze di confermare anche quella del tremito continuo. Ormai si sono più

volte riscontrate, nei casi di tremito che si accompagnava soltanto al movimento volontario, numerose e disseminate chiazze sclerotiche, le quali agiscono veramente da interruttore, e costituiscono gli ostacoli che interrompono la corrente nervosa. E queste, come doveva essere, le si sono trovate in varie parti dell'asse spinale; in quelle che più avvicinano il centro encefalico, nello stesso centro, nella protuberanza. In più casi poi di tremito continuo, il microscopio ha dimostrato da poco una lesione centrale del midollo; lesione di natura irritativa, flogistica, ciò che appunto tornerebbe con l'ipotesi del Charcot e del Vulpian. Rispetto poi ai fatti sperimentali, la pura e semplice esposizione di uno dei principali di essi crediamo che servirà per far conoscere se siamo andati errati, o no, nel ritenerli confermativi di quanto dicemmo.

Vi ha un esperimento del Bernard, modificato dal Vulpian, che è stato lungamente il caval di battaglia di quei patologi, i quali ritenendo tutt'uno la paralisi agitans e la sclerosi disseminata, ammettevano di conseguenza che il tremito dovesse aver sempre una identica origine, e ne riponevano la sede (indotti in errore da autopsie che spettavano unicamente a malati di sclerosi disseminata) nella protuberanza. Costo esperimento consiste nel provocare un tremito infrenabile nelle rane, avvelenandole con la nicotina;

tremito che può impedirsi asportando la protuberanza, ovvero preventivamente curarizzando la rana. Non ci fermeremo sul secondo degli esperimenti preventivi: paralizzate le vie kinesodiche, la corrente nervosa non può più arrivare agli organi cui è destinata, e quindi non producendosi i fenomeni fisiologici di moto, tanto meno avverrà di quegli morbosi; ma quanto al secondo non ci sembra che abbia tutta la importanza ed il significato che gli si è voluto attribuire e che forse il Bernard stesso non gli ha voluto dare. Prima d'inferire da codesta esperienza che indubbiamente il tremito dipende dalla protuberanza, bisognerebbe aver dimostrato che questa fosse veramente un centro motore; e ciò non solo non è dimostrato, ma da recenti ricerche viene apertamente negato. Qui, non volendo entrare in una discussione fuor di luogo e di tempo, ci basti di citare in proposito le recentissime esperienze e studii del Lussana ⁽¹⁾. In secondo luogo, se si tiene conto dei processi operatorii messi in opera dai fisiologi quando vogliono asportar la protuberanza negli animali, come nelle cavie, nei conigli, nelle rane ⁽²⁾, si

(1) LUSSANA e LEMOIGNE, *Sui centri encefalici di movimento*. (Sperimentale, maggio 1877).

(2) Cheron ha tentato di asportare la protuberanza nei grossi mammiferi, avvelenati preventivamente con la nicotina; e dice di aver riscontrato la cessazione del tremito in conseguenza di questo

intende benissimo perchè il tremito non si riproduca dopo tali asportazioni; di ciò rendendoci ragione, più che a sufficienza, lo esaurimento che per le emorragie, e per la demolizione inevitabile di moltissimi altri organi, si ingenera nell'animale. Finalmente si potrebbero citare dei fatti morbosi, studiati clinicamente ed anatomicamente, i quali stanno contro a codesta localizzazione nel ponte. Ma v'è di più: lo stesso Bernard in un suo libro ⁽¹⁾ spiega la genesi del tremito dell'avvelenamento per nicotina non con una alterazione della protuberanza, ma invece per disturbi della circolazione capillare dei muscoli; mentre dalle esperienze di Kölliker ⁽²⁾ resulterebbe, che la nicotina agisce paralizzando il cervello, e quindi abolisce i movimenti volontari, eccita il midollo allungato e quello spinale, e finisce col paralizzare anche questi. Se dunque si tien conto di tali ultimi risultati, anche il tremito ottenuto mediante la nicotina ci confermerà sempre più

taglio. Le esperienze del Cheron però non si sottraggono alla critica che di sopra abbiamo instituito relativamente a quelle del Bernard e Vulpian; chè anzi i centri nervosi nei grossi mammiferi essendo di molto più complicata struttura che negli altri animali, ed il processo operatorio essendo lungo e difficile, esse sono di assai minor valore che tutte le altre.

(1) BERNARD, *Leçons sur les effets des substances toniques et médicamenteuses*, Paris, 1857.

(2) V. CANTANI, *Materia medica*, Art. Nicotina.

in quanto dicemmo sulla origine spinale del tremito paralitico, e quindi sulla necessità della distinzione in esame (1).

E qui chiudiamo intorno a questi fenomeni, bastandoci l'averne messo in chiaro le principali caratteristiche e differenze. Entriamo direttamente in materia.

La paralisi agitans per ora dobbiamo riguardarla come una *neurosi*; caratterizzata più specialmente da un tremito continuo, tipico, generalizzato; da rigidezza dei muscoli flessori del corpo, specie di quelli della testa, deformazione delle mani e dei piedi, sensazioni moleste al tronco, senso affannoso di calore. Descrivendo l'andamento della malattia, ci sarà dato di ritornare più volte su questi fenomeni, ed ampiamente esporli. Le cause più conosciute della paralisi sono le

(1) Con le spiegazioni genetiche del fenomeno tremito, che ho qui addotte, non pretendo di asserire che il fenomeno si origini sempre nello stesso modo, tutt'altro: credo invece che, come ogni altro sintoma nervoso, possa avere origini molto diverse. È soltanto relativamente alla malattia in questione, che reputo ci si debba strettamente attenere alla interpretazione, data, per le molte ragioni che ho di sopra ampiamente esposte. In altre forme morbose è necessario ricorrere ad altre spiegazioni, convalidate, se non altro, da fatti sperimentali; fra' quali meritano speciale menzione quegli di Volkman sulla produzione del tremito, mediante la elettrizzazione del midollo.

seguenti: fra quelle predisponenti non sembra che debba riporsi il sesso, la malattia, indifferentemente verificandosi in uomini ed in donne; ugualmente deve dirsi della eredità; non così dell'età e delle razze, la paralisi essendo malattia, in modo generale, del secondo periodo della vita, e, per quanto risulta da alcune statistiche, la razza anglo-sassone andandovi soggetta più che ogni altra. Da alcune osservazioni recenti sembrerebbe eziandio, che per questa, come per molte altre neurosi, l'abuso di alcoolici agisse come cagione predisponente. Cause occasionali ne sono principalmente, 1. le emozioni morali vive, 2. il freddo umido, 3. le ferite di alcuni grossi tronchi nervosi periferici; quest'ultima serie di cagioni fu dimostrata, per il primo, dal Charcot.

Il decorso della malattia si può dividere in tre periodi: di esordio, di stato e terminale, o d'esito. Diverso suol essere il principio, ora subitaneo, ora invece lento; raro è l'esordire subitaneo, pure qualche volta si è riscontrato; in codesti casi, sotto la influenza specialmente di un forte patema di animo, l'individuo è colpito o in un solo arto, ed in tutti dal tremito; questo dopo qualche giorno può accadere che diminuisca di molto od anche scomparisca, ma per solito dopo alcune alternative si stabilisce definitivamente. Molto frequente è invece l'esordire lento; quasi

sempre insidioso, perchè la malattia si presenta molto circoscritta, talora al pollice, qualche volta a una mano. Quando è circoscritta ad una sola mano, il tremito si manifesta con il seguente carattere: l'ammalato ravvicina alternativamente il pollice alle altre dita, riproducendo i movimenti di chi fila; quando, invece, è colpito un arto intero, ogni muscolo si vede agitato di continuo da tanti piccoli movimenti, di cui è risultato il tremore dell'arto stesso. A questa epoca però il tremito non costituisce per nulla un fenomeno imponente, un movimento qualsiasi basta a sospenderlo; sorto inavvertitamente, nel silenzio di ogni altro sintoma, si va generalizzando lentamente, e con una certa regola. Così se in principio fu colta una mano, la destra, per esempio, è il piede corrispondente che viene attaccato in seguito; rarissimamente si ha il tremito incrociato; non infrequentemente in quella vece si osserva la forma emiplegica, o la paraplegica; i muscoli della testa e del collo rimangono quasi sempre immuni.

Il Charcot ammette un'altra forma di esordio, com'egli dice, *progressivo*; in questa l'ammalato vien colto dapprima da dolori nevralgici o reumatoidi, poi dal tremito, che relativamente si estende con rapidità.

Così costituitasi la malattia, si entra nel periodo stazionario. Il tremito è digià generalizzato, quando si pronunzia un altro fenomeno quasi esclusivo della

malattia in esame, ed è la rigidezza dei muscoli flessori. Questa comincia quasi sempre dai flessori della testa, donde la flessione forzata della testa sul petto, caratteristica degli ammalati di *paralisi agitans*; non di rado però venne osservata primitivamente anche in altre parti del corpo. Se si esamina lo scritto del malato in questo periodo, e si confronta con quello del primo periodo della malattia, vi si nota un divario considerevolissimo; anche nel primo periodo, esaminato attentamente con una lente, vi si possono vedere parecchie ineguaglianze: ora però può notarsi a occhio nudo come ogni tratto sia costituito d'altretante piccolissime spezzate. La parola si altera, talvolta per impedito movimento della lingua, che si è fatta tremula, tal'altra invece perchè realmente esiste una lentezza di percezione singolarissima; e come lentezza nel percepire, così anche si riscontra nei malati di *paralisi agitans* molta lentezza ad agire; non che la forza muscolare sia affievolita, ma perchè gli atti di innervazione realmente lo siano.

Le articolazioni delle dita, in questo periodo, si deformano molto, ed in modo caratteristico; il pollice si avvicina all'indice riproducendo l'atto di chi tiene la penna, gli altri diti sono deviati tutti nel senso del bordo cubitale, offrendo nelle diverse loro articolazioni una serie di estensioni e di flessioni alternate.

Questa deformazione, che talora simula quella dell'artrite cronica deformante, sembra sia dovuta alla permanente rigidità di certi muscoli, ed unitamente ad essa si suole osservare una singolare attitudine degli arti superiori; i gomiti sono per il solito tenuti distosti leggermente dal tronco, gli avambracci piegati sui bracci, le mani cercano un appoggio sui fianchi. Secondo le osservazioni del Charcot, si può avere talora una sì fatta rigidità dei flessori negli arti inferiori, da simulare una paraplegia con contrattura; non fu mai riscontrato però alcun segno (come invece frequentemente avviene nella *sclerosi disseminata*) di epilessia spinale. In due donne, citate dal medesimo autore nelle sue lezioni, la rigidità dei flessori delle gambe dava luogo ad una deformazione del piede, da farlo rassomigliare al piede *varo equino*; a causa poi della flessione delle falangi, e della concomitante flessione delle falangine, i diti erano così ricurvi, da dar l'idea di un artiglio.

Talvolta gli ammalati tengono le labbra fortemente strette per modo che sembra scomparso il cerchione mucoso, e la fisionomia ne assume un carattere specialissimo; veramente degno di nota è tal'altra il modo di camminare. Alla lentezza dei movimenti di locomozione, di cui sopra, si aggiunge allora un altro fenomeno; nei primi momenti in cui si muove, l'in-

fermo stenta, e fa pochi passi; ma appena fatti, comincia a correre con un movimento rapidissimo, una corsa irresistibile, precipitosa, come se realmente, secondo una frase del Trousseau, corresse dietro al proprio centro di gravità. Codesto modo di locomozione lo si è voluto spiegare per lo spostamento del centro di gravità del corpo dovuto alla forzata flessione della testa. Ma, come ci sarà dato di vedere fra non molto, siffatta spiegazione può servire fino ad un certo punto; inquanto si dia qualche altra volta un modo di procedere inverso, il *rovesciamento* cioè, la retropulsione, che da taluni patologi si ritenne e si ritiene patognomico delle *malattie del cervelletto*.

Il tremito, per quanto continuo, pure in qualche momento si accresce, e ciò parossisticamente, dopo di che gli infermi cadono in uno stato di prostrazione indescrivibile, e sono tormentati da una penosa ed incalzante sensazione di sfinimento. Nè questa è la sola delle sensazioni subiettive moleste che gli crucciano; di tanto si avvanza la malattia, di tanto crescono queste e sono: un malessere, un senso di stanchezza, di confusione generale, di indolenzimento, che non li lascia mai riposare, al punto, che ogni momento si rivoltano nel letto, mutan lato, non hanno mai quiete; ed una *sensazione di calore* molestissima, che si accresce molto, dopo un parossismo di tremito, e termina

talora con un profuso sudore. Ma per quanto sia forte una tal sensazione, dessa è pur sempre interamente subiettiva: le ricerche minutissime del Charcot e del Bouchard ci assicurano che la *temperatura centrale* non subisce alcuna modificazione. A prima vista sembrerebbe che la molteplicità dei movimenti dovesse necessariamente dar luogo ad un aumento di *calore*, ma non è così; non son già le convulsioni *statiche* quelle che danno aumento di calore, bensì le *dinamiche* (1).

In tale stato gli ammalati raggiungono il periodo d'*esito*; in questo, ogni dì più decadono le forze dell'infermo, la paralisi della estremità inferiore va sempre aumentando, mentre nel tremite si nota una considerevole diminuzione e talora una vera cessazione; gl'infermi son condannati al riposo. Non è rara una vera atrofia con degenerazione granulo-grassosa dei muscoli, in ultimo sopravvengono delle escare, e nello infralimento generale la morte. Pure più di frequente gl'infermi non arrivano a questi estremi; una complicazione morbosa, una malattia intercorrente gli toglie di

(1) *Sur les variations de la température centrale, qui s'observe dans certaines affections convulsives, et sur la distinction qui doit être établie sur ce point entre les convulsions toniques et les croniques.* Mémoires de la Société de biologie, 1866.

vita prima che giunga quest'ultimo tristissimo tempo. Fra le complicità tiene, secondochè videro il Trousseau ed il Charcot, posto principalissimo la polmonite; morbo che l'ultimo dei due citati autori pone in forse se si abbia così di frequente per il facile scoprirsi degli ammalati, anche nel verno più crudo, in ragione del calore molestissimo che gli tormenta.

La paralisi agitans non offre nel suo andamento tali varietà, da poterne costituire delle *forme cliniche*, prendendo come punto di partenza uno o più fenomeni culminanti: una sola forma, benchè assai rara, merita di esser distinta. In codesta si notano tutti i fenomeni suddescritti, meno il tremore, che fa assolutamente difetto.

Le urine della *paralisi agitans*, per quanto risulta da recenti studii, offrono qualche cosa di speciale. Il Charcot, nella prima edizione del libro da noi tante volte citato, si faceva un quesito intorno alla uroscopia nella malattia in esame; egli si domandava se realmente le urine della paralisi agitante non avessero potuto offrire alterazioni analoghe a quelle, che inducono nella crisi delle urine il delirium tremens e la corea. In queste affezioni il sistema muscolare subisce disordini importanti, al pari che nella paralisi agitans, e nelle urine si riscontrano in relazione a questi disordini, secondo molti urologi, rimarchevoli

alterazioni, specialmente per parte dei solfati e della urea ⁽¹⁾.

Il Regnard ⁽²⁾ fu il primo a realizzare i desiderii del Charcot, analizzando le urine di due malati del Charcot stesso. I risultati furono i seguenti: in 14 analisi la media dell' *urea* fu rappresentata da 19 gr. 50, quella dell' *acido solforico* da 1 gr. 25; quindi se ne potè concludere, che l' *urea* rimaneva normale, ed i *solfati* invece che accresciuti si trovavano diminuiti.

Occorrevano però più minute indagini; e queste vennero recentissimamente istituite dallo Cheron ⁽³⁾. Le ricerche di quest'ultimo si riferiscono a otto malati di paralisi agitante, da lui studiati nel corso di 3 anni; più specialmente a due, rimasti per diversi mesi nel suo turno. I risultati analitici furono costantemente i seguenti: l' *urea* si mantenne alla cifra normale; i *cloruri* si mostrarono, in uno dei due malati suaccennati, un poco in aumento; ciò che secondo lo Cheron sarebbe indizio delle ottime condizioni del processo digestivo in codesto infermo: i *solfati* apparvero o normali, ovvero un poco al di sotto della cifra fisiologica; nei

(1) Secondo BENCE JONES, nell'una e nell'altra affezione, sono aumentati tutti e due i materiali succitati.

(2) V. nota, alla seconda edizione del Charcot, op. cit.

(3) CHERON, *De la modification importante que subit la constitution chimique de l'urine dans la paralysie agitante* (Phosphaturie). Progrès médical, pag. 903, 1877.

fosfati invece si riscontrò aumento considerevolissimo, una vera *fosfaturia*.

Come spiegare questi due stati opposti dei *solfati* e dei *fosfati*? A questo proposito lo Cheron fa notare, che per i *solfati*, ad esplicarne la normalità o la diminuzione, valgono quelle stesse ragioni che furono adotte dal Charcot a spiegare, nella paralisi agitante, la deficienza di sviluppo di calore. I solfati aumentano nelle affezioni acute febbrili, dove rapido è il processo distruttivo, disassimilativo; dove la riduzione si fa specialmente risentire sui materiali solfo-proteici, che si trovano in gran copia nell'organismo, e principalmente nei muscoli. Aumentano ancora, nei morbi convulsivi, come la corea, ove il disordine dei movimenti è grande, e quindi è di molto accelerato nel sistema muscolare il ricambio organico. Nella paralisi agitans non si ritrova nè la prima di queste due condizioni, nè la seconda, quindi un aumento di *solfati* non può aver luogo.

Relativamente ai *fosfati*, l'aumento, che è stato costantemente osservato nelle urine dei malati di paralisi agitans, è un argomento che conforta sempre più le nostre ipotesi sulla natura della malattia in questione. Fatta astrazione dall'aumento di *fosfati*, che può derivare da un vitto speciale, e da quello che si origina per malattia delle ossa, come, ad esempio, per

il *rachitismo*, lo accrescersi dei fosfati fu da un certo tempo riconosciuto, che quasi sempre si rilega alla accresciuta disintegrazione di quei grassi fosforati che s'incontrano copiosi nel sistema nervoso. Gli urologi hanno constatato il fatto più volte, e nelle malattie del cervello e del midollo ⁽¹⁾, sia traumatiche che patologiche; ed in quelle stesse singolari ed oscure *distrofie*, quale il diabete, che come ogni altro tessuto attaccano pure il *nervoso*. I recenti studii del Teissier ⁽²⁾ hanno dimostrato codesto fatto all'evidenza. Che si trovi quindi una vera fosfaturia nella paralisi agitante, non dee recar meraviglia, chè anzi è questo un validissimo fatto confermativo; tanto di più poi, se, come afferma lo stesso Cheron, è vero che questo fenomeno si inizia prima d'ogni altro; assai innanzi che il tremito, o gli altri sintomi si manifestino.

La durata della paralisi agitans può esser lunghissima, anche trent'anni: la prognosi, per quanto si adducano alcuni casi di guarigione, sempre riservata. Della diagnosi differenziale diremo dopo di avere esposto la sclerosi disseminata e le altre malattie che potrebbero con essa confondersi. Passiamo piuttosto ad

(1) V. HARLEY. *De l'urine et de ses alterations pathologiques*, Paris 1875, pag. 149.

PRIMAVERA. *Trattato di chimica clinica*.

(2) TEISSIER. *Du diabete phosphatique*.

esaminare quanto ci ha detto fino ad ora l'*anatomia patologica*.

Qui bisogna distinguere le ricerche eseguite quando tuttavia esisteva la confusione nelle diverse forme di malattie di Parkinson, e si riteneva tutt'uno paralisi agitans e sclerosi disseminata, da quelle eseguite di poi. Non è grande il numero delle autopsie che possiede la scienza in questo proposito, e la maggior parte di quelle che si conoscono furono fatte sotto l'influenza delle condizioni accennate di sopra. Di codeste non è dunque da far gran conto; in esse fu riscontrato e sclerosi disseminata e rammollimento, come vedemmo, da attribuirsi a malattia diversa della paralisi. Non vi sarebbero che due casi un po' dubbii: uno dell'Opolzer, l'altro del Parkinson; ma oltrechè in codesti casi (come fa giustamente osservare il Charcot) le alterazioni anatomiche siano descritte così poco esattamente, da non poterne tenere conto; forse essi appartenevano alla terza forma della malattia di Parkinson o mista, e quindi mentre anatomicamente erano caratterizzati dalle alterazioni proprie della sclerosi; sintomatologicamente ad un esame un po' superficiale potranno avere offerto solamente i caratteri della paralisi agitans. Le autopsie, invece, eseguite quando già si metteva in dubbio l'identità della paralisi agitans, e della sclerosi disseminata, possono per i

resultati loro dividersi in due categorie: nella prima si debbono mettere tutte quelle, che dettero risultati affatto negativi, nella seconda invece le autopsie raccolte dal Charcot, studiate ed esposte dal Jouffroy ⁽¹⁾, ed una comunicata dal Ball ⁽²⁾; nelle quali tutte il microscopio scoprì alterazioni relevantissime. Ecco i risultati nelle prime tre: obliterazione del canale centrale della midolla, dovuta ad elementi proliferati dallo strato epiteliale dello endoneuro; pigmentazione più o meno forte delle cellule della sostanza grigia, specie di quella della colonna di Clarke; produzione di una quantità variabile di corpuscoli *amiloidei*. Nel caso di Ball, il canale centrale era riempito da un *essudato coagulato*, non si notava nè pigmentazione cellulare, nè produzione di corpuscoli amiloidei. Gli studi per ora sono pochi, ma seguitando per questa strada, ci sembra di vedere che forse in seguito ci si potrà formare dei concetti più esatti sulla natura della paralisi agitante. Lo studio istologico delle alterazioni *centrali* del midollo recherà probabilmente molta luce sullo stato morboso di questa malattia.

Intorno alla patogenesi poco è da dire. Infatti le

(1) CHARCOT, op. cit., pag. 182. — JOUFFROY, Société de biologie, 1861.

(2) POINCARÉ, op. cit., tomo II, pag. 130.

teorie patogeniche, quelle che intendono a spiegare il meccanismo di genesi dei morbi, non possono derivare che o dallo studio delle alterazioni anatomiche che si riscontrano costantemente nei morbi stessi, o, ciò che è più logico, da quello dei sintomi. Infatti studiando con la scorta della fisiologia sperimentale la genesi dei sintomi, si viene implicitamente a mettere in chiaro quella del morbo; quindi innanzi tutto occorre conoscer bene tali sintomi, sullo studio dei quali si basa ogni induzione. Ciò che non può essere, per la malattia in questione, clinicamente confusa con altra, e quindi studiata nella parte semeiologica con vero rigore d'osservazione da soli pochi anni; e quanto alla parte anatomo-patologica, così poco conosciuta, da doverla tuttavia riporre fra le *neurosi*. Soltanto il fenomeno tremito ha dato luogo a studii, ed ancora a qualche interpretazione, come appunto doveva accadere per essere stato il primo, più conosciuto da lungo tempo, e riguardato eziandio come patognomonico; ed intorno a questo non possiamo aggiungere nulla a quanto in principio ne dicemmo. Relativamente agli altri fenomeni, contratture, deformazioni ec., a noi sembra che accennino tutti quanti (come pure quel primo) alla *sede spinale*; due specialmente meriterebbero particolare attenzione; e perciò, senza volere azzardare ipotesi, li segnaliamo all'attenzione degli studiosi. Questi

sarebbero la tendenza ora alla *retropulsione* ora al modo di incedere inverso; fenomeni che si possono sperimentalmente riprodurre, il primo con la lesione dei *fasci basilari*, l'altro con quella dei *cordoni rotondi*, presiedendo questi ai *movimenti progressivi*, quelli ai *regressivi*, come risulta dalle belle ricerche del Lussana⁽¹⁾, e non mancando i fatti clinici a comprovare l'esperienza. Sembrerebbe quindi che anche nella paralisi agitans dovesse ammettersi talora una compromissione di tali organi; noi però non facciamo che segnalare la corrispondenza dei fatti, nemici delle ipotesi che non hanno prove e riprove anatomiche e cliniche.

Quanto dicemmo relativamente alla prognosi ci dispensa dal trattenerci lungamente sulle ragioni della inefficacia dei mezzi curativi; infruttuosi sono riusciti la belladonna, gli stricnici, il cloruro d'oro, l'oppio, mentre invece taluni scrittori reclamano qualche buon successo da altri mezzi, come uno (Eliotson) dal sottocarbonato di ferro, e l'altro (il Brown Sequard) dal cloruro di bario. Ugualmente inefficaci che i primi mezzi citati, si riscontrarono la segale cornuta, l'ioscamina, la fava del Calabar, il nitrato d'argento, l'arseniato di potassa per iniezione ipodermica, il bromuro

(1) LUSSANA, loco citato. (Sperimentale, maggio 1877).

di canfora; non così l'elettricità: la scienza possiede alcuni felici risultati dovuti alle correnti costanti (1).

II.

L'altra forma morbosa, compresa sotto la denominazione di malattia di Parkinson, è la *sclerosi disseminata*, o a *placche*. Di questa abbiamo già detto esser caratteristico il *tremito intermittente*, contemporaneo al movimento volontario: ora però, avanti di spingerci oltre, è necessario, anzi tutto, definire chiaramente il significato da darsi alla voce *sclerosi*, poi vedere quali siano i caratteri anatomo-patologici, sia macroscopici che microscopici, della varietà in esame.

Che la *sclerosi* dei centri nervosi sia in gran parte rappresentata da una affezione del *nevroglia*, è cosa oramai concordata da tutti gli istologi; anche la natura della malattia può ugualmente asserirsi che sia riconosciuta identica da tutti; è soltanto nei particolari istologici, tanto genetici che evolutivi, che esiste tuttavia grandissima divergenza di opinione. Nè potrebbe essere a meno, considerato alla molta incertezza

(1) Due buoni risultati delle correnti costanti appartengono l'uno a Remak, l'altro a Russel Reynolds; altri spettano al professore Vizioli di Napoli.

che tuttora regna intorno alla natura del tessuto stesso che è *pabulum* alla malattia; ed alle diverse opinioni che come necessaria conseguenza di ciò dominano odieramente in questo proposito; delle quali, alcuna fra le più importanti, a render vie più manifesto lo stato della questione, reputo necessario di brevemente accennare.

Due diverse dottrine sulla natura del *nevroglio* (1) hanno diviso e dividono attualmente gli istologi; la prima, sostenuta soprattutto dal Koelliker (2) e dal Virchow, riguarda il nevroglio come una varietà di tessuto connettivo; la seconda, insegnata e difesa dal Robin, lo ritiene invece come un *tessuto tipo, sui generis*. Ecco la descrizione che ci danno del nevroglio gli istologi che seguono la prima di queste dottrine: tessuto reticolato da paragonarsi a quello degli organi linfa-

(1) Le prime ricerche sul tessuto interstiziale dei centri nervosi son dovute a Keuffel (*De medulla spinali. Dissert.*, Halla 1810); dopo di lui in ordine cronologico al Cruveilhier (V. art. Apoplexie *Dictionnaire de médecine et chirurgie pratique*, 1820, pag. 209); ma furono veramente i grandi studi della scuola di Dorpat, quegli che fecero riguardare il *nevroglio* dal punto di vista, dal quale in oggi si studia.

(2) KOELLIKER, *Éléments d'histologie*. VIRCHOW, *Die Krankheit Geschwülste*, 1854-65, t. 2. *Patologia cellulare*, pag. 213. FROMMAN, *Untersuchungen über die normale und pathologische anatomic des Rückenmarkes*. Jena 1864, CHARCOT, loco cit., pag. 196 e seguenti.

tici, costituito, 1.° da corpi cellulari senza rivestimento membranoso, nucleati, ora senza alcuna appendice, ora invece dotati di più prolungamenti protoplasmatici; 2.° da sottili setti o trabecole, nelle quali si immedesimano i prolungamenti protoplasmatici sopra descritti, che dividendosi, suddividendosi, e variamente intrecciandosi fra di loro, danno origine ad un complicato reticolo, nelle cui maglie son contenuti gli elementi nervosi; nei luoghi i più complicati del reticolo stesso, si trova, quasi punto di partenza delle infinite suddivisioni, uno dei corpi cellulari surricordati, che hanno ricevuto appunto per ciò il nome di *nodi*. La distribuzione di questo tessuto, che forma, per così dire, lo *scheletro* dei centri nervosi, è press'a poco identica nella sostanza bianca ed in quella grigia; in quest'ultima si riscontra soltanto più fitto e compatto, ed in taluni punti di essa si offrono assai numerosi i corpi cellulari a prolungamenti multipli, di forma più o meno esattamente stellata, che possono essere facilmente scambiati con le *cellule nervose*. Di per sè solo poi, questo tessuto costituisce attorno al midollo uno strato (*strato corticale*), che con la faccia esterna si trova in rapporto con la pia madre, con l'interna, sembra dia origine ai numerosi setti, che si interpongono agli elementi nervosi, con le modalità sopra descritte. Analoga disposizione assume intorno all'*ependima*, for-

mando anche costì una specie di *guaina* connettivale (*cordone dell'ependima, nucleo periependimario*); tappezza le due faccie del solco mediano posteriore (*septum posticum* di Goll); e si condensa attorno ai corni posteriori costituendo una sostanza semi-trasparente, che è stata detta *gelatinosa* di Rolando. Tali i risultati dello esame di fini sezioni, sia in senso orizzontale, sia in quello longitudinale, di varii punti dei centri nervosi, preventivamente indurati con l'*acido cromatico*.

Il Robin⁽¹⁾ invece ed i suoi seguaci credono che il *nevroglia* sia un tessuto *sui generis*, costituito da una sostanza amorfa, ialina, finamente granulosa, nella quale sono sospesi in gran numero quei corpicciattoli, che abbiamo descritti di sopra, e che, chiamati dal Virchow corpuscoli del *nevroglia*, vennero denominati dal Robin *mielociti*. Questa sostanza amorfa formerebbe delle vere guaine attorno gli elementi nervosi, più o meno vaste e variamente collegate fra loro; donde il carattere di spongioso all'insieme delle guaine (che cementerebbero e conterrebbero i tubi e le cellule) studiate in sezione trasversale. Le apparenze di reticolatura, di fibre, di trabecole, notate e descritte dagli altri

(1) CH. ROBIN, *Anatomie et physiologie cellulaires. Dictionnaire encyclopedique*, 1873. 2.^a serie, t. 1. Art. *lamineux*, pag. 284. *Programme du cours d'histologie*, 1864.

istologi, dovrebbero riguardarsi, secondo il Robin, come prodotte dalla azione degli agenti induranti, e soprattutto dall'acido cromico; il tessuto in esame sarebbe tutt'altro che analogo al connettivo, anzi dalla embriologia istessa si potrebbero desumere dei caratteri in contrario; e per di più, secondochè porterebbero le ricerche di Henle e di Meckel⁽¹⁾, avrebbe una reazione chimica opposta. Questo tessuto abbondantissimo nel feto, nel bambino, poco per volta diminuirebbe, fino ad assumere le proporzioni nelle quali si studia e si ritrova nell'adulto.

Codeste due diverse dottrine, benchè modificate da numerose ricerche ulteriori, che qui sarebbe fuor di luogo discutere, sono sempre rimaste senza una definitiva soluzione, per la quale una di esse venisse dichiarata erronea; ciò non ostante molti istologi hanno positivamente dimostrata inesatta una parte almeno di quella del Robin. È infatti importante di notare, come l'addebito dato dal Robin agli agenti induranti, ed in modo speciale all'acido cromico, non sia per niente giustificato; è vero che nelle preparazioni fresche si trova, fra gli elementi nervosi, della sostanza

(1) HENLE und MEKEL, *Ueber die sogenannte Bindesubstanz der Centralorgane des nervensystems*. (Henle und Pfeuffers: Zeitschrift. XXXIV, 1869). JACCOUD, *Traité de pathologie interne*. Art. *sclérose de l'encephale*.

amorfa; nulladimeno, sebbene non così evidenti come nei pezzi induriti, si possono pure riscontrare in queste i caratteri delle trabecole e del reticolo, e, secondo lo stesso Virchow, tale struttura si può riconoscere all'evidenza in alcune circostanze patologiche, in cui, senza essere profondamente alterate, si trovano soltanto esagerate le disposizioni normali (1).

Sennonchè a noi sembra che le recenti ricerche del Ranvier (2) e quelle di Mathias Duval, sugli elementi interstiziali del midollo (3), abbiano mutato indirizzo alla questione, rischiarandone grandemente alcune parti. Le ricerche del Ranvier si riferiscono principalmente al

(1) Molto importanti sono pure le ricerche di Golgi e Boll, a questo proposito. (V. GOLGI, *Contribuzione alla fina anatomia degli organi centrali nervosi* (Rivista Clinica, novembre 1871) e BOLL, *Die histologie und histogenese der nervosen centralorganen*. (Arch. für psychiatrie ec., 1873). Il Ranvier però, in un lavoro che avremo occasione di citare più giù, ha dimostrato, che probabilmente le *forme cellulari*, descritte dai due succitati autori, sono un prodotto, un effetto del modo di preparare.

(2) RANVIER, *Sur les éléments conjonctifs de la moelle épinière*. (Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, décemb. 1873). Le preparazioni erano ottenute dal Ranvier iniettando nei fasci della midolla una soluzione osmica a 1 per 300. Dopo circa due ore, egli prendeva i frammenti imbevuti dalla soluzione, e li colorava col pierocarminato di ammoniaca.

(3) DUVAL, *Recherches sur le sinus rhomboidal des oiseaux, et sur le neuroglie perpendiminaire* (Journal de physiol. et d'anat. de Ch. Robin, 1877, janvier).

tessuto interstiziale della sostanza bianca, e furono ottenute a mezzo delle iniezioni interstiziali; secondo lui, il nevroglio della sostanza bianca non è che tessuto connettivo laminoso. Infatti, riportando le sue stesse espressioni, « il nevroglio appare costituito di piccolissimi fasci connettivali che non si anastomizzano fra loro, ma in alcuni punti si incrociano in numero di 4, 5, 6, 7, 8 ed anche più; a livello di questo incrociamiento vi ha spesso un nucleo, o rotondo od ovale, munito di piccoli nucleoli, appiattito e circondato di una zona granulosa ». Questa esigua zona granulosa è una lamina di protoplasma, che col nucleo costituisce una piccola cellula piatta di connettivo multipolare, la quale, considerando come i fascetti connettivali proseguono al disopra e al disotto di essa, fa giustamente notare il Ranvier, che può essere stata equivocata, assai facilmente, con una cellula multipolare, ramosa.

Il nevroglio della sostanza grigia, invece, sarebbe di natura diversa. Già il Luys⁽¹⁾, parlando della sostanza gelatinosa di Rolando, ed accostandosi alle opinioni del Robin, avea dichiarato fino dal 1865 che codesta sostanza non era di natura connettivale, ma che piuttosto doveva ritenersi di natura nervosa; oggidì poi sembrerebbe che davvero, se non tessuto nervoso, il nevroglio della sostanza grigia avesse per lo meno con questo un'origine embriologica comune, e che quindi

molto si discostasse da quello della sostanza bianca. Le ramificazioni, che ad alcuni autori alemanni hanno suggerito l'idea di reticolo, analogo, benchè più fitto, a quello del nevroglio dei cordoni, parrebbe che invece fossero appartenenze delle cellule nervose, mentre il tessuto interstiziale sarebbe residuo a *mielociti*, contenuti in una certa quantità di sostanza amorfa. In certe regioni poi della sostanza grigia, ove non esistono cellule nervose, ma soltanto nevroglio, ed ove tuttavia si nota l'apparenza di reticolatura, cioè, secondo il Duval, si deve attribuire al soprapporsi di elementi cellulari vescicolosi (probabilmente mielociti sviluppati), dei quali le sottili pareti sovrapponendosi e tagliandosi in diverse direzioni, darebbero luogo a quella apparenza, in intersecazione, di rete. Gli studii embriologici favorirebbero questo modo di vedere: infatti l'asse grigio è primitivamente composto di cellule, risultanti da un nucleo, e da una massa protoplasmatica, talora ridotta ad un semplice strato perinucleare. Codeste cellule sono l'un l'altra addossate, senza neanche traccia di sostanza intermediaria; e a misura che l'organo si sviluppa, alcune divengono vere cellule nervose, altre rimangono allo stato di mielociti

Come è facile a comprendersi, per quanto questi ul-

(1) LUYB. *Recherches sur le système nerveux cérébro-spinal.*

timi studii portino molta luce sulla natura del tessuto interstiziale dei centri nervosi, neppur essi definiscono nettamente la questione: alcune obiezioni potrebbero muoversi anco a questi; ed altri risultati istologici, ottenuti per vie differenti, esser adottati come argomenti contrari. A noi basti lo aver dato questo rapido cenno sulle più vive divergenze istologiche intorno alla natura di questo tessuto, per intendere, quanto veramente le opinioni degli istologi possano essere diverse, in alcuni particolari di genesi e di sviluppo della sclerosi.

Naturalmente i seguaci della dottrina del Virchow e del Koelliker hanno adottato una patogenesi della sclerosi assai diversa da quella che è preferita dai seguaci del Robin; pei primi la sclerosi è il risultato di una flogosi interstiziale (iperplasia cellulare, con neoproduzioni fibrose), da riguardarsi dal medesimo punto di vista che la cirrosi polmonare, o quella epatica; gli altri invece la considerano come una vera *neoplasia eterotipica*. Anche in questo proposito però ricerche più recenti hanno recato maggior luce; gli studii del Debove (1) intorno alla istologia della sclerosi a placche hanno fatto conoscere, che le parti sclerotizzate son formate da fibrille, e da cellule piatte, in tutto e per

(1) DEBOVE. *Archives de physiologie*, CHARCOT, loco cit., pag. 220.

tutto simili a quelle connettivali. Tali ricerche consonando pienamente con gli studii succitati del Ranvier intorno al nevroglio della sostanza bianca, darebbero in parte ragione ai seguaci del Virchow e del Koelliker, ma ciò non ostante neppur con queste può asserirsi risolta la questione; perchè, anche ammettendo indiscutibili i risultati suddetti; relativamente alla genesi della sclerosi nella sostanza grigia, potrebbero sollevarsi gli stessi identici dubbii che dividono gli istologi su quella della sclerosi in generale.

In fin dei conti, però, se nei particolari variano le opinioni degli isto-patologi, i dati fondamentali rimangono gli stessi per tutti. La sclerosi non è che una fase, l'ultima, della vita del connettivo perfetto. Codesto tessuto, preesista o no nei centri come tessuto interstiziale; vi si trovi invece come connettivo reticolato, e si trasformi di poi in fibroso (o per diretta trasformazione delle cellule in fibre, come una volta si credeva, o per semplice iperplasia cellulare e consecutiva neoproduzione fibrosa dalla sostanza intermediaria); o piuttosto derivi da una vera neoplasia, di sana pianta; in un modo o nell'altro i due termini estremi del processo anatomico della sclerosi, la *flogosi lenta*, cioè, come cagione prossima, e la *retrazione* del tessuto fibroso, che è andato a prendere il posto degli elementi nervosi, sono ugualmente concordati da tutti. Il termine

medio, la fase di mezzo, il vero periodo evolutivo della flogosi interstiziale, ben s'intende, è quello sempre discusso. Anche qui però si trovano alcuni punti ammessi uniformemente; per esempio, un primo periodo iperplasico del nevroglio, sia di un elemento, sia d'un altro, lo hanno osservato tutti gli istologi, come pure la comparsa (per alcuni semplicemente ipertrofia) degli elementi fibrosi: di guisa che anche in questo luogo più contrastato, il campo delle indagini viene, ogni dì, ad essere più circoscritto.

Per la cognizione della malattia, infine, certi minuti elementi non sono indispensabili, di modo che limitandoci a riassumere quanto di più certo ed importante si conosce del processo istogenico della sclerosi, si può veramente asserire che si compia in tre distinte fasi. Nella prima il tessuto interstiziale dei centri si ipertrofizza; volga questa ipertrofia su di un elemento o di un altro, le osservazioni di molti istologi ne accertano che si tratta di una ipertrofia numerica; onde avviene che le maglie in cui stanno accolti gli elementi nervosi si restringono, questi sono compressi e subiscono, in ragione della compressione, delle metamorfosi regressive. Nella seconda fase, dei fasci di tessuto fibroso (risultino dalla iperplasia di tessuto preesistente, o siano neofornati) vanno ad occupare gli spazii ove son contenuti gli elementi nervosi, che comprimendo finiscono

di atrofizzare; per ultimo questo tessuto fibroso, distrutti, atrofizzati gli elementi nervosi, subisce lo svolgimento che gli è proprio, si retrae, si indurisce, dà veramente luogo alla *sclerosi*. Questa assume a seconda dell'organo, forse anche del diverso punto di partenza, estensione e configurazione differente; ma tanto le apparenze macroscopiche quanto la evoluzione istogenica sono sempre le stesse.

Nella varietà che ci occupa, l'atrofia con sostituzioni fibrose si fa inegualmente in punti staccati dei centri, donde il nome di sclerosi a chiazze, insulare, disseminata. Le chiazze possono occupare esclusivamente il cervello, od il midollo spinale, oppure possono ad un tempo trovarsi diffuse in questo ed in quello; di qui tre forme di sclerosi disseminata, cerebrale, spinale e cerebro-spinale, che è veramente la più solita. L'aspetto delle chiazze è identico dappertutto; se si esamina una parte affetta da chiazze sclerotiche, la parte malata si distingue benissimo dalla sana per il colorito grigiastro chiaro-trasparente, diverso manifestamente da quello della stessa sostanza grigia, per una certa raggrinzatura, non che per l'aumentata resistenza.

Nel cervello ⁽¹⁾ le chiazze sclerotiche occupano ta-

(1) A sempre più dimostrare con i fatti quanto possano esser varie le localizzazioni della sclerosi a placche, reco qui il prospetto

lora la regione corticale, si trovano più frequentemente nel centro ovale; pareti dei ventricoli, *septum lucidum*, corpo calloso; talora nel talamo ottico e nel corpo

di 32 osservazioni analizzate dal Jaccoud. STORRI, *Emisferi, corpi mammillari*. DUMVILLE, *Protuberanza, midollo allungato, corpi olivari*. POLL, *Emisferi, centro ovale*. CRUVEILHIER, *Faccia anteriore del midollo allungato, protuberanza, peduncoli cerebrali, corpo calloso, pareti dei ventricoli laterali, origine dei pneumogastrici, glosso faringei, ipoglossi*. DUPLAY, *Emisferi soprattutto in vicinanza dei ventricoli, talamo ottico, corpo striato*. VAN CAMP, *Protuberanza*. HIRSCH, *Emisferi, pareti dei ventricoli, protuberanza, midollo*. OBERTIMPFLE, *Emisferi*. BARTHEZ e RILLET, *Emisferi, soprattutto una circonvoluzione*. COHN, *Emisferi* (due osservazioni). GOLDSCHIMDT e COHN, *Cervelletto, ependima, ponte del Varolio, midollo*. GUNSBURG, *Emisferi, sostanza grigia delle circonvoluzioni*. VALENTINER-FRERICHS, 1.^o *Peduncoli cerebrali all'emergenza dalla protuberanza, midollo allungato*. 2.^o *Indurazione generale delle pareti ventricolari, protuberanza, midollo*. RINDFLEISCH, *Volta a tre pilastri, corpo calloso, centro del Vieussens, cordoni anteriori del midollo*. LEYDEN, *Emisferi, centro ovale, albero della vita; protuberanza, cordoni anteriori e laterali del midollo*. ZENKER, *Massa bianca dei due emisferi, ependima, corno di Ammone, corpo striato, volta, toenia, peduncoli del cornarium, commissura molle; ependima dell'acquedotto di Silvio, ponte del Varolio, peduncoli cerebellari superiori, ependima del 1.^o ventricolo, midollo*. MEYNERT, *Cervelletto, protuberanza*. ORDENSTEIN e CHARCOT, 1.^o *Pareti ventricolari, ponte, piramidi anteriori, cordoni antero-laterali*, 2.^o *protuberanza e bulbo*. LEO, *Protuberanza, corpo calloso, periferia dei due ventricoli laterali, lobo posteriore, peduncolo cerebrale diritto, i due nervi ottici fino al chiasma; sostanza bianca della midolla, e midollo allungato*. ECHEVERRIA, *Circonvoluzioni marginali, superiori ed inferiori,*

striato. Il numero è variabilissimo da una a due, a duecento (caso di Hasse). Qualche volta fu riscontrata nell'encefalo una forma di sclerosi disseminata, che non

margini della scissura di Silvio; degenerazione amiloide disseminata nei cordoni anteriori e laterali; proliferazione connettivale nei gangli spinali e nel cordone cervicale del simpatico. BARWINKEL, *Sostanza midollare del cervello, corpo striato sinistro, cervelletto, peduncoli cerebrali e cerebellari, corpi restiformi, sostanza grigia e bianca della midolla.* SCHÜLE, *Sostanza corticale e midollare degli emisferi, corpo calloso, volta, talamo ottico, corpo striato, protuberanza, peduncoli cerebrali, cervelletto, midollo allungato, cordoni anteriori, laterali, un poco i posteriori.* LEUBE, *Venti focolai a sinistra, quaranta a diritta nella sostanza midollare degli emisferi. Protuberanza, midollo allungato, nervi ottici, numerosi focolai nella sostanza grigia del midollo. Corpo striato diritto, talamo ottico sinistro, midollo allungato, tutte le regioni del midollo.* ZENKER, *Indurazione considerevole di uno degli emisferi, numerosi focolai più recenti.* HIRSCH, *Centro ovale, di ambedue i lati, corno d' Ammone sinistro, corpo calloso, corpo opto-striato diritto, protuberanza, bulbo, peduncolo cerebellare diritto, nervo ottico sinistro, i due oculo-motori comuni, gli oculo-motori esterni, radice del trigemino diritto, cordone posteriore e laterale, regione cervicale. Sostanza bianca dei due emisferi, talamo ottico sinistro, emisfero cerebellare sinistro, protuberanza, bulbo, corpo mammillare sinistro, quasi tutto il midollo.* LIQUVILLE, *Tutt' e due le sostanze nei due emisferi, corpi opto-striati, cervelletto, peduncoli cerebellari, corpi mammillari, protuberanza, tutta la oliva diritta; nervi olfattivi, ottici, oculo-motori, trigemino sinistro, faciale sinistro, nervi spinali.* JOFFROY, *Sostanza bianca emisferica, corpo striato, cervelletto, protuberanza, midollo allungato, oliva diritta; focolai numerosi nel midollo punti sclerotizzati in due radici anteriori di nervi dorsali.*

si riconosce alla vista, perchè il colorito ne è quasi identico a quello della sostanza nervosa (osservazione di Valentiner, Frerichs). Nel cervelletto le chiazze occupano a preferenza il corpo romboidale: si riscontrano facilmente chiazze, nel bulbo e nella protuberanza, tanto internamente che esternamente. Nella protuberanza è a preferenza affetta la faccia antero-inferiore; nel bulbo isolatamente, o simultaneamente, le olive, le piramidi, i corpi restiformi ed i nuclei dei nervi bulbari. Anche i peduncoli cerebrali ed i tubercoli mammillari possono offrire delle chiazze.

Nel midollo le chiazze talora si vedono anche attraverso alla pia madre, in ragione del colorito grigio roseo manifestissimo; esse possono occupare, a differenti altezze, tutte e tre le specie di cordoni, od anche la sostanza grigia, nella quale possono esordire primitivamente, oppure secondariamente invaderle. I nervi non vanno esenti dalla sclerosi; le radici rachidiane fu talora osservato essere affette da chiazze sclerotiche; degli encefalici quelli che più vi vanno soggetti sono: il *trigamino*, l'*ottico* e l'*olfattivo*.

Prima di esporre i risultati dello esame microscopico, è necessario soffermarci un istante su di un quesito che molti istologi si son fatti: quale è la ragione anatomica della distribuzione suaccennata, delle placche sclerotiche? In altre varietà di sclerosi, per

esempio nella sclerosi anulare ed in alcune sclerosi secondarie, esiste una ragione del modo di distribuirsi e di estendersi della malattia; ma relativamente alla varietà che ci occupa, non si possiede per ora di ciò una spiegazione soddisfacente. Secondo il Rindfleisch ⁽¹⁾, la distribuzione irregolare delle placche terrebbe a questo, che veramente il punto di partenza di ogni focolaio sclerotico sarebbe un vaso, nella avventizia del quale insorgendo primitivamente la flogosi, s'irradierrebbe di là nel nevroglio. L'esame ⁽²⁾ microscopico, egli dice, mostra che questi piccoli tronchi vascolari (i quali si riscontrano ognora, secondo lui, nel centro delle chiazze) e le loro ramificazioni più fini si trovano in uno stato che in qualsiasi altro luogo sarebbe qualificato di infiammazione cronica. E dopo aver descritto codeste alterazioni vascolari, soggiunge: « queste alterazioni costituiscono il primo elemento del processo anatomico ».

In primo luogo, anche ammesso che veramente l'elemento iniziale stasse nelle alterazioni vasali, il quesito non sarebbe risoluto; soltanto la difficoltà un pochino dissimulata; perchè si potrebbe ugualmente dimandare: in che modo i vasi sono affetti con tanta

(1) *Histologie pathologique*. Paris, 1873.

(2) *Loco cit.* pag. 686.

irregolarità? In secondo luogo poi la prevalenza delle alterazioni nelle pareti dei vasi non è dimostrata, e, secondo le espressioni del Charcot stesso, si deve ritenere da molte osservazioni, che alterazioni dei vasi e del nevroglio siano contemporanee, e non l'una secondaria all'altra; nè che probabilmente s'influenzino a reciproco. La ipotesi, quindi, del Rindfleisch, per quanto ingegnosa, non rischiara, nè spiega, per nulla, la irregolare distribuzione delle placche sclerotiche.

Passando ora all'esame istologico di queste, si può in ognuna di esse, come giustamente fa avvertire il Charcot, distinguere tre zone, le quali corrispondono ai tre diversi periodi surricordati della affezione sclerotica in genere. Allo intendimento di studiare in ogni particolarità le varie alterazioni nei diversi elementi, occorre non solo adoprare sezioni ottenute da pezzi induriti, ma anche preparazioni fresche, nelle quali è dato di notare alcuni particolari, che sfuggono nelle prime, in ragione della azione degli agenti induranti. Il Debove, come abbiamo già incidentemente notato, ottenne, a mezzo delle iniezioni interstiziali osmiche, risultati anco più decisivi.

Nelle sezioni colorate con tintura ammoniacale di carminio le tre zone sopraccennate si possono studiare benissimo. Già, mentre ad occhio nudo fra la parte ammalata e la sana esiste una nettissima linea di demar-

cazione, all'esame microscopico è tutt'altro. L'alterazione si prolunga nel tessuto apparentemente integro; in questo si notano dei focolai staccati, che poi, conglomerandosi, vengono a costituire la prima zona, nella quale, stando ai risultati del Charcot, si veggono le trabecole ingrossate, le maglie del *reticulum* ristrette, la proliferazione dei nodi evidentissima: i tubi nervosi, che hanno già subito un certo grado di compressione, si scorgono un po' assottigliati, sembrano più distinti l'uno dall'altro; nella sostanza grigia le cellule si mostrano anch'esse raggrinzite, rimpiccolite. Gli studii del Debove avendo dimostrato che nelle stesse chiazze il reticolo non è formato da fibrille, e le cellule non sono rappresentate che da cellule piatte di connettivo, hanno modificato un poco questa prima parte delle ricerche del Charcot.

Dopo la zona surricordata ve ne ha un'altra, che giustamente il precitato autore chiama zona di transizione: in questa si veggono i setti, le trabecole rese più sottili, ed in alcuni punti quasi trasparenti; vi si notano veri fasci di numerose fibrille, manifestissimi in sezione longitudinale, perchè seguono l'andamento dei tubi nervosi; in sezione trasversale rappresentati da un coacervato di fini punti. I tubi nervosi e le cellule sono più che mai rimpiccoliti; nei tubi la mielina è quasi del tutto scomparsa; in alcuni restando a nudo

il *cilinder axis*, che assume proporzioni molto più grandi che nelle condizioni fisiologiche.

Nella terza zona finalmente, i fasci fibrosi occupano i vacui nei quali già esistevano tubi e cellule nervose, frammischiandosi ai *cilinder axis*, che pur tuttavia resistono, a differenza di quanto si nota in altre forme di sclerosi. I *cilinder axis* si possono facilmente distinguere dalle fibrille, e per la resistenza maggiore alla colorazione, e per la mancanza di ramificazioni. Questa terza zona, che costituisce il punto centrale della placca, si colora assai meno delle altre due. I vasi circostanti al punto sclerotizzato subiscono in grado diverso, anch'essi a seconda della loro distanza dal centro, quelle alterazioni delle loro pareti che di sopra accennammo.

E fin qui risultati di preparazioni indurite; in queste però, se si possono seguire passo passo *alterazioni*, le *metamorfosi* del nevroglio e quelle delle pareti dei vasi, non è dato ugualmente di tener dietro ai diversi gradi di degenerazione, che si verificano negli elementi nervosi per dato e fatto della compressione che essi subiscono fino a raggiungere l'atrofia. È soltanto sul preparato fresco che i primi effetti della compressione, *degenerazione grassa* degli elementi nervosi, si può studiare: gli agenti induranti, soprattutto l'acido cromatico, fanno scomparire codesti effetti per le

azioni chimiche che vi determinano. Ecco infatti i risultati delle ricerche su preparazioni fresche, incominciate dal Rokitansky nel 1858, e continuate, fra gli altri, dal Valentiner, dal Rindfleisch, dal Poumeau e con tanta minutezza dallo stesso Charcot. — Nelle preparazioni fresche, sia in sezione trasversale che longitudinale, si veggono nella sostanza bianca degli accumuli, dei conglomerati di gocce, di molecole grassose, uniti ad altri corpi che possono pure esistere isolati, od uniti, di un certo volume, a bordi smussi, non molto rifrangenti, di forma irregolarissima, a doppio contorno, che ora occupano i vacuoli, le maglie un tempo occupate dai tubi, qualche altra volta si estendono irregolarmente in vari punti della preparazione. Che codesti ammassi siano in parte costituiti di vere granulazioni proteiche e da gocce grassose, sembra oggidì messo fuor di dubbio; reazioni chimiche, caratteri microscopici, analogie, tutto concorre in questa opinione; sarebbero il risultato della degenerazione della mielina analogamente a quanto si osserva nelle sezioni sperimentali di nervi (1). In queste le granulazioni proteiche risultano accumulate attorno al *cylinder axis*, quà invece tendono a conglomerarsi in ammassi; dispo-

(1) CHARCOT, loco cit. pag. 211 e seguenti. VULPIAN, *Leçon de physiologie*.

sizione, o meglio tendenza, che ci resta facilmente spiegata, quando si pensi che nei centri nervosi i tubi, per quanto risulta da recenti indagini, sono mancanti della guaina di Schwan ⁽¹⁾. Anche nella sostanza grigia si trova, nelle cellule, spiccatissima la degenerazione grassosa, che può a prima vista riconoscersi per il colore speciale che assume.

Nè qui si sono arrestati gli istologi; nell'ultima fase della sclerosi, nell'atrofia, ogni residuo di granulazione proteica o grassosa è scomparso, i soli cilindri dell'asse nella sostanza bianca rimangono superstiti, ad attestare dalla esistenza un tempo di elementi, ora quasi del tutto distrutti; che cosa è avvenuto delle granulazioni descritte poco avanti? L'esame delle preparazioni fresche ha dimostrato che vengono riprese dai vasi. Nei preparati freschi, infatti, i vasi ci si presentano, nelle chiazze sclerotiche e nei dintorni di esse, come nelle piccole striscie di un colorito *bianco latteo*; e nella guaina linfatica son contenute in gran numero le gocciollette grassose, che danno loro questo aspetto speciale, e che per questa via vengono riassorbite.

Con questi ultimi dettagli ottenuti sui preparati

(1) H. FREY, *Traité d'histologie et d'histochimie*. Paris, 1871, pag. 371.

freschi, si completano per modo quegli che derivano dall'esame dei pezzi induriti, che veramente si può asserire, in oggi esserci in gran parte svelato il processo evolutivo della sclerosi, specie di quella a chiazze; e, come è facile a travedersi, derivano da questo esame dati differenziali di molta importanza con le altre varietà di sclerosi.

III.

L'etiologia della sclerosi disseminata ha poco o niente di speciale; fino ad ora almeno rientra in quella comune a molte malattie nervose. Fra le cagioni predisponenti sembra che si debba riporre il sesso; nelle non molte osservazioni raccolte essendo infatti dimostrato che prevale nelle donne. Anche dell'età deve tenersi conto; è più malattia dei giovani che degli adulti: al di là dei trenta anni è rarissima. L'eredità, stando ad una osservazione del Duchenne de Boulogne, parrebbe che esercitasse una certa influenza sulla genesi della malattia: come indubbiamente ve la esercitano alcuni morbi acuti, fra gli altri la *febbre tifoidea*, il *vaiolo* ecc. Non raramente, si riscontrò negli antecedenti l'isteria o qualche nevralgia, p. es. la emicrania; come altresì fu constatato, che quasi sempre

gli ammalati si trovavano in cattivissime condizioni organiche generali, per nutrizione insufficiente e prava; od in ragione di altre pessime condizioni igieniche in cui vivevano (mancante aereazione, abitazioni umide ec.), o per la prolungata influenza di patemi depressivi. Fra le cagioni occasionali tengono primo luogo le cause morali, le disgrazie, la falsa posizione sociale: si è creduto che inoltre debbano riguardarsi come tali anche l'azione del freddo umido, i colpi e le cadute.

Ciascuna forma di sclerosi disseminata ha i suoi fenomeni speciali. Anzi, in questo proposito, è da osservare, che in rapporto alla svariatissima localizzazione delle chiazze, dalle regioni le più tolleranti alle meno, nei centri nervosi, la sclerosi può giustamente definirsi, rispetto ai fenomeni, affezione proteiforme. Ma in quella cerebro-spinale trovandosi riuniti, in gran parte, tutti i fenomeni i più caratteristici della sclerosi spinale e di quella cerebrale, torna meglio descrivere questa per la prima, ed accennare dipoi, separatamente, alle poche varianti, che per solito sono esclusivamente proprie delle due forme isolate.

Nella sclerosi cerebro-spinale come nella paralisi agitans, secondo il succitato Charcot, debbono distinguersi tre periodi diversi: siccome però alcuni fenomeni sono comuni a tutti e tre questi periodi, ed altri, dopo averne caratterizzato uno, si continuano in quello con-

secutivo, così è necessario anzi tutto di prendere in esame, ed analizzare separatamente, i vari sintomi della malattia, disponendoli secondo il grado loro di importanza; quindi, di accennare ai gruppi sintomatici, dai quali rimangono costituiti i periodi.

Il tremito deve segnalarsi per il primo fra i sintomi della sclerosi: e certamente ne è il più caratteristico, per quanto sia piuttosto tardivo a comparire. Questo fenomeno non si manifesta che all'occasione del movimento volontario; qualche volta esordisce in precedenza, più spesso contemporaneamente; cessa col cessare del movimento; è un tremito a oscillazioni più ampie, meno fitte, meno uguali di quello della *paralisi agitans*: è più irregolare, ha qualche cosa di coreico⁽¹⁾; con questa differenza, che mentre nella corea vi è una vera *folia muscolare*, le contrazioni perdono talmente la loro coordinazione che bene spesso la direzione del movimento è affatto perversa; nella sclerosi disseminata, invece, le contrazioni sono soltanto frazionate, la coordinazione è integra, di guisa che il movimento volontario raggiunge il suo scopo, rimanendone inalterata la direzione. Oltre a ciò nella corea i movimenti disordinati si veggono o meglio si suscitano anche nello

(1) Infatti qualche volta la sclerosi disseminata fu designata col nome di *paralisi coeriforme, corea ritmica*.

stato di riposo il più perfetto, mentre nella sclerosi, come vedemmo, il tremito si suscita soltanto contemporaneo al movimento.

Il tremito può mancare in movimenti piccoli, ristretti; si manifesta al suo maximum in quelli di una certa estensione; invade da prima gli arti inferiori, poi i superiori, la testa ed il collo, contrariamente a quanto si osserva nella paralisi agitans, ove, come vedemmo, queste ultime parti rimangono sempre illese. Come fatto eccezionale, ma che pure si è riscontrato, è da notare la mancanza del tremito nella forma di sclerosi in questione; in alcuni casi il fatto potè fino ad un certo punto spiegarsi, la mancanza di questo sintoma forse non essendo stata che apparente, per la precoce comparsa dei fenomeni di paresi e di contrattura; in altri rimase veramente inesplicabile. Il tremito diminuisce, di quanto progredisce la debolezza muscolare; nell'ultimo periodo della malattia è il più spesso scomparso.

Inversamente a quello che si nota per il tremito, un altro fenomeno di molta importanza, la *paresi degli arti inferiori*, si presenta dei primi. Dappprincipio gli ammalati possono muoversi, camminare benissimo, soltanto vengono presi da stanchezza facilmente; poi poco per volta si manifesta una debolezza muscolare assai rilevante, limitata ad un solo arto, che rende il

passo incerto, vacillante. Al malato sembra che il piede dell'arto affetto sia divenuto pesante; le articolazioni, specialmente quella del ginocchio, si piegano con grande frequenza e facilità, la locomozione diviene penosa e difficile. Dopo non molto, si compromette ugualmente anche l'arto opposto, le contrazioni muscolari divengono così deboli, che l'ammalato se tenta qualche passo appoggiato agli astanti, lo fa trascinando gli arti, non sollevando mai la pianta del piede, ma in quella vece lentamente strisciandola per terra; gl'infermi, di questa guisa, son condannati all'immobilità, all'inerzia. La paresi non va mai accompagnata, a differenza di altre malattie d'origine spinale, da paralisi degli sfinteri, sia del retto che della vescica; non trapassa mai in vera paralisi; chè anzi il Charcot fa osservare come in questo fenomeno si possono avere delle remissioni, più volte ripetute, ed alternate, con delle esacerbazioni, finchè, ad una certa epoca della malattia, non venga sostituito da fenomeni d'indole molto diversa. Sono questi, *contratture* degli arti inferiori, che si estendono talvolta ai superiori, e che si accompagnano ai fenomeni della così detta *epilessia spinale*.

Il Brown Sequard dimostrò, alcuni anni or sono, che consecutivamente alle artificiali lesioni del midollo negli animali, passati alcuni giorni dall'atto operatorio, sotto l'influenza di lievi irritazioni cutanee e talora

anche con ogni apparenza di spontaneità, si manifestavano degli accessi di convulsioni negli arti, che ripetevano l'andamento ed i caratteri nosologici di quelle epilettiche. In seguito il precitato autore poté dimostrare, che realmente codesta *epilessia* d'origine spinale si verificava anche nell'uomo, e gliene offerse modo, principalmente, alcuni casi di ferite del midollo. A codeste osservazioni ne hanno tenute dietro molte altre, e del Brown Sequard stesso e d'altri scrittori (Olivier d'Angers, Abercrombie, Romberg, Hutin, Rayer, Geddings, Poincarè), per le quali è rimasto dimostrato, che la epilessia spinale è propria non solo delle affezioni traumatiche del midollo, ma bensì anche di molte organopatie midollari; risultando dalle autopsie, come frequentemente sia collegata a malattia della metà posteriore del midollo. Anzi, sembra che tenga rapporto con una iperemia della sostanza grigia dei corni posteriori, donde aumento della facoltà riflesso-motoria del midollo stesso. Ora fra le affezioni organiche midollari, che presentano questa epilessia spinale, vi è anche la sclerosi a placche, con la diversità, che in essa prevale la forma *tonica*, laddove quella denominata dal Charcot *saltatoria* prevale in altre forme sclerotiche, come p. es. in quella *posteriore, uniforme*.

Nella sclerosi disseminata i fenomeni di contrattura degli arti e di epilessia spinale si consociano, e

tengono il decorso che segue: le prime a manifestarsi sono delle forti contratture toniche intermittenti negli arti inferiori, talora dolorose; la durata di queste è varia molto; qualche volta possono persistere fino un giorno intiero. Nell'accesso gli arti si ravvicinano, la gamba è estesa sulla coscia, questa sul bacino; è soltanto in seguito che la estensione prevale sulla flessione della coscia. Basta imprimere un movimento brusco, p. es. cercare di estendere il piede sulla gamba, perchè insorga un tremito leggerissimo, quasi fibrillare, in tutti i muscoli dell'arto; tremito che raramente riman limitato all'arto in cui è insorto, più di frequente si estende a quello opposto. Il Charcot e il Brown Sequard hanno provato che il tremito e la rigidità si possono far cessare con la rapida flessione del dito grosso d'un piede, mentre la faradizzazione, il solletico alla pianta, le punture, la locomozione, le impressioni fredde, determinano nuovamente questi due fatti. Gli intervalli di quiete fra un accesso e l'altro in breve tempo diminuiscono, poi scompaiono del tutto: di modo che l'ammalato rimane in ultimo con gli arti, di continuo, invincibilmente rigidi.

Fin qui i fenomeni di moto; quanto a quegli di senso poco è da dire; non si hanno infatti, nella sclerosi a placche, i dolori folgoranti, la sensazione a cintura dolorosa, le irradiazioni caratteristiche della sclerosi

posteriore; tutt'al più si riscontra senso di informicolamento, di puntura; la sensibilità cutanea è in genere intatta. Vi sono alcune eccezioni per casi nei quali l'autopsia scoprì qualche placca nei cordoni posteriori; ciò non ostante, d'ordinario, per parte della sensibilità vi è poco di notevole. La eccitabilità riflessa è ugualmente conservata, come pure la contrattilità elettro-muscolare.

A tutti questi fenomeni, che sono di origine spinale, altri se ne possono opporre di origine interamente cerebrale. Gli ammalati offrono una fisionomia caratteristica, con tutti i contrassegni dell'apatia, che confina con la stupidità; le facoltà intellettuali, spesso, hanno subito un indebolimento assai considerevole, la memoria è affievolita, come pure l'attenzione; la percezione è resa ottusa, lenta: anche le facoltà affettive hanno d'ordinario sofferto. Non di rado gli infermi vanno soggetti a dei veri parossismi di alienazione mentale, prevalendo ora la forma depressiva generale, la *melancolia*; qualche altra volta una forma parziale opposta alla prima, la *monomania ambiziosa*, la *megalomania*: talora delle forti cefalalgie che intervengono parossisticamente, delle neuralgie ben limitate, complicano lo stato già abbastanza penoso dell'infermo.

Un fenomeno assai costante è la vertigine a forma *giratoria*, che anch'essa sopravviene parossisticamente

con accessi di corta durata per solito, qualche volta però assai prolungati. Importanti molto sono i disturbi oculari; si ha di sovente *diplopia*, *nistagno*, qualche volta una vera *ambliopia*. La diplopia è fenomeno transitorio, la ambliopia, invece, di assai lunga durata, benchè, contrariamente a quanto si osserva nella sclerosi posteriore, non indica mai la cecità assoluta; il nistagno talvolta si manifesta di continuo, tal'altra soltanto quando i malati fissano attentamente un oggetto. L'esame oftalmoscopico, reso difficile dal nistagno, e quindi poche volte praticato, fece constatare una atrofia totale, con o senza escavazione della papilla. Infine ⁽¹⁾ si presentano bene spesso i fenomeni della così detta *paralisi bulbare progressiva*, che per disturbi circolatorii o respiratorii, può esser causa della morte inaspettata dell'infermo.

È veramente singolare il disordine della parola che si riscontra in molti ammalati di sclerosi. Le parole

(1) Le urine degli ammalati di sclerosi disseminata, fin qui non hanno dato luogo a studii importanti. Solo (almeno a nostra notizia) in due casi studiati dal Maragliano, l'analisi scopri, nelle urine, in uno del glucosio, nell'altro tracce d'albumina. Anche da questi due risultati si può scorgere come sarebbe necessario che si istituissero delle ricerche in questo proposito, in quanto dalla uroscopia si dovrebbero bene spesso rilevare dei criterii diagnostici e prognostici di molto valore.

sono pronunziate da questi facendo sosta quasi ad ogni sillaba; certe consonanti, come il *g*, il *d*, vengono emesse con grande difficoltà; a sentirgli parlare sembra che abbiamo la lingua ingrossata. Qualche volta codesto fenomeno è congiunto a tremolio manifestissimo della lingua, è quindi probabilmente dovuto ad uno stato paralitico (glosso-plegia, glosso-atassia) dei suoi muscoli, qualche altra volta sembra collegato ai disturbi intellettuali; talora ne è veramente inesplicabile l'origine.

Nella sclerosi cerebro-spinale possono riscontrarsi alcune complicanze ed alcuni fenomeni non frequenti che è necessario di descrivere. Da quanto abbiamo detto intorno alla localizzazione ed al numero delle chiazze si comprende come le complicanze ed i fenomeni non soliti, o meglio le anomalie, possano in questa forma moltiplicarsi infinitamente. Pure riassumendo ciò che di più importante si trova nel vasto mare della casistica clinico-anatomica, i fatti seguenti ci sono apparsi i meglio avverati e meno infrequenti.

La sclerosi cerebro-spinale disseminata ha in comune con la paralisi generale progressiva degli alienati e con alcune alterazioni parziali del cervello (come i focolai emorragici antichi, oppure quelli di rammollimento) gli attacchi apoplettiformi. Nelle malattie surricordate, oltre quegli apoplettiformi, vi sono anche gli

attacchi epilettiformi; nella sclerosi disseminata invece soltanto i primi. Questi accidenti, che furono anche detti (e molto probabilmente a torto) *attacchi congestivi*, sopravvengono con tutti i sintomi della vera apoplessia; il polso però si mostra sempre più o meno accelerato, e la temperatura, secondo il Charcot, costituirebbe un criterio differenziale. Infatti, mentre nella emorragia cerebrale la temperatura tende sempre a scendere, e va e si mantiene anche al di sotto della cifra normale, in questi attacchi apoplettiformi, fino dalle prime ore può superare 38, nelle 24 ore raggiunge facilmente 40, e tal cifra si mantiene per parecchie ore; se l'esito è felice, gradatamente si abbassa, se altrimenti, risale ai 40. La patogenesi degli accessi suddescritti è sempre molto oscura; dalle osservazioni del Vestphal e d'altri il Charcot rileva un dato importante, come cioè, in tutte le malattie che presentano gli accessi apoplettiformi, esista sempre, primitiva o secondaria, una lesione *bulbare*.

Fenomeni non comuni sono alcuni sintomi atassici ed altri di lesa nutrizione. I primi consistono in dolori folgoranti, irradiazioni dolorose, alterazione della sensibilità tattile e del senso muscolare, per cui il camminare ad occhi chiusi divien quasi impossibile: ai quali disordini di senso ne vanno congiunti altri di moto. I movimenti si fanno esagerati, non corrispondenti allo

scopo che il malato si prefigge, si incoordinano. In codesti casi fu ognora riscontrata costante la localizzazione delle placche nei cordoni posteriori del midollo.

Oltre a questa forma anomala di sclerosi insulare, che in certo modo simulerebbe la fenomenologia e l'andamento della sclerosi posteriore fascicolata (atassia locomotrice di Duchenne), ve ne ha un'altra varietà, illustrata anche di recente, che può facilmente dar luogo ad equivoco con un'altra malattia spinale, la tabe dorsale spasmodica di Charcot⁽¹⁾, o paralisi spasmodica d'Erb⁽²⁾. In questa varietà i fenomeni che prendono il disopra a tutti gli altri, sono queglii di contrattura degli arti. Un caso ne venne studiato dal Charcot ed esposto dal Pitres; ed in codesto la necropsopia scoprì chiazze disseminate nel chiasma dei nervi ottici, nella protuberanza, nel bulbo, nel midollo spinale. Il Charcot e l'Erb, che hanno avuto luogo di studiare accuratamente la tabe spasmodica, ne hanno fatto notare il nesso intimo che la rilega assai spesso

(1) CHARCOT. *Leçons sur les maladies du syst. nerv.* tom. II. PITRES. *Contribution à l'étude des anomalies, de la sclérose en plaques disséminées.* Revue mensuelle de médecine et de chirurgie, décembre 1877.

BETAS. *Thèse doct.* Paris, 1876.

(2) ERB. *Ueber die spastiches pinal paralise.* Virchow's Archives, 1877, B. 70.

alla sclerosi a chiazze, facendo giustamente osservare, come debba essere ognora riservata la diagnosi; perchè talora i soli fenomeni di contrattura degli arti si mantengono isolati ed immutati lunghissimamente, quando ad un tratto sopravviene qualcuno dei sintomi più propri della sclerosi cerebro-spinale, che possono di subito far cambiare diagnosi. Conclude quindi l'Erb, come ogni volta che esistono delle complicate, che rompono la monotomia del quadro sintomatico della paralisi spinale spasmodica (quali sarebbero i disturbi della sensibilità, della vescica, dei nervi craniensi ec.), la diagnosi di quest'ultima debba essere sempre riservata.

Quanto ai fenomeni trofici, essi consistono in alterazione atrofica dei muscoli, talora limitatissima ad un sol gruppo muscolare, qualche altra volta estesa molto agli arti inferiori ed ai superiori ⁽¹⁾, da para-

(1) In proposito sono da consultarsi i seguenti: H. SCHÜLE, *Beitrag zur multiplen Sclerose des Gehirns und Rückenmarks*. Deutsch. Arch. f. klin. med. t. VII, 1870. Id. *Weiterer Beitrag zur Hirn Rückenmarks Sclerose*, ibid. t. VIII, 1871. ALBERT OTTO. *Casuistisches beitrug zur multiplen Sclerose* ec. ibid. tom. X, 1872. BURCWALD. *Ueber multiple Sclerose der Hirns* ec. ibid. tom. X, 1872. PITRES. Op. cit. pag. 895 e seg. ERBSTEIN. *Sclerosis medullae spinalis et oblongatae* ec. Deutsch. Arch. f. klin. med. tom. X, 1872. ROSENTHAL. *Traité clinique des maladies du système nerveux*. VULPIAN. *Note sur la sclerose en plaques de la moelle*

gonarsi a quella della *atrofia muscolare progressiva*.
E in tal caso pure venne riscontrata un'altra localizzazione sclerotica, l'estensione cioè delle chiazze alle corna anteriori della sostanza grigia midollare.

Tutti i fenomeni surricordati, che formano, per così dire, il fondo della sindrome sintomatica, raggruppandosi poi in vario modo, danno origine a tre periodi, nei quali suole svolgersi l'andamento della malattia. L'esordire di questa è vario; ora sono i fenomeni cerebrali i primi a manifestarsi, la diplopia, il nistagmo; ora (ciò che è più frequente) i fenomeni paretici degli arti inferiori. Qualche volta il principio è lentissimo, qualche altra fulminante; fu visto persino avvenire con un accesso apoplettiforme. Il tremito in questo primo periodo sopravviene soltanto negli ultimi tempi; invece si hanno talora dei fenomeni d'esordio molto diversi dai sopraccennati e costituiti dalle così dette *crisi gastriche*. Codeste, che sono caratterizzate da dolori gastralgici, congiunti a vomito, e si riscontrano in molte altre malattie spinali, come nella *atassia lo-*

epinière. Union médicale, 1866. FIMAL. *Étude sur quelques complications de la sclérose en plaques disséminées*. Thèse doct. Paris, 1872. LIOUVILLE. *Nouvelle observation détaillée de sclérose en îlots multiples* ec. Comptes de la société de biologie, 1869, pag. 107. KILLIAN. *Ein fall von diffuser myelitis chronica*. Arch. f. psychiatrie ec., 1876.

comotrice, nella *paralisi centrale subacuta*; si possono avere anche nella sclerosi disseminata, e massime se unite a fenomeni encefalici, costituire un buon dato diagnostico.

Nel secondo periodo abbiamo la comparsa delle contratture e della epilessia spinale, che sommandosi all'antecedente paresi, condannano il malato alla immobilità. Questi fenomeni possono essere molto ma molto tardivi, tantochè la durata di questo secondo periodo può prolungarsi per sei, otto e perfino dieci anni.

In quello consecutivo si manifestano finalmente i disordini trofici che precedono l'esito. Sopravvengono gli eritemi, le cancrene, gli sfaceli e tutte le complicanze e successioni che codesti accidenti sogliono portare dietro a sè: riassorbimento, icoremia, piemia ec.; infezioni che possono essere di per sè sole la cagione della morte dell'infermo, quando questa non venga accelerata da qualche malattia intercorrente; fra le quali, nelle poche osservazioni che a tutt'oggi possediamo, fu notato prevalere la *pneumonia caseosa*, la *pneumonia acuta*, la *dissenteria* e anche la *pielocistite* e l'edema della *glottide*, non che talora la *paralisi polmonare*, o *cardiaca*; fenomeni, questi ultimi, di quella *paralisi bulbare*, a cui poco fa alludemmo. La durata di questo periodo è varia.

Tali i fenomeni e l'andamento della sclerosi cerebro-spinale, che può veramente designarsi come il tipo nosologico della sclerosi disseminata: quanto alle altre due forme, cioè a dire, la sclerosi puramente cerebrale e quella puramente spinale, poco è da aggiungere; esse non sono che due forme incomplete, in ciascuna delle quali riscontriamo una parte dei fenomeni già descritti nella forma cerebro-spinale e nulla più. Così i fenomeni cerebrali (diplopia, nistagmo, vertigine, disordine della parola, ed anche fenomeni paretici ec.) prevalgono esclusivamente nella forma cerebrale; in quella spinale, invece, mancano, e dominano interamente la scena i fenomeni paretici e quelli convulsivi delle estremità inferiori; il tremito si ritrova in tutte e due le forme.

La diagnosi della sclerosi disseminata, per quanto sembri a prima vista facile, non è poi veramente tale; basti il considerare come molti dei suoi fenomeni, più soliti, li abbia a comune con altre affezioni nervose croniche (paralisi generale, paralisi degli alienati, rammollimento multiplo ec.); e degli insoliti, alcuni possono esser tali da farla confondere con altre varietà di sclerosi, come, ad esempio, la sclerosi posteriore. Per queste ragioni appunto la malattia è rimasta sconosciuta e confusa con altre per sì lungo tempo.

Relativamente alla patogenesi dell'affezione, essa emerge spontanea principalmente dai reperti dell'ana-

tomia patologica e dagli studi clinici; poco abbiamo da aggiungere a quanto scrivemmo in proposito; un fatto solo merita speciale attenzione. Vedemmo che in questa varietà di sclerosi, a differenza delle altre, si conservano più a lungo i cilindri dell'asse; codesta resistenza ci spiega la tarda comparsa delle paralisi, la persistenza di molte altre funzionalità, la tardità estrema dei disturbi trofici; in quanto che ridotti alla loro ultima espressione i conduttori nervosi, sia centripeti, sia centrifughi, pure persistono sempre.

La prognosi della sclerosi disseminata è naturalmente infausta; alcuni elementi, attenuanti la estrema gravità di questo giudizio, si possono derivare dalla giusta età, dalla buona organica costituzione, dalla data recente della malattia, dalla estensione di questa, dalle abitudini dell'infermo. Sono dati però sempre relativi all'andamento lento e benigno, che può, quando si verificano codeste circostanze, assumere la malattia, andando essa scevra da complicate; non sono quindi per nulla relativi alla curabilità della malattia stessa, nella quale, per quel che fino ad oggi è stato sperimentato, molti modi di terapia son riusciti infruttuosi. Infatti il cloruro d'oro, il fosforo di zinco, la stricnina, l'arsenico, la belladonna, la segale cornuta, il bromuro di potassio non sono riusciti a niente; il nitrato d'argento ha esacerbato i fenomeni spinali; l'elettricità, sia gal-

.vanica, sia faradaica, non sono ugualmente state utili a nulla: l'idroterapia in un sol caso ha prodotto un lieve miglioramento.

IV.

La forma *mista* della malattia di Parkinson, quella cioè ove si trovano combinati i fenomeni della paralisi agitante con quelli della sclerosi disseminata, fino ad ora almeno venne studiata pochissimo. Per quanto possiamo indurre dalla fisiologia, dalla clinica, dalla anatomia patologica, dovrebbe indubitatamente ammettersi; anche i pochi casi che ne conosciamo ce lo dicono apertamente; ciò non ostante, le osservazioni sono tuttavia troppo poche; dobbiamo quindi avvertire, che la reale esistenza di questa terza forma della malattia di Parkinson non è per ora asseverata dalle numerose riprove cliniche ed anatomiche che hanno le due precedenti.

Molto probabilmente in alcuni dei casi, qualche anno fa studiati e riferiti alla paralisi agitante, e nei quali l'autopsia scoprì delle alterazioni sclerotiche, si trattava invece della forma *mista*; ciò può anche rilevarsi dalle narrazioni cliniche che si riferiscono ai casi suddetti; di codesti però, visto il metodo col quale furono condotte le indagini, non è da far gran conto; odiernamente possediamo invece alcuni fatti descritti

con accuratezza, due in modo speciale, pubblicati l'uno dal Leube, l'altro dal dott. Mancini (1), e su questi si possono con fondamento stabilire delle induzioni. Noi ci limiteremo a riassumere le cose più importanti di quello descritto dal dott. Mancini. Si trattava di una donna assai avanzata in età, senza precedenti ereditarii od acquisiti, accolta nell'ospedale di Colle di Val d'Elsa nel novembre 1875 come *cronica*, per disturbi paralitici, che le rendevano impossibile muoversi. Esaminata, presentava contrattura dei muscoli flessori della testa, contrattura dei flessori di ambedue gli avambracci, molto più marcata però nel destro; le dita della mano destra erano fortemente piegate, flesse nel palmo della mano, che tramandava un odore fetidissimo; ugualmente piegate, ma non nel grado e modo che riscontravasi a destra, erano pure le dita della mano sinistra; negli arti inferiori i movimenti erano difficilissimi. La sensibilità cutanea del rimanente era integra; soltanto leggermente iperestesia quella termica; la sensibilità elettrica, la contrattilità elettro-muscolare pure conservatissime. L'inferma

(1) MANCINI. *Caso importante di sclerosi insulare*. Raccoltore medico, marzo 1877.

LEUBE. *Ueber multiple insel förmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks* (Deutsch Arch. f. Klin. med., 1870, p. 14, novembre).

MARAGLIANO. Loc. cit. pag. 660.

si lamentava di molesta sensazione di calore; non esistevano disturbi della visione, non ambliopia, non ni-stagmo; non si erano mai osservate contratture, nè crisi gastriche, nè accessi apoplettiformi; si notava invece a prima vista un *tremito continuo* non molto forte, che nei movimenti grandemente si rinforzava. La malattia aveva avuto principio 5 mesi innanzi, con dei dolori nevralgici alla nuca, consecutivamente era avvenuta la flessione forzata della testa sul petto, poi si erano presentati dei fenomeni paretici negli arti superiori, quindi la semiflessione forzata degli avambracci sui bracci, delle dita nel palmo della mano; in ultimo si era verificata una tendenza marcatissima al cadere in avanti, al correre, alla quale era succeduta una vera paresi degli arti inferiori. Giacque in questo stato l'inferma nell'ospedale per circa un mese, sempre più peggiorando; il tremito diminuì coll'avanzarsi del marasmo, ed 8 o 10 giorni prima della morte era scomparso del tutto; così pure scomparve ogni sensazione molesta; subentrò l'apatia. Morì in conseguenza di un catarro bronchiale acuto.

In codesto caso, che a prima vista si sarebbe diagnosticato per paralisi *agitans*, giacchè di questa esistevano molti sintomi, e marcatissimi (semiflessione degli avambracci, flession della testa, senso di calore, propulsione ec.), si avevano alcuni altri fenomeni, che

bastavano a rendere incerta codesta prima diagnosi; e questi erano: paresi precoce, tremito che rinforzava parossisticamente col movimento volontario ecc., i quali avrebbero fatto piuttosto propendere per quella di *sclerosi insulare*. E la necropsia rese conto (per quanto imperfettamente, in ragione dei mezzi di cui poteva disporre il curante) della apparente incertezza del diagnostico, dimostrando come si dovesse in questo caso ammettere una forma *mista*. Infatti si riscontrò nel midollo spinale, e limitata esclusivamente a questo solo organo, una vera sclerosi disseminata. Ora siffatta alterazione non potendo spiegare di per sè sola la sindrome fenomenica offerta dall'inferma, è di necessità lo ammettere che nel caso in esame dovessero esistere, oltre lo stato morboso palesemente riscontrato, anche le alterazioni speciali della paralisi *agitans*, della quale in gran parte si erano avuti i sintomi; alterazioni che probabilmente non sarebbero sfuggite all'esame istologico, quando questo fosse stato effettuato.

La qualità stessa, o meglio la circoscrizione della organopatia spinale, a noi sembra, inoltre, che renda conto assai bene della natura composta della malattia nel caso in esame. Forse da principio il processo anatomico si limitò a colpire irregolarmente il midollo in tanti focolai isolati; come starebbero ad esprimerlo

le flessioni circoscritte ad alcuni gruppi muscolari, il formicolio ed il dolore limitato ad alcune regioni: consecutivamente in modo centripeto la irritazione partendo da codesti focolai, potrebbe aver dato luogo ad uno di quei processi pericendimarii, i quali, come già vedemmo, sono stati riscontrati quale *substratum anatomicum* della paralisi agitante; originandosi in questo modo la forma mista.

Le considerazioni premesse ci dispensano dal trattenerci sulla diagnosi e sulla terapia di questa forma morbosa; inquantochè nè l'una nè l'altra, per quanto dicemmo, non può essere per ora stabilita su troppo solide basi, atteso il numero ristrettissimo d'osservazioni che possediamo.

Esposte così in ogni loro particolare le varie forme della malattia di Parkinson, ci resta a vedere con quali altre malattie possono essere equivocate più facilmente, e con quali dati in ogni caso si possa istituire un diagnostico differenziale. Confondere la paralisi agitante con la sclerosi disseminata non è più cosa ammissibile, anche quando non si volesse tener conto delle caratteristiche ineccezionabili del fenomeno tremito; i criterii differenziali non farebbero difetto, la flessione forzata della testa sul petto, l'attitudine del tronco e degli arti, le sensazioni subiettive moleste, quella specialmente di calore per la paralisi agitante;

le contratture, i fenomeni di epilessia spinale, i disturbi oculari, le paresi precoci per la sclerosi disseminata, costituiscono altrettanti criterii importantissimi che rendono difficilissimo l'errore: e su questo quindi non insisteremo di più. Vi hanno però delle malattie che, presentando fra i loro fenomeni predominante il tremito, possono o con la paralisi o con la sclerosi disseminata dar luogo ad errore, e di questo è necessario dire qualcosa; sono principalmente: il *tremore essenziale*, la *dysteria agitans* di Sanders, il *tremito senile*, quelli *saturnino*, *mercuriale*, *alcoolico*.

Il *tremore essenziale* ⁽¹⁾ è malattia dei giovani, sopravviene per solito allo improvviso, e le diverse regioni muscolari del corpo sono quasi sempre attaccate tutte ad un tempo, non escluso il collo, la testa, la faccia. Il tremito è continuo, costituito da oscillazioni assai ampie, tali però da non impedire il movimento degli arti; la guarigione è la regola; la durata svariatissima; le cause che più predispongono a questa nevrosi sono gli abusi sessuali. Non può il tremito essenziale confondersi nè con la paralisi agitante, nè con la sclerosi disseminata; dalla prima diversifica, innanzi tutto, per il modo d'esordire e per il corso, poi

(1) BURREST. *Sopra un caso di tremore essenziale*. Sperimentale, 1874, pag. 475.

SPRING. *Symptomatologie*, tom. premier, pag. 689.

per la mancanza delle neuralgie e sensazioni moleste di queste caratteristiche; per la compromissione dei muscoli della faccia, collo e testa che non si riscontra mai nella paralisi agitante, perchè manca affatto il modo d'incedere caratteristico di quest'ultima affezione; in fine per l'esito sempre felice. Dalla sclerosi ugualmente diversifica per la mancanza assoluta di fenomeni paralitici, di contratture, di disturbi encefalici, ed anche, oltre a ciò, per il modo di esordire, per il corso, per l'esito.

La *dysteria agitans* non è che una varietà di tremito essenziale, che differisce da questo, perchè lascia illesi i muscoli della faccia, e perchè, mentre si esacerba contemporaneamente al movimento, nel riposo assoluto si sospende. È malattia che interviene nei giovani, dopo forti colpi o cadute sulla spina; sembra che debba ravvicinarsi alla *paralisi agitante spinale* di Remak. Quindi anche la *dysteria agitans* può facilmente differenziarsi dalle forme suddescritte di malattia di Parkinson con i soliti criterii accennati per il tremore essenziale. Col tremito continuo della paralisi *agitans* non è possibile di equivocare quello della disteria; caso mai, lo scambio potrebbe avvenire con quello della sclerosi, ma l'immunità della testa e del collo costituiscono un buon dato differenziale.

Il *tremito senile*, lo abbiamo già accennato, è per

lo più fenomeno di paralisi *agitans*; chè anzi da taluno l'alterazione istologica spinale riguardata odiernamente come il vero stato morboso della malattia, viene considerata come un effetto della senilità. Pur non ostante talora si ha un tremito debolissimo nei vecchi, che non può riferirsi alla paralisi agitante; codesto, che è fenomeno di *atonìa* senile, probabilmente d'origine muscolare, si manifesta solo contemporaneamente ai movimenti volontari, che appena disturba. Non può dar quindi luogo a disquisizioni differenziali, nè con la paralisi agitante, nè con la sclerosi disseminata.

Rimangono quindi soltanto i tremiti d'attossicamento.

Già in codesti casi la nozione della causa risolve ogni vertenza; quando non si volesse tener conto di essa, non mancano mai negli attossicamenti surricordati tali e tanti fenomeni congiunti al tremito, che son più che sufficienti a rivelarcene la origine: ma anche prescindendo da tutto ciò, bene spesso un attento esame delle caratteristiche proprie del tremito basta per fare una diagnosi induttiva.

Il *tremito saturnino* può essere di diversa specie; ora è specialmente un tremito quasi impercettibile, una oscillazione fibrillare; ora invece è un vero tremito continuo, che suole precedere immediatamente la paralisi; infine talora il tremito stesso viene preceduto da

fenomeni di *atonìa* muscolare; comincia dagli arti superiori, e assai di sovente rimane limitato ad un lato solo; allora si accresce per la fatica, ed al termine della giornata. Oltre a ciò presenta delle varietà, specialmente quando tien dietro a delle forti coliche saturnine; può invadere in codeste circostanze soltanto gli zigomatici, od i muscoli delle labbra; può circoscriversi a quelli della testa. Di tutte queste varietà nessuna può esser confusa col tremito della paralisi o della sclerosi; anche tralasciando (ciò che in buona diagnostica sarebbe erroneo) il paragone d'ogni altro sintoma dell'avvelenamento per piombo con quelli della paralisi agitante o della sclerosi insulare, la diagnosi facilmente si formula.

Identiche ragioni valgono per il *tremito alcoolico*, che suole presentare il suo *maximum* la mattina; è continuo, e diminuisce assai, dopo che il malato ha bevuto degli alcoolici: limitato in principio alle mani, si estende alla testa, alle labbra, alla lingua. Piuttosto il *tremito mercuriale* potrebbe offrire qualche punto di analogia con quello della sclerosi disseminata, giacchè si verifica soltanto all'istante del movimento volontario e si accresce in ragione dell'estensione del movimento stesso; però abbiamo dei caratteri differenziali nel modo di manifestarsi e di estendersi del tremito istesso. Infatti progressivamente invade: 1.º gli

arti superiori, 2.° gl' inferiori, 3.° la testa, 4.° le labbra, 5.° la lingua, senza mai accompagnarsi a contrattura, e rarissimamente è succeduto da paralisi (1).

Giunti in questo modo al termine del nostro assunto, ci sembra opportuno di riassumere brevemente quanto esponemmo. Considerando bene le descrizioni del Parkinson e dei suoi primi imitatori, noi potemmo rilevare quanto sia giusto il concetto di quegli scienziati che riguardano odiernamente la così detta malattia di Parkinson come la riunione di più forme morbose anatomicamente distinte, e clinicamente solo analoghe per alcuni fenomeni: in questa convinzione ci indusse principalmente una rigorosa analisi del fenomeno tremito. Una volta ciò ammesso, e preso codesto concetto a base delle nostre considerazioni, siamo venuti esponendo quanto aveva rapporto alle forme sum-

(1) Ho tralasciato appositamente il tremito dei fumatori d'opio e quello degli abusatori di caffè e più specialmente di *The verde*, perchè fenomeni assai rari, e che si differenziano dalle forme della malattia di Parkinson con gli stessi criterii indicati per il tremito alcoolico. Si è ancora descritto un tremito per abuso di chinino, ma anche questo, oltre ad essere un fatto ben raro, è anche stato messo in dubbio da taluno. Si è segnalato ugualmente un tremito arsenicale, che rimane però limitato agli arti inferiori; infine tra i fenomeni dell'ergotismo vien ricordato anche un *tremito*, ma come degli altri summenzionati, così pure di questo non era luogo a dire, perchè in nessun modo può dare origine ad equivo.

mentovate, e dal nostro studio emergono le seguenti conclusioni:

1.° Che esistono due forme ben distinte, comprese da Parkinson sotto una stessa denominazione, e sono la *paralisi agitante* e la *sclerosi disseminata*.

2.° Che queste due varietà differiscono in modo inequivocabile, sintomaticamente ed anatomicamente. Mentre però lo stato morboso della sclerosi è palese, quello della paralisi conviene per ora dichiararlo occulto, quando non si voglia tener conto di alcune recentissime osservazioni istologiche.

3.° Che la patogenesi dell'affezione sclerotica concorda pienamente con i depositi dell'anatomia patologica e della clinica; e quella della paralisi con quelli della patologia sperimentale e della clinica, e per di più con i recenti reperti istopatologici, restando così viemmeglio affermata la indipendenza delle due affezioni.

4.° Che una terza forma, in cui cioè si combinino *sclerosi disseminata* e *paralisi agitante*, s'induce possibile, sia dallo studio delle due forme summentovate, che da alcuni fatti clinici bene studiati.

5.° Che finalmente le varie forme della malattia del Parkinson non possono essere equivocate, nè tra di loro, nè con altre forme morbose.

3388



