

RICERCHE SPERIMENTALI
SULL'ORIGINE DELLA FIBRINA
E SULLA CAUSA
DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE
DEL PROFESSORE
PAOLO MANTEGAZZA.

*(Dal Laboratorio di Patologia sperimentale
dell' Università di Pavia).*



MILANO

*Presso la Società per la pubblicazione degli Annali Universali
delle Scienze e dell' Industria
nella Galleria De-Cristoforis
1871.*

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

PHYSICS DEPARTMENT

CHICAGO, ILLINOIS

1954

RECEIVED

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

1954

RICERCHE SPERIMENTALI
SULL'ORIGINE DELLA FIBRINA
E SULLA CAUSA
DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE

DEL PROFESSORE
PAOLO MANTEGAZZA.

*(Dai Laboratorii di Patologia Sperimentale
dell'Università di Pavia.)*

—————

MILANO

*Presso la Società per la pubblicazione degli Annali Universali
delle Scienze e dell'Industria
nella Galleria De Cristofani*

1871

Estratto dagli Annali Universali di Medicina, vol. CCXVI.
Fascicolo di Aprile 1871.

CAPITOLO PRIMO.

Oscurità che avvolge tutti i problemi che si riferiscono alla storia fisiologica e patologica della fibrina. — Analisi comparativa del sangue della vena splenica e della vena giugulare in uno stesso animale. — Iniezioni d'urea e d'acido lattico nel sangue. — Analisi del sangue in animali privati della milza. — Azione dell'urea sul sangue estratto dalle vene. — Iniezione di urea in animali curarizzati. — Conclusioni della prima parte di queste ricerche.

La fibrina è conosciuta da poco più d'un secolo, ma in questo breve giro di tempo essa ha subito tali e tante trasformazioni nelle teorie dei chimici, dei fisiologi e dei medici, che il farne la monografia sarebbe lo stesso che dare una storia della patologia in questi ultimi cent'anni. Creduta ora il principio vitale del sangue ed ora un escremento dei muscoli; ora uno stato di ossidazione dell'albumina ed ora un misuratore della *diatesi flogistica*, essa ha seguito i chimici in tutte le loro impotenti analisi e i medici in tutte le loro teorie impazienti, segnando i travimenti e le glorie della scienza. Ma che più? Or non è molto Béchamp ed Estor affermavano dinanzi all'Accademia delle scienze di Parigi che ciò che si chiama fibrina del sangue non è che una falsa membrana formata dai microzimi del sangue, aggregati da una sostanza che essi secernono per mezzo degli elementi albuminosi del sangue stesso (!) (1). Eppure questa

(1) « Compt. Rend. de l'Acad. »; 20 sept. 1869.

fibrina, onorata da tanti studj profondi, da tante ricerche insistenti, non si trova nel sangue che nella quantità di due a tre millesimi, e il microscopio non la sa vedere, se non quando è morta; e il chimico, analizzandola, non sa trovarvi le ragioni delle sue singolari proprietà. Essa non ha forma e sfugge all'istologo; essa non ha composizione essenzialmente diversa da quella degli altri albuminoidi; e i suoi mutamenti molecolari e il suo instabilissimo equilibrio sono di un'altra chimica che non è quella imperfettissima dei chimici dell'oggi.

Perfino l'identità della fibrina non è sempre la stessa, e la teorica fondata sopra l'esame d'una sola fibrina può esser falsa, perchè vi sono altre fibrine molto diverse da quella; e due osservatori possono avere egualmente ragione, concludendo in senso opposto, solo perchè hanno sotto gli occhi due sostanze diverse alle quali danno uno stesso nome.

Nei miei studj sull'innesto della fibrina io stupiva diinnanzi al fatto di Gulliver (1), il quale, conservando la fibrina per 40 ore in tubi riscaldati alla temperatura del corpo animale, la vedeva trasformarsi in un prodotto analogo al pus e che egli voleva credere identico a quello che si osserva nel corpo vivo durante il rammollimento spontaneo dei coaguli fibrinosi quando la vitalità del malato è debolissima e la fibrina non può nè organizzarsi, nè essere assorbita. Io una volta, riscaldando la fibrina del sangue di una coniglia gravida, dopo averla chiusa in un tubo di vetro, non la vedeva modificata, benchè la tenessi per 30 minuti a $+100^{\circ}$ e per altri 30 minuti a $+107^{\circ}$ in una soluzione di carbonato potassico. Anzi, ben lungi dal rammollirsi questa fibrina,

(1) Gulliver: *On the softening of coagulated fibrine*. *Med. Chir. Trans.*, vol. 22, 1839, pag. 136.

conservando i suoi caratteri fisici, diventava quasi insolubile nella soluzione bollente di soda caustica. — Da queste esperienze io potevo concludere che il Gulliver aveva torto, ma nel corso dei miei studj io trovava una fibrina avuta dalla giugulare d'una cagna sanissima (Serie prima, Esperienza 3.^a) che poteva dar ragione a Gulliver. Essa era fragilissima, elastica, trasparente, leggermente opalina, perfettamente amorfa al microscopio, di frattura concoide e riscaldata a $+ 100^{\circ}$ C. si fondeva nella sua acqua, lasciando una sostanza gommosa per evaporazione. E, cosa ancor più singolare, la stessa cagna aveva nella vena splenica una fibrina ben diversa e che presentava tutti i suoi caratteri soliti e noti a tutti; per cui nello stesso animale avevamo due fibrine con caratteri diversissimi, una delle quali dava ragione al Gulliver e l'altra gli dava torto.

È sommamente pericoloso il parlare di un principio immediato sulla cui identità personale non vanno tutti d'accordo, di un principio che si modifica nel corso della circolazione, che si trasforma fuori dei vasi o entro di essi in contatto coi corpi stranieri. Così vedete la fibrina che proviene dallo sdoppiamento della plasmina del sangue arterioso, non sciogliersi nella soluzione di cloruro sodico al decimo, mentre quella del sangue venoso vi si scioglie benissimo in 10 o 15 minuti, qualche volta però in un' ora. E noi, inciampando ogni giorno in nuovi nomi e in nuove teorie, ci sentiamo in mezzo ad un labirinto, da cui non ci è lecito uscire che colla violenza fatta alla verità.

È vero che tramezzo a questi ravvolgimenti si va pure avanti; e la teorica del Denis dello sdoppiamento della plasmina in una sostanza spontaneamente coagulabile o fibrina concreta e in fibrina disciolta, e l'altra dello Schmidt, che fa della fibrina una vera combinazione della sostanza fibrino-plastica col fibrinogeno, hanno get-

tato qualche lume in questo campo, fra i più annebbiati della patologia. Anche ammettendo vera l'una o l'altra di queste teoriche, rimane pur sempre oscuro il fatto più importante della liquidità della fibrina nel sangue circolante; e finchè non si sappia, perchè la plasmina non si sdoppia nel sangue dei vasi viventi o perchè il fibrinogeno non si decompone sotto l'azione della sostanza fibrino-plastica, non si può dire di conoscere la fibrina. — Il Richardson col suo grosso volume *Sulla coagulazione del sangue*, onorato di un ingiusto premio, ci ha abbagliato per un momento, ma la scienza ha già fatto piena giustizia della sua mistificazione. Al giorno d'oggi nessuno sa ancora direi, perchè il sangue liquido nel corpo vivo si coaguli nel corpo morto. Se dunque il fatto più elementare della fisiologia della fibrina ci è ignoto, saranno ancora più oscuri tutti i fenomeni della sua patologia, che devono appoggiarsi, come è naturale, sul fondamento fisiologico. Abbiamo la compiacenza di avere distrutti molti errori su questo terreno, ma non vi abbiamo ancora potuto sostituire altrettante verità.

Dopo queste poche parole, voi capirete benissimo, come io non mi senta il coraggio di darvi una monografia della fibrina nell'organismo sano e nel malato, nè tanto meno di farvi una critica dei lavori istituiti su questo proteo della patologia. Questo campo fu molto coltivato dagli italiani, che vi raccolsero glorie ed errori, e più che da altri fu con nobile fatica illustrato dal nostro Polli, il quale, forse solo fra tutti, può avere la gloria di aver salvato alla scienza alcuni fatti preziosi, che rimarranno anche dopo tanto naufragio di osservazioni mal fatte e dopo tanto cataclisma di teoriche e di sistemi.

Tutto questo io scriveva tre anni or sono (1), e questo

(1) Mantegazza. « Sulla genesi della fibrina nell'organismo

trascrivo oggi, nel riunire in un corpo solo i miei studj sperimentali sulle origini della fibrina e sulla causa della coagulazione del sangue e degli altri liquidi fibrinosi. Chiamato alla fine del 69 alla Cattedra di antropologia, ho dato diverso indirizzo alle mie ricerche e in questo lavoro (forse l'ultimo nel campo della patologia) non pretendo dare una storia completa della fibrina, ma raccogliere un materiale adunato con pazienza e con coscienza e che forse schiarirà alcuno dei più oscuri fenomeni della fisiologia e della patologia.

Il compito ch'io mi propongo in questo primo capitolo è assai più modesto e semplice; io voglio, cioè, rintracciare sulla via dell'esperienza alcune delle origini della fibrina, studiando se ad ogni volta che i globuli del sangue si distruggano fisiologicamente o per l'azione di qualche sostanza introdotta nell'organismo, si formi una quantità corrispondente di fibrina; mi propongo in una parola di verificare nell'organismo vivente le belle scoperte fatte dallo Schmidt nel cadavere e negli umori sottratti alla vita.

Se ogni volta che per influenza di elementi patologici formati nel sangue o dal sangue assorbiti si distruggono rapidamente i globetti ed io ottengo una iperinosi, potrò allora dire di aver spiegato tutte le discrasie fibrinose del sangue che non sono accompagnate da depositi locali di fibrina in organi infiammati; potrò dire di conoscere la iperinosi nel reumatismo articolare acuto e di altre malattie analoghe, dove la straordinaria ricchezza fibrinosa del sangue non si poteva di certo spiegare coll'idea virchowiana della formazione di fibrina in seno alle cellule irritate e del successivo assorbimento per mezzo dei linfatici.

Ho cercato di raggiungere il mio scopo per tre diverse vie, cioè:

1.^o Coll'analisi comparativa del sangue della vena splenica e della vena giugulare in uno stesso animale, e ripetendo le osservazioni di Béclard, di Funke e di Ray.

2.^o Coll'iniezione dell'urea nel sangue e colla successiva analisi di questo umore.

3.^o Colla iniezione d'acido lattico nel sangue o nel peritoneo e l'analisi relativa del sangue.

Vediamo prima i fatti, per poi passare ai commenti ed alle conclusioni (1).

Serie prima. — *Analisi del sangue
della vena splenica e della vena giugulare.*

Esperienza 1.^a — Piccolo cane maschio e giovane, a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica esce a gocce e in piccola quantità. — Si estrae nello stesso tempo di quello della vena giugulare. — Il primo segna 7^o glob., il secondo 2^o glob. — Non si può analizzare la fibrina.

Esp. 2.^a — Cagnetta giovane. Ha mangiato da 4 o 5 ore.

Il sangue della vena splenica esce a getto, e dà un crassamento più duro del sangue della vena giugulare. — Segna 1^o glob. e contiene 4,688 millesimi di fibrina. Il sangue della giugulare dà un crassamento più molle. Segna 4^o glob. e contiene 4,546 millesimi di fibrina.

(1) Queste esperienze durarono parecchi anni e non le avrei potuto fare senza l'aiuto di parecchi egregi amici che mi prestarono l'opera efficace e il consiglio. Li ringrazio tutti, ma innanzi tutti ringrazio l'egregio giovane studente di medicina signor Brera, che per un anno intero sotto la direzione del chiarissimo mio amico prof. Bizzozero prese parte attivissima in queste ricerche. Ringrazio pure l'egregio prof. Lemoigne, il dott. Golgi, e il dott. Cavagnis.

Esp. 3.^a — Cagna robusta e molto grassa. Ha mangiato da quattro ore.

Il sangue della vena splenica esce a getto, segna 3^o glob. e contiene 1,743 mill. di fibrina con tutti i suoi caratteri ordinarij.

Il sangue della vena giugulare forma un crassamento voluminoso, molle ed *elastico*. La fibrina che se ne ottiene colla lavatura presenta caratteri molto singolari. Essa è fragilissima e nello stesso tempo elastica, è trasparente e leggermente opalina, quasi fosse gomma ed ha una frattura concoide. Esaminata al microscopio è perfettamente amorfa. Riscaldata alla temperatura di 100° C. si fonde nella sua acqua, lasciando una materia gommosa secca dietro una lunga evaporazione.

Esp. 4.^a — Cane adulto di statura mezzana a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica segna 2^o glob. e contiene 3,856 millesimi di fibrina.

Il sangue della giugulare segna 1^o glob. e contiene 3,485 millesimi di fibrina.

Esp. 5.^a — Cagna adulta, a digiuno da 48 ore.

Il sangue della vena splenica segna 1^o glob.

Il sangue della vena giugulare segna 0^o glob.

Esp. 6.^a — Cagna adulta, a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica segna 4^o glob. e contiene 1,449 millesimi di fibrina.

Il sangue della giugulare segna 1^o glob. e contiene 1,457 millesimi di fibrina.

Esp. 7.^a — Cane giovane di due mesi, a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica segna 10^o glob. e contiene 5,059 millesimi di fibrina.

Il sangue della giugulare segna 7^o glob. e contiene 3,815 millesimi di fibrina.

Esp. 8.^a — Cane giovane, a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica esce a getto e segna 4^o glob. e contiene 1,438 millesimi di fibrina.

Il sangue della giugulare segna 3^o glob. e contiene 1,401 di fibrina.

Esp. 9.^a — Cane adulto, a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica esce a gocce e segna 4^o glob.

Il sangue della vena giugulare esce a gocce e segna 2^o glob.

Esp. 10.^a — Cane giovane, quattro ore dopo aver mangiato.

Il sangue della vena splenica esce a getto, segna 7^o glob. e contiene 5,140 millesimi di fibrina.

Il sangue della giugulare esce a getto, segna 6^o glob. e contiene 5,645 millesimi di fibrina.

Esp. 11.^a — Cagna adulta. Quattro ore dopo aver preso cibo.

Il sangue della vena splenica esce a getto, segna 3^o glob. e contiene 3,924 millesimi di fibrina.

Il sangue della vena giugulare segna 3^o glob. e contiene 4,864 millesimi di fibrina.

Esp. 12.^a — Cane adulto. Quattro ore dopo aver preso cibo.

Il sangue della vena splenica esce a getto, segna 4^o glob. e contiene 1,977 millesimi di fibrina.

Il sangue della vena giugulare segna 7^o glob. e contiene 1,697 millesimi di fibrina.

Esp. 13.^a — Cagna adulta. A digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica segna 3^o glob. e contiene 2,190 millesimi di fibrina.

Il sangue della vena giugulare segna 4^o glob. e contiene 2,224 millesimi di fibrina.

Esp. 14.^a — Cagna giovane, a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica esce a gocce e segna 6. glob.

Il sangue della vena giugulare esce a gocce e segna 3^o glob.

Esp. 15.^a — Cane adulto, a digiuno da due giorni.

Il sangue della vena splenica esce con discreta celerità, segna 0^o glob. e contiene 1,175 millesimi di fibrina.

Il sangue della vena giugulare segna 1° glob. e contiene 1,386 millesimi di fibrina.

Serie seconda. — Iniezione di urea nel sangue.

Esperienza 1.^a — Aprile. — Cane maschio robusto, del peso di chil. 11,25. — Un piccolissimo salasso esploratorio della giugulare mi dimostra che il sangue segna 0° al globulimetro. Injetto per la stessa vena 15 grammi di urea pura sciolta in 25 grammi d'acqua.

Durante l'operazione, tremiti: subito dopo molta sete. — Nessun altro fenomeno morboso.

Due giorni dopo l'iniezione, faccio alle giugulari un salasso di grammi 318. L'aspetto del sangue è affatto normale. Segna 0° al globulimetro. Contiene 2,402 millesimi di fibrina.

Esp. 2.^a — Aprile. — Coniglio adulto robustissimo.

Injetto per la giugulare quattro grammi di urea disciolti in sei grammi d'acqua. Nessuna conseguenza avvertibile.

Due giorni dopo nuova iniezione di otto grammi di urea disciolta in dieci grammi d'acqua. Appena l'animale vien lasciato in libertà, è preso da convulsioni gagliardissime e muore.

Il sangue raccolto ancor liquido segna 13° glob. e contiene 4,442 millesimi di fibrina.

Sparando il cadavere di questo coniglio, osservo un fatto singolare ed è la contrazione spontanea e gagliarda dei muscoli della spalla destra e del lato corrispondente del torace bagnati dalla soluzione di urea. Questo fenomeno durò dieci minuti, e per alcuni istanti le contrazioni furono così forti da far muovere la gamba destra con moti di estensione e di flessione. Bagnando altri muscoli colla stessa soluzione d'urea, non ho potuto vedere alcuna contrazione spontanea.

Esp. 3.^a — Aprile. — Robusta coniglia adulta.

Iniezione nella giugulare di due grammi di urea in quattro grammi d'acqua.

Due giorni dopo ripeto la stessa iniezione e alla stessa dose.

Si uccide l'animale due giorni dopo. — Il sangue segna 15°

glob. — Ne raccolgo grammi 46,972. Il coagulo è piccolo, duro, molto resistente e nuota in una gran massa di siero verdastro. Contiene 8,089 millesimi di fibrina.

Uccido un'altra coniglia sorella, della stessa età della precedente. — Il sangue segna 4° glob. e contiene 2,628 millesimi di fibrina.

Esp. 4.^a — Maggio. — Robustissimo coniglio maschio che segna 0° glob. — Injetto nel peritoneo grammi sei di urea disciolti in dodici grammi di acqua. Benchè l'operazione riesca perfettamente, senza offesa d'alcun organo importante, l'animale è preso da convulsioni che durano un quarto d'ora e lo uccidono.

Esp. 5.^a — Maggio. — Coniglia robustissima e adulta. — Injetto nella giugulare 6 grammi di urea disciolti in 12 d'acqua distillata.

Subito dopo l'iniezione l'animale è impotente a reggersi e presenta fenomeni di vera catalessi, alternata da tremiti e da convulsioni.

Si mostra malaticcio e con poca fame e viene ucciso 41 ore dopo l'iniezione.

Il sangue segna 8° glob. Il crassamento è durissimo e con tracce di cotenna. Contiene 5,523 millesimi di fibrina.

Esp. 6.^a — Giugno. — Coniglio adulto robusto. — Injetto nella giugulare cinque grammi e mezzo di urea disciolti in 10 grammi d'acqua in due riprese e alla distanza di tre giorni.

Uccido il coniglio un giorno dopo l'ultima iniezione e trovo che il sangue segna 6° glob.

Ucciso un coniglio, suo fratello, e tenuto allo stesso regime, ha un sangue che segna 3° glob.

Non faccio la ricerca della fibrina, perchè nel coniglio operato trovo una pneumonite sinistra, che per la sua influenza notrebbe avere modificato la crasi sanguigna.

Serie terza. — *Iniezione d'acido lattico nel sangue e nel peritoneo.*

Esperienza 1.^a — Gennajo. — Iniezione di tre grammi d'acido lattico puro nel cavo peritoneale di un piccolo porcellino d'India.

L'animale muore due ore dopo. — Si trova un liquido sanguinolento acidissimo nel peritoneo, che presenta al microscopio globuli sanguigni alterati, piastre d'epitelio, corpuscoli pioidi. Urina acida. Congestione attivissima di tutto il tubo intestinale. Endocardio molto arrossato. I globuli sanguigni raccolti nel cuore sono raggrinzati e si vedono gli avanzi di corpuscoli distrutti.

Esp. 2.^a — Gennajo. — Iniezione di due grammi d'acido lattico diluito in 10 grammi d'acqua in un coniglio giovane e nel peritoneo.

L'animale muore otto ore dopo. La pochissima sierosità peritoneale è neutra, e l'urina alcalina. I corpuscoli del sangue non sono alterati. Nessuna alterazione nelle articolazioni e nell'endocardio. Congestione alla base dei polmoni. |

Esp. 3.^a — febbrajo. — Iniezione di mezzo grammo di acido lattico diluito in 20 gr. di acqua nel peritoneo di un coniglio adulto.

L'animale per un pajo di giorni rimane increscioso e senza appetito, ma poi si ristabilisce completamente.

Otto giorni dopo la prima iniezione, se ne pratica una seconda allo stesso modo e alle stesse dosi. — Meno l'appetito perduto, non si nota altro perturbamento nella salute dell'animale.

Cinque giorni dopo pratico una terza iniezione e l'animale muore tre ore dopo.

Autopsia. — Il peritoneo ha aderenze parietali e viscerali. Il liquido peritoneale è roseo ed acido, contiene piastre d'epitelio, coaguletti fibrinosi, globetti rossi e corpuscoli pioidi. Il sangue delle vene cave e del cuore è coagulato e nerissimo, contiene pochi globuli bianchi. Il cuore è così congesto da

sembrare iniettato artificialmente, l'endocardio è evidentemente infiammato. Nessuna alterazione nelle grandi articolazioni.

Infiammazione viva dell'intestino tenue.

Nel sangue degli animali sottoposti alle esperienze 1.^a, 2.^a, 3.^a cerco l'acido urico col metodo di Garrod, ma non posso dimostrarne la presenza.

Esp. 4.^a — Maggio. — Iniezione nel peritoneo di un piccolo porcellino d'India di un decigrammo d'acido lattico diluito in tre grammi di acqua.

Muore sedici ore dopo. — Soliti segni di congestione intestinale. Nessuna traccia di endocardite.

Esp. 5.^a — Giugno. — Iniezione nel peritoneo di un cane di mezzana grandezza di due grammi di acido lattico ed otto grammi di acqua.

Subito dopo l'iniezione, l'animale è preso da convulsioni che durano poco. Perdita di appetito per parecchi giorni. Un giorno dopo l'operazione presenta difficoltà di movimento e massime negli arti posteriori, che non può piegare senza dolore. I fenomeni artrici crescono nel secondo e nel terzo giorno e il cane ha vera febbre.

Ucciso l'animale, mentre il male sembra stazionario, non posso riconoscere alterazione visibile ad occhio nudo nelle articolazioni, ma si trovano tracce evidenti di endocardite. Le valvole semilunari, la mitrale e la tricuspide sono molto rosse, finamente iniettate e rammollite. Prevale l'endocardite nel cuor destro.

Esp. 6.^a — Aprile. — Iniezione nella giugulare di una robusta coniglia del peso di chil. 1,6 di un grammo d'acido lattico puro diluito in 19 grammi d'acqua.

Due giorni dopo ripeto la stessa iniezione nell'altra giugulare.

Durante l'operazione, che si fa però molto lentamente, l'animale è preso da convulsioni.

Tre ore dopo è preso da dispnea grave, per cui si uccide. — Il sangue segna 10⁰ del mio globulimetro e contiene 3,129 millesimi di fibrina.

Uccido una sorella di questa coniglia, che è perfettamente sana. Il suo sangue segna 4^o glob. e contiene 3,004 mill. di fibrina.

Esp. 7.^a — Aprile. — Ripeto l'iniezione d'acido lattico nella giugulare alla stessa dose dell'esp. 6.^a, ma in un coniglio gracile e piccino.

L'animale muore di convulsioni durante l'iniezione. Apro subito il torace e trovo il cuore dilatato e pieno di sangue.

Esp. 8.^a — Aprile. — In un coniglio gracile inietto per la giugulare mezzo grammo d'acido lattico diluito in 9 gr. d'acqua.

Muore dodici ore dopo. — Nessuna alterazione visibile nelle articolazioni. Congestione attiva del polmone. Segni chiari di endocardite. Rammollimento gelatinoso e arrossamento fino delle valvole aortiche.

Esp. 9.^a — Aprile. — Iniezione di mezzo grammo di acido lattico con 10 grammi di acqua nella giugulare d'un grosso coniglio.

Tre giorni dopo si ripete l'iniezione alla stessa dose. — Dispnea e abbattimento grande dopo l'operazione.

Muore il giorno dopo. Nessuna alterazione visibile al cuore, meno un coagulo bianco e resistente nel cuore sinistro. Il sangue, preso ancor liquido dalla cava, contiene particelle bianche di diversa grandezza ed anche di un millimetro di diametro, semi-trasparenti e che danno al sangue un aspetto singolare. Sono costituite da fibrina e globuli bianchi. — Congestione diffusa e intensa ai due polmoni.

Esp. 10.^a — Aprile. — Iniezione di un grammo d'acido lattico diluito con 10 d'acqua nella giugulare d'un grosso coniglio.

Muore dodici ore dopo. Nessun segno palese d'endocardite. Congestione e infiammazione del polmone.

Esp. 11.^a — Aprile. — Iniezione di un grammo d'acido

lattico in 20 d'acqua nella giugulare d'un coniglio adulto. — Di questo liquido vanno perduti otto centimetri cubici.

Tre giorni dopo si fa una seconda iniezione di mezzo grammo d'acido lattico in 9 d'acqua.

Si uccide due giorni dopo. Il sangue segna 9° glob. e contiene 7,634 millesimi di fibrina.

Esp. 12.^a — Aprile. — Iniezione d'un grammo d'acido lattico diluito in 10 d'acqua nella giugulare d'un coniglio adulto. L'animale muore di convulsioni durante l'esperimento.

Esp. 13.^a — Giugno. — Iniezione di mezzo grammo d'acido lattico diluito con 10 d'acqua nella giugulare d'un coniglio adulto. È preso da convulsioni e muore durante l'esperimento.

Esp. 14.^a — Aprile. — Cane adulto e piccino. Il sangue segna 3° glob. — Si iniettano nella giugulare due grammi d'acido lattico diluiti con 20 d'acqua.

Il giorno dopo il cane è abbattuto. L'urina è neutra e sanguinolenta.

Due giorni dopo l'iniezione, l'animale gode di buona salute e il sangue segna 1 glob.

Injetto per l'altra giugulare altri due grammi d'acido lattico diluiti in 30 di acqua.

Nessun turbamento sensibile nella salute. Dodici giorni dopo faccio una terza iniezione per le vene crurali di quattro grammi d'acido lattico con 20 d'acqua.

L'animale soffre, e si presenta prostrato. L'ultima ferita della pelle è suppurante, gangrenosa e fetidissima, mentre le altre due erano guarite per prima intenzione. — Non mangia.

Quattro giorni dopo l'ultima iniezione si uccide l'animale. Il sangue segna 4 glob. e contiene 3,95 millesimi di fibrina.

Autopsia. — Cuore flaccido, valvola tricuspidale gelatinosa. Valvole sufficienti. Fegato grasso e congestione perilobulare. — Congestione dei reni specialmente nella parte corticale. Aspetto grasso dell'epitelio renale, che è pieno di granulazioni. Nessun versamento seroso. Vescica enormemente distesa di urina leggermente acida e non albuminosa.

Esp. 15.^a — Giugno. — Iniezione di un gramma d'acido lattico diluito in 15 d'acqua nella giugulare di un coniglio adulto. — Poche convulsioni durante l'atto operativo.

Muore 10 ore dopo. Segni di endocardite e infiammazione diffusa dei due polmoni.

Esp. 16.^a — Marzo. — Iniezione di mezzo grammo d'acido lattico diluito in 10 grammi d'acqua. — Durante l'atto operativo l'animale è preso da convulsioni delle estremità; nelle ore successive è dispnoico e sofferente. Vive due giorni, presentando anoressia e diarrea.

Nel cadavere si trovano segni evidenti di endocardite e congestione flogistica dei due polmoni.

Narrati i fatti, vediamo se senza farli parlare, ci dicano qualche cosa di per sè soli, senza pressura e senza tortura.

La milza parve a molti fisiologi un laboratorio, in cui la natura ci porgeva spontanea l'occasione di risolvere alcuni i fra più gravi problemi dell'ematologia. In fatti, analizzando il sangue dell'arteria e quel della vena, si poteva vedere qual mutamento avvenisse in questo liquido, passando attraverso ad un vero filtro vivente; e se alcuni cambiamenti andavano sempre d'accordo, facilmente l'uno avrebbe servito di interpretazione per l'altro corrispondente. — Se non che anche la milza rispose poco e male alle aspettative dei fisiologi, ma conviene aggiungere che fu più per colpa di chi interrogava che di chi rispondeva (1).

(1) Ecco alcune notizie sul sangue splenico: — Il coagulo si dice da molti più molle. Robin aggiunge che la sua fibrina è poco elastica e che non si coagula in filamenti.

Béclard ha veduto il siero della vena splenica di un cavallo coagularsi di nuovo dopo essere stato decantato 24 ore dopo l'uscita dalla vena.

Béclard fu tra i primi ad occuparsi del sangue della vena splenica e lo confrontò con quello della giugulare come rappresentante della composizione media del sangue venoso. Le differenze da lui trovate sarebbero di minor quantità di globetti rossi e di maggior quantità di fibrina nel sangue che esce dalla milza. Ecco alcune delle sue analisi.

Sangue della giugulare d'un cavallo vecchio	4,16 milles. di fibrina
Sangue della vena splenica d'un cavallo vecchio	4,62 » »
Sangue della giugulare d'un robusto cavallo di 15 anni	4,01 » »
Sangue della vena splenica d'un robusto cavallo di 15 anni	4,32 » »

La diminuzione media dei globetti rossi sarebbe di 16 millesimi. Così, quando il sangue della giugulare contiene 150 p. di globuli, quel della splenica non ne ha che 136. Egli osservò pure che tanto più elevata è nell'animale la cifra dei globuli e maggiore è la diminuzione dei globuli della vena splenica e viceversa.

In un'altra serie di esperienze il Béclard trovò che la differenza del sangue dell'arteria e della vena splenica è ancor maggiore di quella che si osserva fra la giugulare e la splenica; così pure trovò che il sangue venoso

Molti autori insistono sulla diminuzione nel numero dei globetti. Sopra 1000 parti di sangue, che nel cane contengono 150 di globuli, la diminuzione fu per la vena splenica di 16,54, di 37,11, di 19,43, di 12,82, ecc. Estremi 8,51, 37,11; media 16,08.

Vedi Béclard: *Archives générales de médecine*, 1848.

Fu pure notato da Béclard e da Funke l'aumento dell'albumeina nel sangue della vena splenica. La media sopra 12 esperienze per Béclard fu di 13,02 millesimi.

generale, rappresentato per lui da quello della giugulare, è più povero di globuli del sangue arterioso. Kölliker coi suoi primi studj sull'istologia della milza, in parte contraddetti dai posteriori, e Moleschott colle sue esperienze sull'estirpazione della milza, verrebbero a dare indirettamente ragione al Bèclard. Son poi note le pazienti ricerche fatte nel mio laboratorio di patologia dall'egregio dott. Rovida.

Anche Gray, facendo analisi consimili a quelle del Bèclard, sarebbe venuto agli stessi risultati.

Stinstra giunse alla conclusione che i globuli rossi del sangue si distruggono nella milza ed osservò pure che tre cani e tre conigli, ai quali aveva estirpata la milza, potevano sopportare la fame più facilmente degli animali non operati.

Il Kühne (1), venuto dopo tutti, avrebbe dovuto riassumere meglio di tutti gli studj sull'ematologia della milza; ma egli adotta senza critica le opinioni di Bèclard e di Gray e sbaglia in modo singolare, associando a questi due fisiologi il nome di Funke, il quale invece critica severamente nella sua opera il Bèclard e giunge a risultati opposti. Quanto intricarsi di errori su questo campo! Anche quest'ultimo fisiologo nell'ultima edizione della sua fisiologia cita il Funke suo avversario fra quelli che trovarono un eccesso di fibrina nel sangue della vena splenica (2).

Il sangue della vena splenica, secondo il Kühne, si distinguerebbe dagli altri soprattutto per esser più ricco di acqua e di fibrina, e per appoggiare questo domma ematologico presenta queste cifre.

(1) Kühne: *Lehrbuch der phys. Chemie*. Leipzig, 1866, pag. 140.

(2) Bèclard: *Physiolog.* Ediz. 5.^a, tomo I, pag. 564.

Sangue di cavallo	Acqua	Fibrina	Sostanze insolubili nell'HO bollente	Grasso e materie estrattive
Aorta	71,19—83,0	} 0,17—0,49	19,9	1,0
Arteria splenica	—		—	—
Vena giugulare	79,3	0,22—0,62	19,8	1,1
Vene della milza	83 0—88,0	0,28—1,15	15,1	1,0

Se dunque il Béclard e il Gray avessero osservato bene, la conseguenza sarebbe chiara e preziosa: nella milza si distruggono molti globetti rossi e si forma una corrispondente quantità di fibrina; per cui sarebbe ben constatata una delle origini fisiologiche di questo misterioso fra tutti i principj albuminoidi del nostro organismo. Queste conseguenze furono adottate senza critica da molti autori e si può dire che furono accolte senza quarantena dalla più parte dei medici d'Italia e di Francia.

Se non che il Béclard e il Gray trovarono un potente critico nell' illustre fisiologo tedesco Funke. Questi in moltissime ricerche sul sangue delle vene spleniche del cavallo, del cane, del bue e dell' uomo trovò che i globuli rossi vi si distinguevano per la loro piccolezza, la loro figura più sferica, la incapacità a formar pile, la resistenza della maggior parte di essi all' azione dissolvente dell' acqua e in alcuni perfino per quelli dell' acido acetico. Non parlo della quantità straordinaria dei globetti bianchi trovati da Funke e da Kölliker nel sangue della vena splenica (1); perchè è questo ormai un fatto della

(1) Mi sembrano esagerate le cifre di Hirt, il quale nel sangue dell' arteria splenica trovava 2179 globetti rossi sopra 1 bianco e in quello della vena 70 per 1.

scienza più popolare; ma aggiungerò solo che il Funke trovò in quel sangue una maggior facilità a cristallizzare, ed anzi devesi a questa proprietà la sua scoperta dell'ematocristallina.

Fin qui non c'è contraddizione fra i due osservatori, dacchè appunto il trovare globuli più resistenti e l'osservare maggior tendenza a cristallizzare, prova che nella milza v'ha un processo di regressione distruttiva dei corpuscoli rossi del sangue; ma il Funke, facendo l'analisi del sangue arterioso e del sangue venoso della milza, e adoperando metodi migliori del Béclard, giunse a risultati opposti, per cui non esita a dire che questo fisiologo ha dato cifre false, perchè non ha saputo far bene le analisi e getta la stessa accusa anche in faccia al Gray (1).

Le esperienze del Funke non dimostrano che una cosa sola costante, cioè che il sangue della vena splenica differisce da quello dell'arteria corrispondente per essere più povero di fibrina; ed anzi qualche volta non ne contiene punto; per cui nella milza va distrutta anzi che formata una parte della fibrina del sangue. Davvero che in tanta contraddizione si sarebbe tentati di concludere colla scettica sentenza del Valentin, che le analisi del sangue non hanno alcun valore (2).

Il Funke aveva mosso al Béclard una questione pregiudiziale, dicendogli che il sangue della vena giugulare non si possa in alcun modo comparare con quello della

(1) Funke: *Ueber das Milzvenenblut* — *Zeitschrift für rationelle Medicin*. Tom. 1.^o, pag. 1851. — *Lehrbuch der physiol.*, etc. Erster Band, 1863.

(2) « *Man darf ohne Uebertreibung behaupten, dass kein » bis jetzt mögliches Untersuchungsverfahren genügt, die Beschaffenheit der Blutbestandtheile scharf festzustellen* ». — Valentin: *Versuch einer phys. pathologie des Herzens*, ecc. Leipzig und Heidelberg. Erster Theil., 1866, pag. 249.

vena splenica; dacchè per render valide le sue conclusioni, il Bèclard deve ammettere che il sangue venoso sia sempre più povero di globuli rossi dell' arterioso; ciò che non è provato.

Poggiale e Marchal nell' analisi comparativa del sangue arterioso e del venoso danno 6,17 millesimi di fibrina e 97,46 di globuli secchi per il sangue arterioso e 6,08 di fibrina e 106,05 di globuli secchi nel sangue venoso.

E negli ultimi scritti di Robin trovate che la plasmina del sangue arterioso dà un poco più di fibrina che nel sangue venoso.

Citeremo per ultimo le curiose osservazioni del prof. Enrico Draper di Nuova York, come quasi ignote fra noi. Egli raccolse nelle rane, con tutte le precauzioni che esige la scienza, il sangue dell'arteria splenica, della vena splenica e della gamba amputata (come rappresentante del sangue medio) e raccogliendo le immagini fotografiche dei globuli, numerò poi quanti globuli perfetti e quanti sformati si trovassero nei diversi campi microscopici. Da questi studj il Draper venne alla conclusione che il numero dei globuli imperfetti nel sangue della vena splenica è doppio di quello del sangue medio dell' organismo e che quindi la milza è un organo che distrugge i corpuscoli rossi del sangue. Convien notare che il Draper fece le sue fotografie sempre sul sangue accuratamente disseccato sul porta-oggetti (1).

Dopo tante contraddizioni d' uomini eminenti, è naturale che io modestissimamente porti il mio tributo di fatti coscienziosamente osservati e con molta maggior modestia ancora passi a concludere.

(1) Vedi John. C. Draper *A. Text. Book on anatomy, physiology and hygiene, etc.*, con 170 disegni. Nuova York, 1866, pag. 150 e seguenti. Vedi anche *Journal of medicine of New York*, september, 1858.

Io ho analizzato il sangue di 15 cani, quasi sempre a digiuno, e ho sempre determinato la quantità dei globetti rossi nella giugulare e nella vena splenica, adoperando sempre un grammo di sangue e servendomi del globulimetro, metodo che trovo assai più preciso di quelli fin qui adoperati per la determinazione dei globetti rossi.

Quanto alla fibrina, io ho sempre lasciato coagulare il sangue e ho poi lavato il crassamento fino a perfetta bianchezza; poi l'ho fatto seccare nella calderuola del Berzelius e ho pesato la fibrina così ottenuta.

Sono a notarsi due circostanze che rendono molto più attendibili i miei risultati. La prima è questa: che così come negli altri metodi analitici, la grande quantità dei globetti bianchi contenuti nel sangue della vena splenica tende ad esagerare la cifra dei globetti rossi, perchè anch'essi vengon pesati; col metodo globulimetrico essi tendono a rendere meno trasparente il liquido, e se è possibile un errore, sarà nel far giudicare più ricco di globuli il sangue splenico. Le differenze in meno sono quindi molto eloquenti e molto attendibili. Così dicasi delle analisi della fibrina; perchè le due fibre avute dalla giugulare e dalla vena splenica erano contemporaneamente lavate ed essiccate insieme nella stessa calderuola.

Eccovi schierati in un prospetto i risultati analitici. — Ricorderemo soltanto che la milza ha un'azione intermittente, che ora riceve molto sangue ed ora ne riceve poco; per cui si è dovuto notare lo stato dell'animale, se pasciuto o a digiuno, e lo stato vascolare della milza durante l'esperienza (1).

(1) Estor e Saint Pierre, trovando maggior quantità di ossigeno nel sangue della vena splenica, quando lo stomaco è vuoto, concludono che allora la milza è attiva, confrontandolo colle altre ghiandole che nel tempo della loro attività secretiva danno un sangue più ricco di ossigeno. Ma il Kühne fa benissimo osservare che la milza differisce profondamente dalle ghiandole, perchè nulla secerne, e potrebbe anche rassomigliare ai muscoli, il cui sangue venoso dà meno ossigeno nello stato di contrazione.

Animale sottoposto all'esperienza	Sangue della vena giugulare			Sangue della vena splenica		
	Grado globulimetrico	Numero dei glo- betti rossi per ogni mill. cub. di sangue	Mille- simi di fibrina	Grado globulimetrico	Numero dei glo- betti rossi per ogni mill. cub. di sangue	Mille- simi di fibrina
1.° Cane giovane a digiuno da 2 giorni. Il sangue splenico esce a gocce	2°	5.375.000	—	7°	4.750.000	—
2.° Cagna giovane pasciuta da quattro ore. Il sangue splenico esce a getto	4°	5.125.000	4,546	1°	5.500.000	4,688
3.° Cagna adulta pasciuta da 4 ore. Il sangue sple- nico esce a getto . .	3°	5.250.000	? (1)	3°	5.250.000	1,743
4.° Cane adulto a digiuno da due giorni. Sangue splenico a gocce . .	1°	5.500.000	3,485	2°	5.375.000	3,856
5.° Cagna adulta a digiuno da 48 ore. Sangue splenico a gocce . .	1°	5.500.000	—	0°	5.625.000	—
6.° Cagna adulta a digiuno da 2 giorni. Sangue splenico a gocce . .	1°	5.500.000	1,457	4°	5.125.000	1,449
7.° Cane giovane a digiuno da 2 giorni	7°	4.750.000	3,815	10°	4.375.000	5,059
8.° Cane giovane a digiuno da due giorni. Sangue splenico esce a getto	3°	5.250.000	1,410	4°	5.125.000	1,438
9.° Cane adulto a digiuno da due giorni, a gocce	2°	5.375.000	—	4°	5.125.000	—
10.° Cane giovane 4 ore dopo aver mangiato; a getto	6°	4.785.000	5,645	7°	4.750.000	5,140
11.° Cagna adulta. Idem.	3°	5.250.000	4,864	3°	5.250.000	3,924
12.° Cane adulto. Idem.	7°	4.750.000	1,697	4°	5.525.000	1,977
13.° Cagna adulta a di- giuno da 2 giorni . .	4°	5.125.000	2,224	3°	5.250.000	2,190
14.° Cagna giovane. Idem.	3°	5.250.000	—	6°	4.875.000	—
15.° Cane adulto. Idem. Sangue splenico esce ad onde	1°	5.500.000	1,386	0°	5.625.000	1,175

(1) Vedi serie 1.^a, esperienza 3.^a.

Dopo la pubblicazione di queste esperienze ne ho fatte altre per verificare quale influenza avesse l'estirpazione della milza sulla quantità della fibrina. Ne ho fatto tre sole. Ecco le:

Esp. 17.^a — Ad una robusta coniglia non gravida estirpo la milza. — L'operazione riesce bene e dopo 24 ore uccido l'animale.

Il sangue coagula in 11': al microscopio non presenta che pochissimi globuli bianchi. Trattata con una soluzione di cloruro sodico della densità di 1,055, ci mostra due specie di globuli rossi, gli uni raggrinzati, gli altri quasi inalterati. Sono dunque di diversa composizione. Osservo questo fenomeno tanto nel sangue delle vene cave, come nel sangue misto avuto dalla decapitazione. Il sangue contiene in 1000 parti 5,310 di fibrina.

Esp. 18.^a — Estirpo la milza ad un robusto coniglio; e l'animale non soffre per l'operazione riuscita felicemente. È ucciso quattro giorni dopo l'operazione in uno stato di ottima salute. Il sangue mostra scarsi globuli bianchi e dà all'analisi 5,959 di fibrina.

Esp. 19.^a — Estirpo la milza ad un coniglio e lo uccido in ottima condizione di salute dieci giorni dopo. Il sangue contiene in gr. 23,9, fibrina 0,11, cioè millesimi 4,60.

Anche sull'azione dell'urea ho fatto parecchie nuove esperienze, alcune delle quali aggiungono nuovi fatti a quelli da me già osservati nella prima serie delle mie ricerche.

Esp. 20.^a — Ricevo una stessa quantità di sangue di coniglio ucciso per decollazione in acqua distillata e in una soluzione d'urea. Questa è fatta con gr. 3,5 d'urea per quindici grammi d'acqua distillata e riceve gr. 9,876 di sangue. L'acqua pura è nella quantità di quindici grammi e riceve gr. 8,321 di sangue. — Lasciate coagulare le due porzioni di sangue, trovo che quella nell'acqua pura mi dà 0,025 di fibrina, quella che

ha coagulato nell' urea mi dà 0,010 di fibrina. Il primo contiene quindi millesimi 3 di fibrina, il secondo 1,01.

Esp. 21.^a — Raccolgo il sangue di tre conigli, dividendolo in due volumi eguali di cent. cubici 24,5 e ne verso una in 10 cent. cub. di acqua distillata, l'altra in una eguale quantità di acqua distillata in cui ho disciolto sei grammi di urea. Avvenuta la coagulazione delle due porzioni di sangue, trovo che quella mescolata all' urea dà 1,403 millesimi di fibrina; l'altra che coagulò coll'acqua ne contiene invece 2,200 millesimi.

Esp. 22.^a — Curarizzo un robusto coniglio, mantenendolo vivo colla respirazione artificiale. Quando la paralisi è completa, inietto lentamente nelle sue vene cinque grammi d'urea disciolti in dieci grammi di acqua. Un'ora dopo lo uccido, dissanguandolo e il sangue segna al globulimetro 3° e dà millesimi 3,431 di fibrina.

Esp. 23.^a — Curarizzo una robustissima coniglia e la mantengo viva colla respirazione artificiale. Inietto nelle sue vene nove grammi d'urea disciolti in venti grammi di acqua. Muore dopo un'ora ed un quarto. Il sangue segna al globulimetro 9° e contiene millesimi 1,752 di fibrina.

Esp. 24.^a — Ripeto la stessa esperienza 23.^a sopra un robusto coniglio maschio, ma non vive che 20', ad onta della respirazione artificiale. Il sangue segna 3° glob. e contiene millesimi 5,244 di fibrina.

Esp. 25.^a — Curarizzo una robusta coniglia e la mantengo viva per un'ora colla respirazione artificiale. Uccisa, mi dà un sangue che segna 4° glob. e contiene milles. 1,956 di fibrina. Una coniglia sorella e sana vien uccisa per termine di confronto e mi dà 9° glob. e millesimi 2,500 di fibrina.

Esp. 26.^a — Curarizzo una coniglia robusta e la mantengo viva per un'ora colla respirazione artificiale. Uccisa, mi dà un sangue che segna 2° glob. e contiene mill. 2,528 di fibrina.

Una sorella uccisa per confronto mi dà un sangue che segna 3° glob. e contiene mill. 3,257 di fibrina.

Esp. 27.^a — Una rana è curarizzata. Verifico che a 16° della slitta di Du Bois Reymond (due pile di Bunsen. Temp. 16°, 5 C.) si contrae ancora il tricipite della coscia. Dopo 15' di immersione in una soluzione di grammi cinque di urea in 20 d'acqua, il muscolo è assolutamente insensibile alle più forti correnti d'induzione. Il muscolo omologo dell'altra coscia si contrae ancora a 19°,5. Dopo 1' di immersione nell'urea nessun mutamento nell'eccitabilità. Dopo 2' si contrae a 19° e si osservano nel muscolo contrazioni spontanee. Dopo 6' di immersione si contrae a 9°,5, dopo altri 6' a 8°. Dopo altri 5' è insensibile alle maggiori correnti.

Esp. 28.^a — I muscoli tricipiti della coscia di una rana sono ancora eccitabili a 17°. Messo un muscolo nell'acqua distillata a + 10° C, l'altro in una soluzione d'urea (*Esp. 27.^a*) trovo che il primo si contrae a 13°, quello tenuto nell'urea non si contrae più sotto le maggiori correnti.

Esp. 29.^a — In due robusti conigli inietto sei grammi di urea disciolta in venti grammi d'acqua. Morirono quasi nello stesso tempo, cioè un'ora dopo l'iniezione con convulsioni gagliarde alternate da paralisi.

Esp. 30.^a — In tre conigli (una femmina e due maschi) egualmente robusti inietto sei grammi di urea disciolti in quindici grammi d'acqua. La femmina muore due ore dopo con forti contrazioni. Il sangue segna 6° glob. e contiene millesimi 1,052 di fibrina. Un maschio non sembra soffrire per l'operazione e viene ucciso quarantott'ore dopo. Il sangue segna 10° glob., coagula molto rapidamente e contiene mill. 6,108 di fibrina. Anche l'altro non soffre per l'iniezione di urea e viene ucciso 96 ore dopo l'esperimento. Il sangue segna 4° glob. e cont. millesimi 5,434 di fibrina.

Esp. 31.^a — Inietto in un grasso e robusto coniglio sei grammi di urea disciolti in dieci grammi di acqua. Durante l'iniezione presenta convulsioni, ma poi si ristabilisce comple-

tamente. Poche ore dopo è ucciso. Il sangue coagula con tanta rapidità che non si può farne la globulimetria. Contiene millesimi 2,739 di fibrina.

Esp. 32. — Ripeto la stessa esperienza 31.^a in un altro coniglio e collo stesso risultato; ma questa volta uccido l'animale 48 ore dopo l'iniezione. Il sangue segna 9^o glob. e contiene millesimi 7,282 di fibrina.

Esp. 33.^a — In tre conigli egualmente robusti e fratelli inietto quattro grammi di urea sciolti in 13 centim. cubici di acqua.

Uno di essi è ucciso quarantott' ore dopo e contiene millesimi 19,373 di fibrina segnando al globul. 10^o. La coagulazione è rapidissima e il crassamento di straordinaria durezza è cotennoso.

Il secondo è ucciso quattro giorni dopo. Il sangue si coagula meno rapidamente del primo, dà un coagulo meno duro, segna 7^o glob. e dà millesimi 6,650 di fibrina.

Il terzo è ucciso due giorni dopo. Il sangue segna 9^o glob. e contiene 11,587 millesimi di fibrina.

Le esperienze sull'urea hanno un valore molto maggiore per la genesi della fibrina, e così come sono semplicissime nella loro parte tecnica, danno luogo a minori errori e ci conducono a conclusioni lucide e sicure.

Io aveva già fatto nei miei studj sul globulimetro (1) quattro iniezioni di urea e aveva sempre veduto che la quantità dei globetti distrutti era in ragione dell'urea iniettata.

Quanto all'aumento della fibrina, io mi era accontentato di giudicarne dalla durezza del crassamento e qualche volta dall'aspetto cotennoso del sangue. In queste nuove esperienze io ho potuto determinare più di una volta

(1) Mantegazza: *Del globulimetro*, ecc. Milano, 1865. « *Gazzetta Medica Italiana Lombardia* », 1865. Tomo 4.^o della Serie V.^a.

anche la quantità della fibrina coll'analisi, e mi sono avvicinato anche in altro modo al vero più di prima, analizzando contemporaneamente il sangue di un coniglio sano fratello dell'operato e tenuto nelle stessissime condizioni igieniche. Ecco il prospetto delle esperienze:

Animale e quantità d'urea iniettata	Grado globulimetrico	Numero dei glo- betti rossi per ogni millime- tro cubico di sangue	Quantità di fibrina
1. ^a Coniglio, gram. 2 di urea	7 ^o	4.750.000	Crassamento dur. ^o
2. ^a » » 3 »	11 ^o	4.250.000	Idem, con cotenna
3. ^a » » 8 »	16 ^o	3.625.000	Idem.
4. ^a » » 11 »	21 ^o	3 000.000	Idem, con cotenna
5. ^a » » 4 »	13 ^o	4.000.000	4,442 millesimi
6. ^a » » 4 »	14 ^o	3.875.000	8,089 »
7. ^a » » 6 nel peri- toneo, morte violenta	—	—	—
8. ^a » » 6 nella giu- gulare	8 ^o	4.625.000	5,523 »
9. ^a » » 5 »	6 ^o	4.875.000	—
10. ^a Cane del peso di 11 chilo- grammi, urea gram. 15	0 ^o	5.625.000	2,402 milles. (1)

(1) Benchè nella relazione dei singoli esperimenti il lettore possa trovare alcune analisi comparative del sangue fisiologico e di quello modificato dall'esperienza nello stesso animale, sarà bene richiamare alcune analisi che vanno d'accordo colle nostre.

Sangue del coniglio — fibrina 3,20 mill. Poggiale.
 » » — » 3,80 » Nasse.
 » di sedici cani — » 2,10 » Andral e Gavarret.
 Sangue del porcellino d'India — (giugulare) 3,10. Mantegazza.
 » del coniglio globetti rossi per m. c. 5.625.000—4.250.000, Mantegazza.
 » porcellino d'India » » 5.500 000—4.250.000, Idem.
 » del cane » » 5.625.000—4.750.000, Idem.

Le esperienze coll'acido lattico furono fatte collo stesso metodo di quelle dell'urea, ma se ne aggiunsero altre nelle quali l'iniezione fu fatta nel peritoneo e non nella giugulare. Oltre al darci qualche lume sulla genesi della fibrina, esse in parte confermano e in parte infirmano gli studj del Richardson e di altri sull'importanza eziologica dell'acido lattico nel reumatismo articolare acuto.

Ed ora, dopo aver veduto lo stato attuale della scienza sull'argomento che ho preso a trattare e il metodo sperimentale da me adoperato, vedrò di stringere in poche parole il succo del mio lavoro, sicchè possa essere letto anche da quelli che hanno poca pazienza o poco tempo di leggere.

1.^o Il confronto analitico del sangue della vena giugulare e della splenica di uno stesso animale non può darci mezzi sicuri per farci affermare con tutto rigore di logica scientifica che nella milza una quantità di globetti rossi si distrugga e si formi una quantità corrispondente di fibrina.

2.^o Perchè la milza serva a mettere in chiaro senza contraddizione questa azione fisiologica della fibrina, converrà sempre confrontare il sangue dell'arteria splenica con quello della vena corrispondente, ripetendo molte e molte analisi e con metodi migliori di quelli adoperati fin qui dal Béclard e dal Gray.

3.^o Nel cane le differenze di composizione fra il sangue della giugulare e della vena splenica non sono costanti, parlando sempre soltanto della quantità dei globuli rossi e della fibrina.

4.^o Il carattere più saliente del sangue che ritorna dalla milza dei cani, confrontato con quello della vena giugulare, è di essere più povero nei globetti rossi e più ricco di fibrina. Vi sono però molte eccezioni, nelle quali

i due sangui sono quasi eguali e nella giugulare troviamo minor quantità di globuli e maggior quantità di fibrina.

5.^o Pare che quando l'animale è a digiuno e il sangue esce a gocce dalla vena splenica, venga più profondamente modificato di quando l'animale ha mangiato e il sangue circola rapidamente nella milza. Questo fatto andrebbe d'accordo con quanto hanno osservato Estor e Saint Pierre sui gas del sangue splenico.

6.^o Non sempre vanno d'accordo nella giugulare e nella splenica queste due combinazioni: molta fibrina e pochi globuli, molti globuli e poca fibrina; possiamo anzi trovare tutte le combinazioni possibili.

7.^o La massima diminuzione da me osservata dei globetti rossi nel sangue della vena splenica è di 625,000 globetti rossi per ogni millimetro cubico di sangue; il massimo aumento della fibrina fu di 1,244 millesimi.

8.^o Nel sangue della giugulare si può trovare una fibrina di caratteri assai diversi di quella che ritorna dalla milza col sangue della vena splenica; prova sicura che questo albuminoide può subire profonde modificazioni in questo viscere (Serie 1.^a, Esp. 3.^a).

9.^o Le analisi di Béclard travasate da un libro all'altro di fisiologia non hanno ancora un legittimo domicilio nella scienza e non possono avere il valore di un dogma, che determini le funzioni ematopoietiche della milza e spieghi la genesi fisiologica della fibrina nell'organismo vivente.

10.^o In quindici esperienze non ho mai trovato nel cane un sangue di vena splenica che non contenesse fibrina.

11.^o L'estirpazione della milza nei conigli non sembra avere un'influenza sensibile sulla quantità della fibrina del sangue (Esp. 17.^a, 18.^a, 19.^a).

12.^o L'iniezione dell'urea nelle vene è il mezzo più

sicuro per produrre in una volta sola e rapidamente anemia globulare e iperinosi.

13.^o Sembra quindi dimostrato come una delle sorgenti meglio accertate dell'aumento della fibrina nell'organismo vivente sia l'aumento dell'urea.

14.^o Con quattro grammi di urea in due iniezioni si possono distruggere in quattro giorni 1,250,000 globetti rossi per ogni millimetro cubico di sangue e portare la fibrina da 2,628 millesimi a 8,089 millesimi. Undici grammi d'urea possono distruggere 1,875,000 globetti rossi (1).

15.^o In un caso (Esp. 33.^a) ho potuto coll'iniezione dell'urea portare la fibrina di un coniglio a 19 millesimi.

16.^o Dosi forti di urea iniettata nelle vene e nel peritoneo possono uccidere gli animali con convulsioni gagliarde, senza che vi sia stato tempo perchè l'uroemia diventi una ammonioemia.

17.^o Piccole dosi di urea possono essere eliminate senza produrre alcun danno sensibile sulla salute. Un cane di 11 chilogrammi può avere nel sangue in una volta sola 15 grammi di urea senza presentare che un pò di sete e qualche tremito nervoso; e può eliminarla per via delle urine, senza aver modificata sensibilmente la crasi del sangue.

18.^o Le esperienze sulle iniezioni di urea nel sangue devono essere fatte di preferenza sugli erbivori, perchè con piccole dosi di urea si ottengono effetti potenti, essendo il loro sangue organizzato in modo da contenerne fisiologicamente piccolissima quantità.

19.^o L'urea aggiunta fuori dell'organismo al sangue non aumenta la quantità della fibrina ma la diminuisce e così pure nell'animale vivo essa non cresce subito dopo l'iniezione nè quando si fa in animale curarizzato e te-

(1) Mantegazza: *Del globulimetro*, pag. 41.

nuto vivo per un'ora, ciò che dimostra che il fatto dell'iperinosi dietro l'iniezione di urea è ancora oscuro nella sua genesi, e la mia teoria sulla dissoluzione dei globetti rossi sostenuta anche da Eisenmann rimane ancora una ipotesi.

20.° L'urea iniettata nelle vene non produce il suo effetto che dopo un certo tempo, cresce per raggiungere un massimo e poi scomparire.

21.° L'iniezione dell'acido lattico produce effetti molto diversi secondo le dosi e il grado di concentrazione, e secondo che venga introdotto nel peritoneo, o nelle vene.

22.° Iniettato nel peritoneo produce effetti di irritazione locale e quindi peritonite ed entero-colite che possono uccidere l'animale.

23.° Gli effetti generali più costanti dell'iniezione dell'acido lattico nel peritoneo o nelle vene sono la congestione dei polmoni ed anche la loro infiammazione, l'arrossamento o il rigonfiamento o segni varj di un'irritazione flogistica dell'endocardio, la diminuzione dei globetti rossi del sangue e l'aumento della fibrina.

24.° Nel cane ho osservato una volta sintomi di reumatismo articolare acuto con endocardite (Esp. 5.^a) e vera febbre. — Non ho però mai potuto osservare alterazioni nè distruzioni parziali o totale delle valvole del cuore; per cui in nessun caso ho mai potuto produrre artificialmente un vizio cardiaco, anche adoperando dosi forti e mortali di acido lattico, come dice di aver osservato qualche sperimentatore.

25.° L'acido lattico iniettato nelle vene può produrre anche la congestione infiammatoria dei reni e l'ematuria (Esp. 16.^a).

26.° L'acido lattico, così come fa l'urea, può produrre diminuzione dei globetti rossi e produzione di grande quantità di fibrina.

Un cane che ha 5,250,000 globetti rossi può perdere

per l'azione dell'acido lattico 125,000 globetti e presentare un aumento di fibrina che giunge probabilmente al doppio del normale.

Un coniglio che ha 5,125,000 globetti, può perderne 750,000 e da 3,000 millesimi di fibrina può giungere ad averne 3,129.

Un altro coniglio può perdere 625,000 globetti e può veder crescere la sua fibrina fino a 7,634 millesimi.

27.° In tre animali sottoposti all'azione dell'acido lattico non ho potuto dimostrare la presenza dell'acido urico nel sangue, adoperando il metodo analitico del Garrod.

28.° Nel sangue degli animali sottoposti all'azione dell'acido lattico si possono trovare particelle bianche di diversa grandezza ed anche di un millimetro di diametro, semitrasparenti, costituite da fibrina e globuli bianchi, che potrebbero avere un'influenza embolica nella produzione delle pneumoniti lattiche.

29.° L'azione dell'acido lattico sul sangue e quindi sull'organismo è assai più complessa di quella dell'urea; nè possiamo constatare la stessa esattezza nel rapporto fra la diminuzione dei globetti rossi e l'aumento della fibrina.

30.° È molto probabile che nel reumatismo articolare acuto e in altre affezioni accompagnate da una discrasia iperinetica e dove non si conosce un focolajo di formazione fibrinosa, la fibrina si formi nel sangue per l'accumularsi di qualche elemento che rapidamente distrugge i globetti rossi (1).

(1) Eisenmann in una nota nel suo rendiconto sulla patologia generale dice che il forte aumento di fibrina nel reumatismo articolare acuto si deve, secondo lui, alla distruzione dei globetti rossi, per cui rimane poi anche un'anemia. *Cannstatt's Jahresbericht*, ecc., Würzburg, 1866. B. 2, pag. 64.

CAPITOLO SECONDO.

Insussistenza della teorica di Zimmermann, Beltrami e Lussana sulla genesi della fibrina da riduzione dei muscoli. — La ripetizione dell'esperimento di Lussana dà risultati opposti ai suoi. — Analisi del sangue di animali sottoposti alla corrente indotta o uccisi per tetano artificiale. — Analisi del sangue di animali uccisi dopo violento esercizio muscolare. — L'analisi del sangue di tre uomini affetti da tetano traumatico contraddice anch'essa la teorica di Beltrami. — Il sangue degli animali affamati o dissanguati non può essere argomento nè favorevole nè contrario a questa teoria. — Mie analisi di sangue nell'inanizione e dopo il salasso. — Quattro trasfusioni di sangue nel cane e analisi di esso prima e dopo l'esperimento. — Conclusioni delle mie esperienze.

La fibrina sembra destinata ad esercitare i fisiologi e i medici ad un vero lavoro di Sisifo. Essa è così proteiforme, è così pieghevole a tutte le teoriche, che inganna i più acuti osservatori, e a volta a volta vediamo sorgere e sfasciarsi i più splendidi edifizj rizzati sopra di essa. Tra questi sicuramente va posta la teoria del dott. Cesare Beltrami, il quale credette dimostrare che la fibrina della linfa e del sangue riconosce nel detrito muscolare la propria derivazione. Questa opinione fu difesa anche in Germania e ultimamente fra noi dal prof. Lussana (1) a cui la sincera amicizia che ci lega non ci impedirà di muover guerra in questo campo, dove crediamo ch'egli abbia del tutto errato il cammino. Il Benvenisti, senza esperimenti proprii, ma con un ricchissimo corredo

(1) Lussana. « Ricerche fisio-patologiche sulla fibrina del sangue ». Firenze 1867.

di dottrina (1) combatteva la teorica del Beltrami e del Lussana. E davvero che questo era uno dei pochi casi, nei quali si poteva combattere gli esperimenti colle parole, senza bisogno di ripetere quelli degli avversarii. Bastava ricordare quel che Lussana stesso confessa nelle prime pagine del suo lavoro, che cioè il sangue arterioso sembra contenere qualche maggior quantità di fibrina che non il venoso, e soprattutto bastava ricordare, che con una infiammazione locale prodotta da una scottatura o da un vescicante noi possiamo produrre tanta fibrina quanta ne vogliamo, senza che per questo abbisogni una alterata crasi del sangue, nè il più piccolo movimento muscolare. In ogni modo però io volli contrapporre fatti a fatti e se ho peccato è nell'esigerne da me stesso un numero eccessivo, per cui spero che almeno da questo lato avremo fatto un passo innanzi, sbarazzando il terreno da un errore che lo ingombrava; e tanto più pericoloso, perchè raccomandato da nomi egregi.

Lussana in un'analisi fatta da lui in compagnia dell'egregio prof. Lemoigne del sangue di cavallo, trova che il sangue arterioso contiene maggior quantità di fibrina del venoso, a un dipresso un quarto di più, e aggiunge *che quell'aumentarsi della fibrina ha luogo tra le vene giugulari e tra le cave, cioè in corrispondenza alle foci generali della linfa entro al sistema venoso, ove cresce di quasi un quarto la detta quantità di fibrina*. Noi vedremo nel terzo capitolo come questa affermazione sia per noi preziosissima, perchè viene a con-

(1) Beavenisti. « Distinzione dei principj chimici che si hanno dalle metamorfosi regressive dei diversi tessuti fondamentali e critica delle due funzioni fibrinogena e respiratoria che si accordano ai muscoli ». « Atti del R. Istituto Veneto ». Venezia 1867-68.

ferma della nostra teoria sulla vera causa della coagulazione del sangue. Anch'io ho fatto una analisi comparativa del sangue arterioso e del venoso.

*Esp. 34.^a — Sangue della cava ascendente
di un robusto coniglio contiene fibrina mill. . 8,525
Sangue dell'aorta ventrale » » » 9,639*

Ma molte più del Lussana ne ho fatto, confrontando il sangue di animali obbligati ad un eccessivo lavoro muscolare con quello di altri animali tenuti allo stesso regime, ma in uno stato di riposo; così come ho confrontato il sangue che esciva da membra tetanizzate con quello che esciva da membra in riposo; ed ho ottenuto risultati opposti a quelli dell'egregio Lussana; per quanto io mutassi le condizioni dell'esperimento, per quanto io invitassi ad assistermi nelle mie esperienze uomini egregi, onde fossero testimoni dei miei risultati. All'unica sua *Esp. 2.^a* (pag. 23) ecco quante esperienze io abbia a contrapporre.

Esp. 35.^a — Un robusto coniglio, fratello dell'altro sottoposto all'esperienza precedente, è galvanizzato con corrente indotta fortissima nelle membra inferiori per lo spazio di un'ora, e presenta convulsioni tetaniche intermittenti molto gagliarde.
— Durando l'esperimento, si raccoglie il
Sangue della cava ascendente: contiene fibrina mill. 5,636
Sangue dell'aorta ventrale » » » 9,045

Esp. 36.^a — Due robuste coniglie sono sottoposte per 40' a correnti tetanizzanti generali, finchè ne sono uccise. Una di essa mi dà un sangue che contiene mill. 2,59 di fibrina. L'altra mi dà un sangue che contiene mill. 7,66 di fibrina.

Esp. 37.^a — Il sangue della vena femorale di un coniglio coagula in 19', quello dell'arteria femorale in 14'. — Sottoposto il membro corrispondente per venti minuti a forte corrente d'induzione, il sangue arterioso coagula in 13', il venoso in 15'.

Esp. 38.^a — Ad un robusto cane denudo e taglio il nervo ischiatico destro appena uscito dal foro ischiatico, poi ne sottopongo il moncone periferico ad una corrente galvanica interrotta. Le contrazioni muscolari sono fortissime. Dopo 7' dalla parte più alta della vena femorale profonda tanto dell'uno quanto dell'altro arto raccolgo la stessa quantità di sangue. Quello dell'arto sano mi dà mill. 2,000 di fibrina. Quello dell'arto galvanizzato mi dà mill. 1,75.

Esp. 39.^a — Ripeto la stessa esperienza sopra un altro cane, ma faccio durare la corrente galvanica per quattordici minuti. Il sangue della vena femorale dell'arto sano mi dà mill. 2,21 di fibrina. Il sangue della vena dell'arto galvanizzato mi dà mill. 2,14 di fibrina.

Esp. 40.^a — Due conigli fratelli e sottoposti all'egual regime alimentare son messi a confronto, cioè uno è in riposo, l'altro è sottoposto per due ore a correnti generali tetanizzanti e per le quali muore. Il suo sangue avuto dalla decapitazione contiene mill. 2,534 di fibrina, il sangue del fratello sano ne contiene 2,600 mill.

Esp. 41.^a — Confronto due conigli piccoli di eguale età e della stessa razza. Uno di essi è sottoposto per cinque giorni a un'ora circa di correnti tetanizzanti generali. Nel sesto giorno sono uccisi entrambi. Il sangue del sano contiene mill. 3,346 di fibrina, quello del tetanizzato contiene 5,833 millesimi.

Esp. 42.^a — Ripeto la stessa esperienza con altro coniglio robusto, ma la tetanizzazione dura nove giorni. Il suo sangue contiene millesimi 5,355 di fibrina.

Esp. 43.^a — Ripeto la stessa esperienza con altri due conigli. Uno di essi subisce nel primo giorno tre ore di tetano, nel secondo quattro ore, nel terzo sette ore, nel quarto altre sette ore che lo fanno moribondo. Ucciso mi dà un sangue che contiene mill. 5,565 di fibrina; il sano mi dà un sangue che contiene mill. 3,376. In questo caso come in parecchi altri nei quali ho tenuto calcolo del tempo impiegato per la coagulazione, osservo che il sangue degli animali sottoposti alla cor-

rente indotta gagliarda si coagula prima del sangue normale e dà un coagulo che si contrae con molto maggiore energia.

Esp. 44.^a — Metto a confronto due conigli di egual età e razza. Uno di essi è sottoposto ad una forte galvanizzazione per corrente indotta tetanizzante per lo spazio di un'ora. Il dì seguente è galvanizzato per due ore fino alla morte. Appena ucciso, mi dà un sangue che contiene mill. 2,780 di fibrina. Quello del coniglio sano contiene fibrina mill. 2,359.

Dopo aver obbligato i muscoli a contrarsi sotto l'irritazione galvanica, feci un'altra serie di esperienze, nella quali obbligai gli animali ad un violento esercizio muscolare, e anche queste ebbero lo stesso risultato contrario alla teorica del Beltrami.

Esp. 45.^a — Una robusta coniglia è obbligata a violenti salti per un'ora al giorno e per cinque giorni di seguito. — Uccisa, mi dà un sangue che segna 4.^o al globulimetro e contiene millesimi 2,926 di fibrina. Un'altra femmina, sorella della precedente, tenuta allo stesso regime ma in riposo, ha un sangue che segna 3.^o glob. e contiene mill. 2,415 di fibrina.

Esp. 46.^a — Tre conigli sono obbligati a violenta corsa per un'ora al giorno e per lo spazio di sette giorni. Il sangue dell'uno di essi segna 2.^o glob. e mi dà mill. 2,882 di fibrina: quello dell'altro segna 3.^o glob. e mi dà mill. 5,963 di fibrina. Il terzo mi dà un sangue che segna 2.^o glob. e contiene mill. 2,894 di fibrina.

Esp. 47.^a — Una grossa coniglia robustissima e non gravida per una settimana di seguito è sottoposta ad ogni giorno ad un violento esercizio fino ad esaurimento delle forze, facendola inseguire da un cane. Uccisa mi dà un sangue, il cui siero è colorato dall'ematosina, e la fibrina non si lascia imbiancare rimanendo sempre rosea. Segna 9.^o glob. e contiene mill. 9,642 di fibrina.

Se la teoria del Beltrami fosse vera, nessuna malattia dovrebbe dare più del tetano una iperinosi straordinaria, essendo continua e violenta la contrazione di tutti i mu-

scoli del corpo; e invece nessun ematologo ha notato grossa cotenna nei tetanici, nè ha classificato questa malattia fra quelle che sono accompagnate da ricchezza di fibrina. Lo stesso Lussana (pag. 9^a) a cui questa ricchezza sarebbe stata tanto opportuna per sostenere la sua tesi, dando il prospetto di sangui iperinetici, non potè classificarvi quello dei tetanici. Io però non volli accontentarmi di dati negativi, e approfittando di tre casi di tetano, ne esaminai il sangue per determinare la quantità di fibrina che contenevano.

Esp. 48.^a — Sangue di un giovane robusto affetto da tetano traumatico, cavato dal braccio ventiquattro ore prima della sua morte. Crassamento molle e senza cotenna. Fibrina 4,834 millesimi. È a notarsi che in questo caso la causa del tetano era una vasta bruciatura in una gamba, seguita da violenta infiammazione.

Esp. 49.^a — Uomo robusto affetto da tetano traumatico per una ferita d'arma a fuoco in una mano. Il salasso vien praticato poche ore prima della sua morte. Crassamento molle, senza cotenna. — Sangue gr. 105,83. Contiene fibrina 0,282, cioè millesimi 2,66.

Esp. 50.^a — Uomo adulto affetto da tetano traumatico per ferita in un piede. — Sangue a crassamento molle e senza cotenna. — Contiene fibrina mill. 1,60.

Queste tre osservazioni sono di una classica eloquenza. In un caso di tetano trovo la fibrina normale, in un altro al dissotto della media fisiologica; e nell'unico caso in cui essa è aumentata, è perchè insieme al tetano abbiamo un'estesa infiammazione della gamba.

Che se l'esperienza di Lussana dell'agnello galvanizzato perde ogni valore dinnanzi ad altre esperienze che danno opposto risultato, se i tetanici e gli animali uccisi dalla fatica rovinano dai fondamenti la teorica da

lui sostenuta, si potrà forse appellarsi alla fame, e il professore di Padova non esita ad appoggiarsi ad essa per dimostrare, che quando la riduzione organica è cresciuta, aumenta anche la fibrina. Già il Benvenisti con molta arguzia fece osservare che molti autori (Denis, Becquerel, Rodier) avevano trovato invece una diminuzione di fibrina nella fame, e che gli stessi fisiologi citati in appoggio della dottrina del Beltrami erano stati messi innanzi con poca prudenza, perchè dicevano appunto il contrario di quanto si sarebbe potuto desiderare. Così pure negli animali salassati il Brücke trovava che la fibrina invece di crescere diminuiva, discendendo dietro successive sottrazioni da 0,223 a 0,068, da 0,291 a 0,184.

In ogni modo, qualunque fosse il risultato delle analisi del sangue degli animali affamati o dissanguati, parmi che da esso non potrebbe ritrarsi alcun corollario, nè per appoggiare, nè per combattere la dottrina beltramiana; perchè nell'inanizione tutti i tessuti (benchè in proporzioni diverse) e non soltanto i muscoli danno il loro contingente per mantenere il lavoro della vita, e il bilancio dei muscoli che lavorano o dimagrano è assai complesso e solo in parte conosciuto (1). D'altronde l'au-

(1) Basterebbe fra tutti gli studj fatti in questi ultimi anni sul lavoro muscolare citare i lavori di Fick e Wislicenus, onde persuadersi che il far teoriche sopra la trasformazione degli albuminoidi per spiegare la fibrina del sangue sia temerario e perfino assurdo. Fick e Wislicenus in una ascesa al Faulhorn conclusero che la forza meccanica e il calore sviluppati dall'esercizio muscolare non si possono derivare nè solamente, nè principalmente dall'ossidazione del tessuto muscolare.

Il dott. Frankland ha sottoposto questi studj ad un accurato esame e determinò il calore e quindi anche la forza meccanica che si producono dall'ossidazione delle sostanze albuminoidi, e confrontando i suoi risultati con quelli degli osserva-

mento di fibrina negli animali salassati potrebbe provare, invece di una maggiore riduzione muscolare, una maggiore entrata di corpuscoli linfatici nel sangue.

È per queste ragioni che io feci molte analisi del sangue degli animali affamati o dissanguati, non già per trovarvi un appoggio o un'arme in favore della teorica beltramiana o contro di essa, ma per aggiungere anch'io il mio contingente di fatti a questa parte tanto oscura dell'ematologia.

Esp. 51.^a — Un coniglio robusto è messo a digiuno per cinque giorni e moribondo di fame viene ucciso. Il sangue coagula in 25', contiene fibrina millesimi 2,661.

Esp. 52.^a — Otto conigli fratelli ed egualmente robusti son messi a confronto per tre giorni. — Tre di essi mantenuti a lauta dieta sono uccisi; e mi danno un sangue che contiene mill. 2,50 di fibrina.

Gli altri conigli son tenuti a digiuno per tre giorni. Due di essi uccisi mi danno mill. 2,81 di fibrina. Altri tre tenuti a digiuno per lo stesso tempo mi danno mill. 2,79 di fibrina.

Esp. 53.^a — Quattro conigli son tenuti a digiuno per 72 ore. Uccisi danno un sangue che contiene mill. 2,25 di fibrina.

tori alpini, trovò che essi andavano pienamente d'accordo. Par quindi che il muscolo, a guisa di una macchina a vapore che adopera il carbone, si serva di una materia probabilmente idrogeno-carbonata, che ossidandosi produce la forza.

Anche il prof. Parkes fece all'Ospedale Netley due serie di esperienze accuratissime, nelle quali determinò tutta la quantità di nitrogeno, che esce dall'organismo e giunse alla stessa conclusione generale dei fisiologi svizzeri; ma aggiunse poi che l'azoto vien ritenuto e fors' anche assorbito e assimilato dal muscolo durante il lavoro, mentre viene eliminato nel periodo di riposo che succede al lavoro.

British Associations, etc. Proceedings of the Royal Society, 1867, etc.

Esp. 54.^a — Quattro conigli fratelli son messi a confronto. Due di essi ben pasciuti e svenati mi danno un sangue che contiene mill. 2,68 di fibrina. Gli altri due messi in stato di agonia dopo quattro giorni di digiuno assoluto mi danno un sangue che contiene mill. 3,16 di fibrina.

Esp. 55.^a — Due conigli fratelli son messi a confronto. Uno di essi lantamente pasciuto mi dà un sangue che contiene mill. 3,125 di fibrina, l'altro ucciso dopo cinquanta ore di digiuno mi dà un sangue che contiene mill. 3,573 di fibrina.

Esp. 56.^a — A quattro conigli faccio piccoli salassi dalla giugulare in modo di raccogliere una quantità complessiva di gr. 58,195 di sangue. Contiene mill. 2,01 di fibrina.

Il giorno dopo faccio a tutti quattro un nuovo salasso complessivo di gr. 75,615 che contiene fibrina 0,305; cioè millesimi 4,03.

Il di seguente nuovo salasso ai tre superstiti. Il sangue contiene mill. 5,82 di fibrina.

Esp. 57.^a — Ad un cane robusto e di mezzana grandezza si fa dalla giugulare un salasso di 65 centimetri cubici di sangue, che contengono mill. 1,78 di fibrina. Un'ora dopo si fa la trasfusione dello stesso sangue nel cane e l'operazione riesce benissimo. Nuovo salasso dopo un'ora. Contiene mill. 1,17 di fibrina.

Esp. 58.^a — Ad un cane robusto e mezzano si estraggono dalla giugulare gr. 75 di sangue, del quale dopo la battitura gli si iniettano di nuovo gr. 66. Il resto serve all'analisi e dà mill. 1,04 di fibrina. Dopo ottanta minuti un salasso di sessanta grammi mi dà un sangue che contiene mill. 0,84 di fibrina.

Esp. 59.^a — Si fa un salasso dalla giugulare di gr. 105,77 in un cane di mezzana grandezza. Sessanta grammi di questo sangue dopo la battitura sono trasfusi nello stesso cane. Il sangue contiene mill. 2,62 di fibrina. Dopo la trasfusione si lasciò passare un'ora e mezza e un nuovo salasso mi dà un sangue che contiene mill. 2,25 di fibrina.

Esp. 60.^a — Ad una piccola cagnetta faccio un salasso di sessanta grammi dalla giugulare. Contiene fibrina mill. 3,42. Ridotta quasi all'agonia, si ristabilisce completamente, e dopo 24 ore viene di nuovo salassata. Il sangue contiene mill. 3,07 di fibrina.

Ed ora ci sembra venuto il tempo di stringere i nodi al pettine e di concludere.

La teorica sostenuta da valenti fisiologi, che la fibrina sia un prodotto di riduzione dei tessuti, non può reggere al martello della critica più semplice e più indulgente. Da una parte vediamo nei tessuti infiammati artificialmente prodursi tanta fibrina, quanto si vuole, senza che per questo si modifichi la crasi del sangue e sia accelerata la riduzione organica; così come abbiamo febbri violente, che pur sono riduzioni acutissime e combustioni di tessuti senza che esse siano accompagnate da iperinosi. Se quella teoria avesse qualche fondamento serio, dovremmo avere straordinaria copia di fibrina nel sangue dei tetanici, che muojono dopo una fatica muscolare gigantesca, e invece in due tetanici troviamo normale o diminuita la fibrina e in uno la vediamo aumentata quando insieme al tetano si ha una forte infiammazione della gamba; ma anche in questo caso l'aumento è molto inferiore a quello che si osserva nella pleurite, nella pneumonite e soprattutto nell'artrite acuta, dove insieme ad un grado massimo di iperinosi abbiamo un riposo grandissimo dei muscoli. Queste sono armi raccolte nel campo clinico e basterebbero, se ad usura anche la fisiologia sperimentale non venisse con vero lusso di fatti a demolire la teoria beltramiana. Animali tormentati da lunghe ore di tetano, o uccisi per tetano artificiale, o obbligati ad un esercizio muscolare esagerato, mi presentano ora diminuzione di fibrina, ora fibrina normale ed ora aumento, senza che questi diversi risultati siano spie-

gabili colle diverse quantità del moto, colla diversa energia del movimento; prova sicura che la riduzione del muscolo ha così piccola parte nel fenomeno, da non farsi sentire nell'ultimo risultato; mentre l'aumento del calore, dei moti del cuore e dell'acido carbonico esalato, sono effetti costanti del moto cresciuto e quindi gli tengon dietro necessariamente. Che se l'esercizio eccessivo della corsa e del salto dà un numero maggiore di aumento in confronto della galvanizzazione, è perchè nel primo caso oltre all'esercizio muscolare abbiamo esagerato aumento dei polsi e del respiro, e l'esperienza si complica con molti elementi. Le galvanizzazioni però sciolgono la questione.

Nei conigli tenuti per più giorni a digiuno o lasciati morir di fame io ho trovato una quantità normale di fibrina o leggermente cresciuta; ma già abbiám veduto come anche un forte aumento non proverebbe nulla nè prò nè contro la dottrina beltramiana, e così dicasi degli animali salassati.

Per la costanza dei risultati sono importanti le quattro trasfusioni di sangue fatte nel cane, coll'analisi del sangue prima e dopo l'operazione. Questi esperimenti provano che il sangue estratto poco dopo, o anche un giorno dopo, è più povero di fibrina di quello che aveva il cane in condizione di perfetta salute e prima che fosse salassato.

Parmi dunque che con tutto il rigore della logica scientifica si possa concludere che tanto i fatti clinici quanto gli anatomopatologici e le esperienze fisiologiche si accordano nel togliere ogni fondamento di vero alla teoria beltramiana sull'origine della fibrina; e, solo essa potè rimanere per qualche tempo sul nostro orizzonte, grazie all'oscurità dell'argomento, ai fatti male osservati e quindi falsi o a fatti veri male interpretati (1).

(1) All'ultima ora mi cadono sotto gli occhi alcune esperienze

CAPITOLO TERZO.

La mia teoria sulla causa della coagulazione del sangue e degli altri liquidi fibrinosi. — Mia comunicazione preventiva. — Divinazione confusa del Beale. — Fatti di fisiologia e di patologia che dimostrano la verità della mia spiegazione. — Critica dell'esperienza classica di G. Müller sulla filtrazione del sangue di rana. — Esperienza fondamentale sul liquido infiammatorio prodotto dall'applicazione di un vescicante. — Esame microscopico di cinquantacinque essudati infiammatori. Conclusioni.

Sono ormai quasi due anni che io presentava all'Istituto Lombardo (adunanza del 29 aprile 1869) una mia comunicazione preventiva, nella quale io chiamava l'attenzione dei fisiologi e dei medici sopra una mia teoria, con cui mi pareva di spiegare la coagulazione del sangue e degli altri liquidi spontaneamente coagulabili, siano poi il frutto della vita normale o patologica; quali sono la linfa, il chilo e i varj essudati infiammatorii. E in quell'occasione io dicevo, che se adoperavo la parola di teoria e non diceva d'un fiato che credevo di avere scoperto la vera causa della coagulazione del sangue, era

di Generisch, fatte sotto la direzione di Ludwig, le quali, se pure ce ne fosse bisogno, basterebbero a seppellire per sempre la teoria beltramiana. Generisch separò la metà posteriore di un cane appena ucciso, e legate le necessarie arterie e vene, istituì la circolazione artificiale degli arti posteriori con sangue defibrinato, facendo nello stesso tempo contrarre fortemente i muscoli per mezzo dell'elettricità. Per varie ore il sangue rosso esciva dalle vene e i muscoli si conservarono contrattili; ma ad onta di questo non fu che sul principio che il sangue che esciva dalle vene, conteneva un pò di fibrina: più tardi non ne conteneva punto ad onta che le contrazioni muscolari continuassero.

perchè in campo tanto oscuro, un punto d'interrogazione, più che modestia, parevami un dovere di coscienza scientifica. Con quella comunicazione preventiva io intendevo assicurarmi il primato della scoperta o dell'errore e richiamare i lumi della critica sulla mia teoria, mentre intendevo con nuove osservazioni e nuovi sperimenti a raccogliere i materiali per un lavoro di lunga lena.

La critica non si fece aspettare; e il prof. Sangalli (1) mi mosse subito alcune obbiezioni, alle quali io risposi e che furono ribattute anche dal prof. Bizzozero e dal prof. Polli. Io però concludevo col dire che, onde non perder tempo in immature ed inutili discussioni, dichiarava di non voler più continuar in quella sterile polemica fino a che non fosse pubblicato tutto intiero il mio lavoro originale sulla causa della coagulazione del sangue. Ed oggi io mantengo la parola, pubblicando i fatti coi quali io intendo spiegare a modo mio la coagulazione del sangue e degli altri liquidi fibrinosi.

Fino ad ora nessuna delle ipotesi messe innanzi per spiegare la coagulazione del sangue regge al rigore della critica scientifica, e per quanto importante sia la scoperta dello Schmidt, che la fibrina è il risultato della combinazione di due albuminoidi, il fibrinogeno e la paraglobulina, riman sempre a sapersi, perchè questi corpi, liquidi nel sangue circolante, si combinino poi nel cadavere o in alcune condizioni particolari della vita.

(1) Sangalli. « Osservazioni sull'efficacia dei globuli bianchi del sangue a produrre le coagulazioni di esso e degli altri liquidi fibrinosi ». « Rendiconto del R. Istituto Lombardo », vol. 2.^o, fasc. XIII e XIV. Adunanza del 1 luglio e 15 luglio 1869. — Sangalli. « Altre osservazioni contrarie all'idea », ecc. Seconda comunicazione. Ibidem. Vol. 11, fasc. XV. Adunanza del 29 luglio 1869.

Ora io credo che la coagulazione del sangue si debba ad una irritazione dei globuli bianchi, i quali per contatto di corpi stranieri o di tessuti infiammati o tolti fuori delle condizioni fisiologiche del loro scambio nutritivo, mandano fuori una sostanza che è la fibrina o per dirlo più esattamente, un albuminoide, che è poi la sorgente della fibrina o del coagulo fibrinoso. Così le divinazioni del nostro Polli sulla vitalità del sangue danno la mano alle altre del Beale, il quale aveva creduto che gli stessi globuli bianchi si trasformassero in fibrina, come può vedersi dalle sue figure.

Siccome io credo che nella osservazione inesatta del Beale vi sia però una divinazione della mia teoria, voglio in brevi parole esporre le sue idee.

Beale crede che dovunque il sangue si rallenta o si arresta, i corpuscoli bianchi non solo si vanno accumulando, ma si moltiplicano. Aggiunge che nei coaguli il numero di questi corpuscoli è grandissimo e in alcuni casi la massa principale dei coaguli ne è costituita. Anche nelle pneumoniti egli crede di vedere l'essudato quasi unicamente costituito di piccolissimi corpuscoli granulari, che consistono in materia vivente (*living matter*) che crescono e si moltiplicano rapidissimamente. Anche nei cilindri trasparenti de' tubi uriniferi egli ha osservato nel centro piccole cellule granulari in processo di generazione (*increase*).

Beale ha divinato che la fibrina sia un prodotto della morte dei globuli bianchi del sangue, ma nei suoi studj non ha tenuto calcolo alcuno delle ricerche dello Schmidt, che erano già state pubblicate da tre anni e nella sua ipotesi ha progredito più sulle ali della fantasia che per la via maestra dell'osservazione. Spiega poi con certa temerità tutti i casi nei quali la fibrina non coagula, dicendo che in quel caso tutte le particelle di materia vivente sono istantaneamente distrutte e si decompongono

subito dopo in sostanze che non posseggono la facoltà di coagularsi.

Il micrografo inglese spiega l'organizzazione dei coaguli nell'interno del corpo colla moltiplicazione dei corpuscoli bianchi che vi si trovano; e che possono, secondo le circostanze, o dar luogo a pus, o a tessuto connettivo (1).

Per me la fibrina non è un principio immediato e fisiologico del corpo animale, ma è sempre il risultato d'un turbamento patologico o della morte; è un prodotto di quei piccoli organismi che si chiamano leucociti, corpuscoli semoventi, ecc.

Senza bisogno di esperimenti, molti fatti della fisiologia e della patologia, che balzano spontanei all'occhio dell'osservatore, dovevano mettere sulla strada di scoprire la vera causa della coagulazione del sangue e dei liquidi fibrinosi; ed eccone i più importanti.

I globuli rossi non sono per nulla necessari alla formazione della fibrina; dacchè coagula la linfa, coagulano gli essudati sierosi infiammatori che non contengono un solo globulo rosso. Tutti i liquidi capaci di coagulare contengono globuli bianchi e il sangue ne contiene in massima quantità, dopo aver ricevuto nel suo circolo la linfa. Lo stesso Lussana, senza neppur pensare ch'io pubblicherei la mia teoria, tutto preoccupato dell'origine muscolare della fibrina, afferma che *l'aumento della fibrina ha luogo tra la vena giugulare e la cava cioè in corrispondenza alle foci generali della linfa entro al sistema venoso, ove cresce di quasi un quarto la detta quantità di fibrina. Se poi il sangue arte*

(1) Lionel S. Beale. *On the germinal matter of the blood with remarks upon the formation of fibrin, etc.* Quarterly Journal of microscop. science. London 1864.

rioso mostrò qualche maggior copia di fibrina che non quella della vena cava, appare che se ne debba accagionare l'ulteriore tributo datone dalla vena e dai linfatici del cuore e dei polmoni (1).

Anche il Sangalli dice di avere veduto essudati infiammatorii senza leucociti, benchè poi, contraddicendosi, aggiunga di aver trovato qualche rarissima cellula incolora. Dunque anch'egli ve ne ha trovati, dacchè nella parola di *rarissime* v'è già un'affermazione ben diversa dal non *contenere nemmeno globuli bianchi*. Quando il prof. Sangalli trova qualche raro leucocito in un prodotto infiammatorio, li chiama cellule incolore; quando invece ve ne scorge moltissime, li chiama globuli purulenti. È questo un modo molto facile di deludere le difficoltà, soprattutto quando il mio collega non sa ben dire se creda o non creda all'uscita dei globuli bianchi dai vasi. Anzi a questo proposito egli pare in principio della sua risposta contestare la possibilità di questo fatto, mentre sul finire della sua Memoria par ch'egli si rallegrirebbe se questa uscita dei leucociti si verificasse. Dinnanzi ai fatti le parole non valgono e io coi miei occhi li ho veduti uscir da vasi e molte e molte volte li hanno veduti uscire osservatori più esperti e più acuti di me. Il prof. Sangalli non ci insegna meglio degli altri a distinguere un leucocito da un corpuscolo purulento: le sue obiezioni a questo riguardo parmi dunque non abbiano alcuna portata. E molto minore portata hanno le osservazioni di coaguli antichi, nei quali non si trovasero o non si sapessero trovare i leucociti che li hanno prodotti. Forse che negheremo l'origine da cellule embrionali dei tessuti già adulti, perchè quelle cellule più non esistono?

(1) Lussana, op. cit., pag. 17

Nella donna gravida, nella vena splenica, nella leucocitosi fisiologica della digestione, vanno quasi sempre d'accordo l'aumento dei globetti bianchi e la ricchezza fibrinosa del sangue.

Ecco le notizie più sicure del sangue leucemico:

Il sangue leucemico tolto all'individuo vivo non è così alterato che già ad occhi nudi ed in ciascuna goccia si possa subito riconoscere la natura della malattia. Lasciandolo però in riposo dopo averlo defibrinato, i corpuscoli rossi precipitano al fondo, mentre gli incolori formano uno strato superiore più o meno grosso, bianco-giallognolo, coll'aspetto di vero pus (ganz eiterartig). (« Virchow. Gesammelte Abhandlungen », pag. 183).

Quando si lascia coagulare il sangue ottenuto dal salasso da un leucemico, e quando questo sangue è in condizioni tali da formare una cotenna, i globuli bianchi si riuniscono in ammassi, che si dispongono tra la cotenna e il coagulo rosso; sicchè sollevando la cotenna si scorge la sua superficie inferiore coperta di piccoli noduli grigi o grigio-rossi costituiti da globuli bianchi.

Talvolta il numero dei globuli bianchi è così grande che sopra lo strato dei globuli rossi si raccoglie uno strato continuo, uniforme e denso di globuli incolori, ed io ho veduto dei casi, in cui nettamente il sangue si poteva dividere in tre strati; al disopra la cotenna, poi lo strato di globuli incolori, poi quello dei globuli rossi. (« Gesammelte Abhandlungen », p. 183; 1862).

I risultati dell'esame chimico del sangue leucemico, finchè furono indirizzati solo all'analisi quantitativa, rivelarono fatti interessanti ma poco decisivi. L'albumina, la fibrina, i sali del siero sono relativamente normali, la parte acquosa aumentata, i componenti solidi e specialmente i corpuscoli rossi diminuiti... Scherer vi scoperse ipoxantina, acido acetico, acido formico, ecc.

Analisi di sangue tolto dal vivente.

	1	2	3	4	5	6
Peso specifico	—	—	—	1041,5	1036,0	1049,5
Acqua . .	815,8	816,07	819,8	854,5	881,0	820,0
Sostanz. solide	184,2	183,93	180,2	145,5	119,0	180,0
Fibrina . .	4,46	7,08	4,75	6,0	2,3	5,0
Residui dello						
siero . .	82,35	75,22	77,52	72,0	67,0	95,0
Globuli san-						
guigni. .	97,39	101,63	97,93	67,5	49,7	80,0
	Vogel e	Parkes	Parkes	Ro-	Ro-	Ro-
	Strecker			bertson	bertson	bertson

(« Virchow's Archiv », vol. 5, p. 65.

Questi risultati vengono confermati nella *Patologia cellulare*.

Nelle infiammazioni, dovunque vedo accorrere grandi masse di globuli bianchi, vedo formarsi pseudomembrane, coaguli fibrinosi, ecc. Le ricerche di Virchow avevano già dimostrata falsa l'opinione che la fibrina depositata nei tessuti infiammati preesistesse nel sangue e la sua produzione è localizzata nel punto irritato e secondo lui la discrasia iperfnotica è consecutiva.

Dove l'uscita dei globuli bianchi è più facile, come nelle cavità sierose, negli alveoli polmonari, sulla pelle, ecc., vedo più spesso la fibrina che nei parenchimi dei visceri.

La quantità normale della fibrina del sangue va d'accordo assai più con quella dei globuli bianchi che con quella dei globuli rossi, e la sostanza fibrinoplastica ottenuta dallo Schmidt, nei varj tessuti, proviene fuor d'ogni dubbio dai corpuscoli del connettivo, che si trovano sparsi dovunque.

La storia naturale e la fisiologia della fibrina si accordano in tutto colla sua storia chimica tracciata così stupendamente dallo Schmidt. La cornea, che è ricca

di corpuscoli semoventi, dà quantità grandissima di sostanza fibrinoplastica; mentre la cartilagine, che non ne contiene, non è capace di far coagulare alcun liquido con fibrinogeno.

Un essudato peritoneale della vaginale o di un'altra sierosa può mantenersi liquido indefinitamente, quando i corpuscoli bianchi come in loro domicilio naturale vi si muovono e vivono, ma usciti all'aria o in contatto di corpi stranieri, la irritazione dei corpuscoli è accompagnata da produzione di fibrina.

Iniettando l'acido lattico nelle vene degli animali (Capitolo I), abbiamo già veduto nel sangue particelle bianche di diversa grandezza ed anche di un millimetro di diametro, semitrasparenti, costituite da globuli bianchi circondati da fibrina.

È noto che il sangue coagula assai più spesso in un vaso ampio che in un vaso stretto ed alto, perchè tutto ciò che favorisce il contatto dei corpuscoli bianchi coi corpi stranieri e ne facilita l'irritazione, affretta pure la formazione della fibrina.

La perduta energia coagulativa di un sangue lasciato a sè stesso si spiega colla progressiva alterazione dei corpuscoli bianchi. Un sangue di vitello spremuto dal suo crassamento, che quando è fresco in un paio di minuti ci fa coagulare un liquido coagulabile; dopo che è lasciato in un piatto piano da 13, 15 a 24 ore, non coagula più che in un'ora o in un'ora e mezza. Anche il coagulo è molto più molle e gelatinoso (Schmidt).

La formazione graduata e lenta della fibrina nel seno di un plasma e la continua e successiva contrazione del coagulo sono fenomeni, che assai meglio si accordano colla graduata contrazione e alterazione dei corpuscoli bianchi che con un'azione chimica di due corpi che si combinano.

È già stato osservato che il chilo e la linfa prima

di passare attraverso alle ghiandole hanno minor tendenza a coagulare, che dopo averle attraversate; ma è anche certo, che dopo averle attraversate, contengono una quantità molto maggiore di corpuscoli bianchi.

Le parole di *diminuzione* e di *aumento dell'energia fibrinoplastica del sangue*, adoperate spesso dallo Schmidt nei suoi classici lavori, e che possono sembrare sulle prime veri ontologismi, sono invece divinazioni della vera causa della coagulazione del sangue.

Il plasma di sangue di cavallo senza globuli, e il plasma superiore a una cotenna son sempre emanazioni del denso strato di globuli bianchi che sta tra la fibrina e i globetti rossi.

L'esperienza classica di G. Müller della filtrazione del sangue di rana fu travasata di libro in libro con poca critica; ma io l'ho ripetuta più volte dinnanzi ad autorevoli testimoni e ho potuto convincermi che i globuli bianchi passano attraverso il filtro; o se non passano, il liquido filtrato non si coagula più. Del resto, il sangue delle rane nell'estate presenta fenomeni singolari che meritano d'essere studiati. Io in due anni successivi per ben quattro volte ho raccolto il sangue di molte rane, e l'ho veduto separarsi in due strati, uno inferiore rosso, l'altro superiore di siero citrino; ma bastava agitare il liquido, perchè i due strati si confondessero, ripristinando la condizione del sangue appena estratto dai vasi. Il riposo rifaceva i due strati, ma vero coagulo non si aveva. — Anche al microscopio non potei verificare la presenza della fibrina.

Una volta (26 giugno), raccolto il sangue di 39 rane ben pasciute, dopo 24 ore ad una temperatura fra $+15^{\circ}$ e $+20^{\circ}$ i globetti rossi si eran deposti, i bianchi stavano in sottil velo fra lo siero soprastante, ma non si aveva vero coagulo. Filtrando il sangue attraverso ottima carta

Berzelius, non riuscì a raccogliere che *un mezzo milligrammo di fibrina*.

L'esperienza di Müller va dunque riveduta e corretta; e in ogni modo non può invocarsi come argomento pro o contro qualunque teorica sulla coagulazione del sangue.

Del resto, meglio che col sangue sibillino delle rane, noi possiamo assistere alla coagulazione di un liquido fibrinoso, ripetendo questo semplicissimo esperimento, che consiglio di rifare agli increduli e anche al Sangalli, benchè egli vissuto tra i cadaveri abbia un disprezzo solenne per le esperienze fisiologiche. Eppure anche la sua scienza prediletta dove sarebbe mai, senza le esperienze sugli animali? Forse ancora ai tempi del Morgagni.

Esp. 61.^a — Applico una mosca di Milano all'avambraccio. Dopo dodici ore pungo la vescica formata e raccolgo sopra un filtro lo siero. Passano globuli bianchi e siero e nella capsulina sottoposta si forma fibrina. Filtro immediatamente il liquido: non passano più globuli bianchi e il siero non coagula più.

Io ho fatto una serie di osservazioni del liquido sieroso spremuto dai vescicanti, specialmente per lo scopo di dimostrare che la quantità dei globuli purulenti non andava d'accordo collo stato generale del malato (come sembrava voler credere Paget); ma esse potranno servire anche a mostrare come sempre dove si trova fibrina si trovano globuli bianchi; e come la proporzione dei due elementi non possa spiegarsi che colla quantità diversa di materia fibrinoplastica e di fibrinogeno, che si trovano in un liquido coagulabile. Si possono avere in questi liquidi infiammatorii in qualche rarissimo caso corpuscoli senza fibrina, così come molte altre volte si ha pus senza fibrina; ma non si ha mai una sol volta fibrina senza corpuscoli bianchi.

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
1	Salice Pietro, d'anni 45, contadino, della prov. di Pavia. — Dispepsia da quattro mesi. Apiretico. Dieta discreta. Costituzione mediocre.	Epigastrio	Rarissimi globuli purulenti	Strato grosso di fibrina gelatinosa verso il derma, densa e stipata verso l'epidermide, zeppa tutta quanta di miriadi di globuli purulenti.
2	Branca Domenico, imbianchino, d'anni 16, di Canobbio. — Tubercolosi in 1. ^o stadio con leggerissima bronchite da 4 giorni. Costituzione mediocre. Dieta scarsa. Piccola febbre.	Regione sternale media	Rarissimi globuli purulenti	Strato fibrinoso discratamente denso, zeppo di globuli purulenti specialmente negli strati che toccano il derma.
3	Granata Giuseppe, contadino, d'anni 37, della prov. di Pavia. — Tubercolosi in 2. ^o stadio. Costituzione mediocre. Varii mesi di malattia. Dieta discreta. Olio di merluzzo. Apiretico.	Idem	Nessun globulo	Strato fibrinoso denso con pochi globuli purulenti. Molte cellule epiteliali giovani.
4	Pietro Nascimbene, contadino, d'anni 36, della prov. di Pavia. Tubercolosi in 1. ^o stadio da 2 mesi. Costituzione mediocre. Dieta abbastanza lauta. Olio di merluzzo. Apiretico.	Idem	Rarissimi globuli purulenti	Sottilissimo strato fibrinoso con pochissimi globuli. — Nello strato che tocca il derma giovani cellule epiteliche.
5	Brovarone Giacomo, impiegato alla ferrovia, d'anni 41, piemontese. — Buona costituzione. Tubercolosi in 1. ^o stadio. Da 4 mesi. Dieta scarsa. Febbre. Olio di merluzzo.	Idem	Molti globuli purulenti	Leggerissimi fiocchetti di fibrina sparsi nello siero e zeppi di globuli purulenti.
6	Platti Francesco, d'anni 23, sarto, della prov. di Pavia. — Nefrite albuminosa	Lato destro del torace	Rarissimi globuli purulenti	Strato molto denso di fibrina gelatinosa, che chiude nelle sue maglie

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
	acuta da 3 settimane. Pleurite destra con spandimento. Costituzione pessima. Febbre. Dieta quasi nulla. Morte cinque giorni dopo l'applicazione del vescicante. Verificazione coll'autopsia della diagnosi.			una gran copia di siero. Contiene pochi globuli che abbondano di più negli strati vicini al derma.
7	Pietro Rossi, tessitore, d'anni 37, di S. Martino Siccomario. — Tubercolosi in 2. ^o stadio con tuberc. mesenterica. Costituzione meschina. Febbre viva. Ammalato da un anno. Morto 15 giorni dopo il vescicante.	Regione ombelicale	Rarissimi globuli purulenti	Leggerissimi fiocchetti di fibrina galleggianti nello siero zeppo straordinariamente di globuli purulenti.
8	Teodoro Lecchi, attore drammatico di Brescia, d'anni 33. — Ammalato da due anni. Emaciazione somma. Tubercolosi in 3. ^o stadio. Morte 10 giorni dopo l'applicazione del vescicante.	Regione sternale media — Vescicante d'uno scudo	Pochi globuli purulenti	Manca affatto la fibrina. — Pagina interna dell'epidermide zeppa di globuli di pus con alcune giovani cellule epiteliche.
9	Giovanni Bianchi, contadino, di anni 18. — Pleurite sinistra. Impubere per inazione. Pessima costituzione.	Idem grande	Qualche grosso globulo purulento	Strato denso e stipato di fibrina, finamente granuloso e senza globuli e cellule epiteliali giovani negli strati superiori.
10	Cerruti Alessandro, contadino, d'anni 37. — Otite senza febbre. Sordità. Buona costituzione.	Alla nuca	Qualche globulo purulento	Strato denso e tenace di fibrina. Inferiormente molti globuli purulenti. Negli strati superiori molto epitelio pavimentoso in diverso grado di sviluppo.
11	Miscandola Giovanni, contadino, d'anni 46. — Iperτροφία della milza.	All'ipocondrio sinistro	Rarissimi globuli purulenti	Strato sottilissimo di fibrina molto floscia e trasparente. Pagina in-

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
				terna con discreta copia di globuli purulenti e globuli rossi, benchè non si veda sangue ad occhio nudo. Moltissime cellule epiteliali giovani.
12	Giuseppe Braga, imbianchino, di Lugano, d'anni 20. — Tubercolosi miliare acuta. Morte. Applicazione del vescicante 15 giorni prima della morte.	Al petto	Rarissimi globuli purulenti	Strato denso tenacissimo di fibrina. Pagina interna con molti globuli di pus e di sangue e molte cellule granulose. Strati inferiori della fibrina pieni di globuli purulenti e cellule granulose. Strati superiori di pura fibrina.
13	Rampazzi Giovanni, contadino, d'anni 54. — Pleurite cronica.	Lato sinistro laterale del torace	Idem	Strato denso e stipato di fibrina tenace, quasi senza globuli. Strati sottopidermici con molte cellule epiteliali giovani. Dove l'epidermide non presenta fibrina, è coperta da uno strato di moltissimi globuli purulenti assai grandi e più granulosi del solito. Alcuni globuli rossi.
14	Girolamo Bottini, d'anni 19, caffettiere. — Tubercolosi 1.º stadio. Sciatica sinistra.	Regione ileoischiatrica	Siero abbondantissimo con rarissimi globuli purulenti	Pagina interna dell'epidermide con poche cellule granulose molto grandi e cellule epiteliche giovani. Fibrina in gran copia, densa, elastica con struttura fibrillare tipica. Rarissimi globuli. Molte giovani cellule epiteliche negli strati superiori.

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
15	Maragnoni Francesco, di anni 53, contadino. — Congestione epatica. Costituzione logorata da abuso di salsi (300).	Ipocondrio destro	Sieroabbondantissimo con alcuni globuli purulenti	Piccolissima copia di fibrina floscia e zeppa di globuli purulenti e cellule epiteliali giovani. Pagina interna dell'epidermide con miriadi di globuli purulenti ed alcuni globuli rossi.
16	Gavini Lazzaro, d'anni 29, contadino. — Pleurite doppia. Vescicante al 5. ^o giorno di malattia, il 25 maggio.	Lati del torace	Senza globuli	Strato grosso e abbastanza stipato di fibrina con molte cellule purulenti granulose. Strati di giovani cellule epiteliche.
17	Idem. Il 28 maggio.	Regione ombelicale	Alcuni globuli purulenti	Strato fibrinoso, sottile, con molte cellule giovani epiteliche e globuli di pus. Dopo l'estrazione dello siero si è coagulata della fibrina, che è molto trasparente e contiene dei globuli di pus.
18	Idem. Il 28 maggio.	Nel mezzo del petto	Maggior quantità di globuli purulenti	Lo strato fibrinoso è più grosso e stipato, benchè il vescicante si sia fermato un tempo minore sulla pelle. La fibrina trasparente, che si è coagulata dopo il taglio dell'epidermide, presenta dei globuli di pus, ma in minor quantità che nel caso precedente.
19	Rafaldi Antonio, contadino, d'anni 33. — Nevralgia auricolare. Applic. del vescicante dopo 3 giorni di applicazioni di atropina e cloroformo.	Dietro l'orecchio	Molti globuli di pus	Tracce appena visibili di fibrina zeppa di globuli purulenti.

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
20	Reggiori Lorenzo, muratore, d'anni 26. — Pleurodinia sinistra.	Parte sinistra laterale del torace	Pochi globuli di pus	Pagina interna dell'epidermide con discreta copia di globuli purulenti ed alcuni rari globuli rossi. Strato sottile di fibrina floscia ed opaca quasi senza globuli. Molti strati di giovani cellule epiteliche.
21	Cancro uterino.	Ipogastrio. Vescicante piccolo	Pochissimi globuli di pus. Pochissimo siero	Nessuna fibrina. Pochi globuli di pus nella pagina interna dell'epidermide.
22	Congestione spinale reumatica.	Regione lombare. Vescicante grande	Pochissimi globuli di pus. Qualche globulo rosso. Siero abbondante	Discreta copia di fibrina mediocrementemente stipata. Strati inferiori con vari globuli di pus. Moltissime cellule epiteliche giovani. Strati superiori di pura fibrina finamente granulosa.
23	Tubercolosi. 2. ^o stadio.	Regione sternale media	Rarissimi globuli purulenti. Qualche globulo rosso	Strato sottile di fibrina discretamente densa. Non globuli. Strati stipati di giovani cellule epiteliche.
24	Perotti Giuseppe, contadino, d'anni 35, di Gropello. — Dispepsia.	Epigastrio	Pochi globuli di pus nello siero	Strato sottile di fibrina aderente all'epidermide.
25	Maddalena Cami, contadina, di Cambio, d'anni 43. — Apiretica. Diarrea con sospetto di cirrosi epatica incipiente.	Regione del fegato	Idem	Idem.

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
26	N. N., contadina, d'anni 30. — Irritazione gastrica.	Epigastrio	Qualche rarissimo globulo	Strato sottilissimo di fibrina poco densa, zeppa di globuli purulenti molto grandi. È coperta verso l'esterno da cellule epiteliche giovani.
27	Graja Carolina, contadina, di Villanova, d'anni 27. — Apiretica. Reumatismo articolare cronico.	Dorso della mano sinistra	Idem	Strato mucilagginoso appena visibile di fibrina zeppo di globuli purulenti. Cellule epiteliche giovani appena al disotto dell'epidermide.
28	Angelo Degrandi, contadina, d'anni 42, di Lardirago. — Reumatismo articolare cronico. Apiretica.	Idem	Nessun globulo purulento	Strato discretamente tenace, ma molto denso di fibrina. Negli strati inferiori molti globuli purulenti. Nei superiori cellule epiteliche giovani e non pus.
29	Marabelli Luigia, d'anni 17, cucitrice, di Pavia. — Apiretica. Tubercolosi mesenterica. Clorato di potassa ed oppio.	Regione ombelicale	Rarissimi globuli purulenti	Strati grossi di fibrina stipata senza globuli purulenti. Qualche raro e sottile strato di cellule epiteliche.
30	N. N., d'anni 25. — Spandimento pleuritico (sinistro). Non febbre.	Regione laterale sinistra	Idem	Nessuna fibrina. Non pus.
31	N. N., contadino, d'anni 65. — Anasarca da vizio cardiaco. Molta gravezza del male. Muore pochi giorni dopo.	Regione del cuore	Alcuni globuli di pus e globuli di sangue in egual numero. Qualche fiocchetto natante zeppo di gl. purulenti. Ap-	Nessuna fibrina aderente all'epidermide. — Strato sottile di giovani cellule epiteliche. Qualche globulo di sangue.

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui - fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
			pena tracce di fibrina	
32	Aguzzi Giovanna, contadina, d'anni 40, di Colombarone. — Enfisema con bronchite. Febbre.	Regione laterale destra del torace	Qualche rarissimo globulo di pus	Nessuna traccia di fibrina. Nella pagina interna dell'epidermide strato sottilissimo di globuli purulenti.
33	È del N.º 28. — Quattro giorni dopo.	Dorso della mano destra	Nessun globulo di pus	Fibrina gelatinosa, che rassomiglia del tutto alla chiara dell'uovo. Tien chiusi molti globuli purulenti. È stipata solo dove è in contatto coll'epidermide. I globuli purulenti decrescono mano mano si esaminano gli strati superiori.
34	N. N. — Gastrite.	Epigastrio	Rarissimi globuli di pus	Strato denso e stipato di fibrina, alternanti con strati sottili di cellule epiteliche giovani; tanto nella parte superiore che inferiore. Nessun globulo.
35	N. N. — Ascite.	Addome	Rari globuli di pus	Tracce appena visibili di fibrina con alcuni globuli di pus e cellule epiteliche giovani.
36	Antonia Galimberti, contadina, di Varzi, d'anni 30. — Apiretica. Tubercolosi.	Regione sternale media	Idem	Non si raccolse che lo siero.
37	N. N., d'anni 38. — Iperτροφία della milza.	Ipocondrio sinistro	Molto siero. Molti globuli di pus	Strato discretamente grosso di fibrina con molto pus. Cellule giovani epiteliche.

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
38	N. N., d'anni 50. — Vomito.	Epigastrio	Molto siero con pochissimo pus	Discreta quantità di fibrina piuttosto stipata, discreta quantità di cellule giovani epiteliche.
39	N. N., d'anni 23. — Gastrite lenta.	Epigastrio	Poco siero pochi globuli di pus	Discreta quantità di fibrina molto elastica e piuttosto stipata; mediocre quantità di cellule epiteliche giovani.
40	Bianchi Teresa, contadina, d'anni 31, di Fossarmata. — Congestione epatica e tubercolosi. Apiretica.	Ipocondrio destro	Molto siero con materia colorante della bile	Molta fibrina con pochi globuli purulenti ed alquanto cellule epiteliche. La fibrina quasi gelatinosa.
41	Ipertrofia di cuore. Anasarca. Somma gravezza del male.	Sottomam- maria sinistra	Qualche rarissimo globulo di pus. Molto siero	Nessuna traccia di fibrina. Pagina interna dell'epidermide con pochi globuli di pus e cellule epiteliche giovani.
42	Crotti Maria, contadina, d'anni 21, di Tromello. — Dispepsia con gastralgia. Apiressia. Cura negativa. Buona costituzione.	Epigastrio	Molto siero. Qualche raro globulo di pus	Strato denso di fibrina gelatinosa, zeppa di globuli di pus negli strati inferiori. Qua e là gruppi di cellule epiteliche giovani.
43	Pleurite destra con spandimento. — Anni 21.	Lato destro del torace	Molto siero. Qualche raro globulo di pus	Tracce quasi invisibili di fibrina mucilaginosa quasi amorfa, appena finalmente granulosa e che chiude alcune cellule granulose e pochi globuli di pus.
44	Morini Carolina, contadina, di Prea, d'anni 18. — Febbre. Tubercolosi.	Regione sternale media	Molto siero. Qualche rarissimo o	Strato discreto di fibrina mediocrementenace: negli strati infe-

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epitelio
			globulo di pus	rriori zeppa di globuli purulenti, nei superiori poverissima di pus e con molte cellule epiteliche giovani.
45	Contadina tabida, di costituzione logorata. Ipertrofia di milza. Anni 63.	Ipocondrio sinistro	Molto siero. Molti globuli di pus. Qualche globulo rosso	Nessuna traccia di fibrina. Pagina interna dell'epidermide con molte cellule epiteliche giovani; globuli di pus e qualche globulo rosso.
46	N. N., d'anni 21. — Metrite. Febbre. Costituzione robusta.	Ipogastrio	Molto siero. Discreta copia di globuli di pus	Strato grosso di fibrina molto tenace e di struttura fibrillare. Contiene molti globuli di pus e cell. epiteliche giovani.
47	Torti Teresa, contadina, d'anni 37, di S. Nazzaro. — Dispepsia. Tumore addominale.	Epicolica sinistra	Molto siero. Pochi globuli di pus	Strato discreto di fibrina con quantità mediocre di globuli di pus e cellule epiteliche giovani. Fibrina densa.
48	Baccadelli Maria, contadina, d'anni 20, di Mezzana Bigli. — Bronchite lenta.	Sternale media	Siero discreto. Mediocre quantità di globuli di pus	Strato denso di fibrina molto tenace. Negli strati inferiori pochi globuli di pus e molte cellule epiteliche giovani. Nei superiori fibrina purissima fibrillare e finamento granulosa.
49	Donna. Gastrite lenta. Anni 36. Febbre.	Epigastrio	Molto siero ricchissimo di globuli purulenti	Strato poco grosso di fibrina discretamente densa con pochi globuli di pus e molte cellule epiteliali giovani.
50	Donna. Tubercolosi. Anni 22. Febbre.	Regione sottoclavi-	Molto siero con discreti	Strato poco denso di fibrina discretamente

Numero dell'osservazione	Indole della malattia	Regione del corpo in cui fu applicato il vescicante	Esame dello siero	Fibrina ed epiteli
		colare sinistra	globuli purulenti	nace, zeppa di globuli di pus e molte cellule epi- teliche giovani.
51	N. N. Donna, d'anni 28. — Ascite.	Addome	Molto siero. Pochi globuli purulenti	Nessuna traccia di fi- brina. Pagina inferiore dell'epidermide con mol- ti globuli purulenti, al- cuni globuli rossi e cel- lule epiteliche giovani.
52	N. N. Donna, d'anni 26. — Gastrite.	Epigastrio	Molto siero. Rarissimi globuli purulenti	Piccola quantità di fi- brina discretamente te- nace. Al microscopio si vede che la fibrina vera è pochissima ma resa voluminosa da strati densi di cellule epiteli- che giovani.
53	N. N. Donna, d'anni 26. — Vizio di cuore.	Regione del cuore	Molto siero. Qualche globulo rosso	Strato denso di fibri- na mollo stipata; che negli strati inferiori con- tiene qualche raro glo- bulo di pus e cellule epi- teliche giovani. Negli strati superiori nessun globulo di pus.
54	Settimana Maria, conta- dina, d'anni 7. — Febbre. Nefrite albuminurica.	Epigastrio	Molto siero con rari glo- purulenti. Molti fiocchi nuotanti di fibrina gelatinosa	Strato enorme di fi- brina non molto tenace. Negli strati inferiori di- screta copia di globuli purulenti. Nei superiori cellule epiteliche gio- vani.
55	P. M., d'anni 32. — Con- gestione polmonale destra senza febbre.	Regione sottoclavi- colare destra	Poco siero con rari globuli purulenti	Strato stipato di fibrina aderente all'epidermide ma sottile, zeppa tutta quanta di globuli purul. in numero infinito. Cel- lule epiteliche giovani

Queste osservazioni dimostrano che i rapporti precisi fra il pus e la fibrina nei prodotti infiammatorii non sono abbastanza studiati, ma esse dichiarano con molta eloquenza che nell'animale vivo non in un sol caso si può avere fibrina senza la presenza di corpuscoli bianchi; così come nel bicchiere del chimico non si può mai avere coagulo fibrinoso senza la contemporanea presenza d'una sostanza fibrinoplastica e del fibrinogeno.

Lo Schmidt dice di aver filtrato essudati infiammatorii e di aver ottenuto liquidi che non coagulavano più, benchè vi fosse ancora fibrinogeno; dacchè aggiungendovi del sangue, coagulavano ancora. Così egli osservò che lo siero del pericardio, fatto passare attraverso le pareti dei vasi ombelicali per pressione coagulava spontaneamente. Questi due fatti illustrano splendidamente la mia teoria e devono raggrupparsi intorno all'esperienza 61.^a

CAPITOLO QUARTO.

Esperienze per rintracciare la vera causa della coagulazione del sangue e degli altri liquidi fibrinosi. — Si può nell'organismo vivo e nel sangue estratto ottenere la fibrina dove si vuole, quando si sappiano attirare in un sol punto i globuli bianchi. — Esame microscopico di quattro forme di coagulazione. — Gli strati superiori del coagulo sanguigno di un salasso son più ricchi di fibrina, e perchè. — Colla gomma, coll'olio e le emulsioni si può impedire la coagulazione del sangue, e perchè. — Studio della coagulazione a basse e bassissime temperature. — Coagulazione spontanea nel cadavere. — Esame del sangue di due animali uccisi dalla scintilla elettrica. — Risposta ad alcune obiezioni. — Conclusioni.

Se è vero che la fibrina è un prodotto patologico della vita dei leucociti, io potrò obbligare la fibrina a formarsi, dove io voglio; purchè trovi un mezzo di pe-

scare i globuli bianchi o di attrarli in un luogo più che in un altro. Per dimostrare che la coagulazione del sangue e degli altri liquidi spontaneamente coagulabili è intimamente legata, e dirò anche necessariamente legata, ai globuli bianchi; io ho istituito una lunga serie di osservazioni e di esperienze, che ai miei occhi sembrano la più sicura conferma della mia teoria e che in ogni modo anche per i miei avversarii possono costituire un ricco materiale per la storia naturale della fibrina.

Esp. 62.^a — 10 Aprile. — Raccolgo circa cento grammi di sangue dalla giugulare di un cane in una bottiglia di vetro, che contiene un cilindretto di vetro unto d'olio, un cilindretto di ferro rugginoso in un punto e liscio nel resto, e un cilindretto di legno coperto da una corteccia alquanto scabra, e un cilindretto di legno coperto di stoppa. Tutti questi cilindri sono dello stesso volume. Agito il sangue con questi diversi corpi stranieri e trovo che sul vetro non si trova la menoma traccia di fibrina; che sul ferro non ve n'ha che una piccola quantità dove il ferro era rugginoso, che il legno ne è coperto discretamente, ma quasi tutta la fibrina formata si addensa sulla stoppa.

Esp. 63.^a — 14 Aprile. — Raccolgo circa cento grammi di sangue in una bottiglia di vetro, in cui ho messo due cilindri, uno di legno coperto di stoppa e l'altro di vetro che presenta una superficie doppia del primo. Agito il sangue e tutta quanta la fibrina si deposita sulla stoppa; nessuna particella si depone sul cilindro di vetro.

Esp. 64. In una piccola provetta di vetro tengo fisso un bastoncino levigato di legno, che per la metà inferiore è coperto di stoppa; e vi ricevo dalla giugulare ferita di un coniglio del sangue, e lo agito fortemente. La fibrina non si depone che sulla stoppa, rimanendone affatto priva la parte levigata del bastoncino.

Esp. 65.^a — 24 Aprile. — Ripeto la stessa esperienza in

modo più elegante e nell' animale vivo. Denudo le due giugulari di un cane e nell' una faccio passare un filo sottile di seta, nell' altra un filo di platino unto d' olio e dello stesso spessore. Dopo 15' trovo che il filo di seta è coperto da un coagulo di globuli bianchi e di fibrina; mentre sul filo di platino non si è deposta traccia di fibrina, benchè il platino sia pel sangue dei vasi un corpo straniero, come il filo di seta. Quest' esperienza, che è per me eloquentissima, mostra un altro fatto importante. Nel punto in cui il filo di platino ferisce dai due lati la vena, il tessuto, o perchè irritato o perchè scabro, si fa subito centro d' attrazione per i corpuscoli bianchi del sangue, i quali si agglomerano gli uni sugli altri a formare la loro fibrina, la quale ha poi lo scopo di chiudere la ferita e in alcune circostanze anche il vaso.

Questa brillante esperienza, di cui non si possono spiegare i risultati che colla mia teoria, si può fare con molta rapidità, e se il filo di seta non rimane che due minuti nel mezzo della corrente sanguigna, e lo si porta poi al microscopio sul tavolino di Schultze e in una soluzione di cloruro sodico al 0,75 p. $\frac{0}{100}$, si vedono i globuli bianchi a ridosso del filo, e si vede la fibrina che si va formando intorno ad essi. Quando la temperatura del coagulo giunga fra i 35° e i 40°, molti globuli rimangono incarcerati nella fibrina, mentre molti altri escono nella soluzione salina che li lascia vivere e ne facilita i movimenti.

Esp. 66.^a — 6 Aprile. — Attraverso la giugulare di un robusto coniglio faccio passare un filo sottilissimo di seta e lo lascio in posto per 24 ore. — Esportato il vaso chiuso fra quattro lacci, trovò che il filo è circondato da fibrina zeppa di globuli bianchi. Da una delle ferite della vena si alza internamente un coaguletto di fibrina bianca, che contiene molti globuli bianchi.

Esp. 67.^a — 7 Aprile. — Faccio passare un filo di seta attraverso la giugulare di una cagnetta e attraverso la carotide dallo stesso lato. L' emorragia è più forte nell' arteria. Dopo un' ora osservo i due fili; quello della vena è circondato da un coaguletto rosso costituito da fibrina e globetti bianchi; nell' arteria esce il filo, mentre si dissecca il vaso, ma non vi trovo coagulo.

Non sarebbe perchè la rapidità della corrente ha impedito l'arresto dei globetti bianchi? — O l'operazione mal riuscita ha distaccato il fragile e sottile coaguletto? Crederei più probabile questa seconda spiegazione, per il risultato avuto dall'esperienza che segue.

Esp. 68.^a — 8 Maggio. — In un robusto cane adulto denudo le due giugulari, nella destra faccio passare un filo di platino sottilissimo, senza ungerlo d'olio; nell'altra un filo di seta dello stesso spessore. Dopo 15 minuti il filo di platino è nudo, il filo di seta è coperto di un coaguletto di fibrina e globuli bianchi.

In una delle due carotidi faccio passare un filo di seta e dopo 15' lo trovo coperto da un coaguletto dello stesso colore, dello stesso volume e della stessa consistenza di quello che si era formato nella vena giugulare.

Esp. 69.^a — 8 Maggio. — In un robusto cane denudo una giugulare e la tocco colla pietra infernale per 30" in un sol punto. Trascorsi 20' esporto la vena e trovo che internamente il solo punto cauterizzato è coperto da un coaguletto rosso, duro e pieno di globuli bianchi.

Esp. 70. — 14 Giugno. — Faccio passare attraverso la giugulare di un grosso cane un filo sottilissimo di rame inargentato e sciolgo il cane. Dopo sette giorni il lume della vena è ancora pervio, ma il filo è circondato da un coagulo bianchissimo, zeppo di globuli bianchi.

Esp. 71.^a — Giugno. — Denudo le due giugulari di un cane, e mantengo il suo capo molto basso e così compresso da rallentare assai la corrente venosa del collo. In una passano due fili, uno di platino e l'altro dello stesso metallo, ma coperto di seta. Dopo 30' il primo è coperto da pochissima fibrina, il secondo da molta fibrina. Nell'altra giugulare son posti tre fili, uno di ferro, uno d'argento, uno di cotone. Per quanto si metta molta cura in quest'operazione, il lume della giugulare vien di molto ristretto e la circolazione è inceppata assai. Dopo 30' si trovano tutti e tre i fili coperti da un coaguletto fibrinoso pieno di globuli bianchi.

Quando si vogliano ripetere le mie esperienze, conviene sempre mettere un filo in una vena e l'altro in un'altra, perchè avendo più volte messo due fili uno sopra l'altro a piccole distanze nella stessa giugulare, ho potuto verificare che la corrente troppo interrotta o troppa rallentata guastava l'esperimento, mentre però nello stesso tempo riusciva per altra via una conferma della mia teorica. Quando per l'eccessiva levigatezza del corpo straniero e la grande celerità del sangue i globuli bianchi non possono fermarvisi, non si ha coagulo intorno al filo; mentre quando per la sua scabrosità o il circolo rallentato i corpuscoli bianchi possono attecchirvi, si ha la coagulazione. Quando poi il filo rimane molto tempo nella corrente sanguigna, il coagulo proviene dalle ferite del vaso, dove sempre e in ogni circostanza ho potuto verificare l'arresto dei globuli bianchi e la formazione di un coagulo, che poi diventa alla sua volta corpo straniero e può estendersi per successive stratificazioni fino a chiudere in sè tutto il filo.

In questi giorni, leggendo un lavoro di Heidenhain (1) in cui non si è dato pensiero della coagulazione del sangue, perchè egli si occupava di argomento ben diverso, ho trovato un fatto preziosissimo per la mia teorica. Egli ha introdotti termometri di vetro levigatissimo in grossi cani, nell'aorta, nei ventricoli del cuore, nelle vene cave; e i suoi strumenti erano così sottili da non inceppare in modo sensibile la corrente sanguigna; ebbene egli non ha mai trovati coperti di coaguli i suoi termometri anche dopo la morte dell'animale. (*Niemals habe ich dieselben nach dem Tode der Thiere vom Gerinnsel umgeben gefunden*). Se egli avesse coperto i suoi termometri di cotone o di stoppa o di seta li avrebbe subito trovati ricoperti di fibrina.

(1) Heidenhain. *Ueber bisher unbeachtete Einwirkungen des Nervensystems auf die Körpertemperatur und den Kreislauf*. Archiv für die gesammte Physiologie. Bonn, 1870. I. 3^o, H. 11^o, pag. 507.

In alcune bellissime esperienze fatte, or è già un quarto di secolo, da quattro nostri egregi colleghi (1) Strambio, Quaglino, Tizzoni e Restelli, sulla galvano-ago-puntura, ho trovato pure un fatto assai prezioso per la mia teorica. Essi introdussero nei vasi di animali viventi aghi di diversi metalli, per studiare la loro azione indipendentemente dalla corrente galvanica, ed essi trovarono fra le altre cose che « la direzione dell'ago o degli aghi, a seconda od a ritroso del sangue, parve offrire differenza abbastanza costante circa il volume dell'ammasso granuloso risultante dall'applicazione ». *Ordinariamente* intorno agli aghi rivolti colla loro punta contro il sangue che circola, il grumo si raccoglie più abbondante. Ed essi rappresentarono questi fenomeni anche con due figure. — Venuti a spiegare la causa della coagulazione del sangue per opera degli aghi, i quattro sperimentatori si trovarono in disaccordo; ma secondo me due soli fra essi prevedero il vero molti anni prima, che il progresso della microscopia ci potesse dare i mezzi di interpretare questi fenomeni molto oscuri della vita. Il dott. Restelli ed il dott. Tizzoni cioè, appoggiati alla influenza marcata e costante che sul volume degli ammassi granulosi esercita la direzione degli aghi o dei corpi stranieri introdotti nel vaso, pendettero a credere che essi aghi od essi corpi stranieri *meccanicamente* trattengano alcuni globuli del sangue, ostando alla libera loro circolazione. Sostituite alla parola globetti l'altra di corpuscoli bianchi del sangue, e avrete la vera spiegazione del fatto e secondo me la definizione della vera causa che fa coagulare il sangue entro o fuori dei vasi. Notate poi che anche Quaglino e Strambio accettavano come causa secondaria adju-

(1) Gaetano Strambio. « Sperimenti di galvano-ago-puntura, ecc. ». Milano 1847.

vante il meccanico arresto dei globetti intorno all'ostacolo.

In quel lavoro, condotto con rara abilità e fina critica sperimentale, i nostri colleghi non parlano che di granulazioni più o meno molli, non studiano il coagulo al microscopio, non sospettano neppure che i corpuscoli bianchi possano aderire alle ferite dei vasi e sulle superficie dei corpi stranieri; cioè essi non sanno ciò che era impossibile a sapersi in quel tempo. Oggi, ripetendo quelle esperienze, potrebbero persuadersi che la scabrosità del corpo straniero è uno degli elementi più importanti perchè si formi il coagulo, e studiando il fenomeno nei suoi primi momenti, vedrebbero quale differenza esista fra un sottilissimo filo di seta e un grosso tubo di termometro, benchè questo possa avere una superficie cento volte maggiore dell'altro.

Ma continuiamo l'esposizione delle nostre esperienze:

Esp. 72.^a — 25 Aprile. — Faccio passare un sottilissimo filo di seta attraverso il lume di una giugulare in un robusto cane; e non appena vi è introdotto, taglio il vaso; lavando la vena e il filo con una soluzione di cloruro sodico, onde non si coaguli il sangue che lo bagna.

Portato il filo al microscopio, vi si scorge già un sottilissimo velamento fibrinoso, in cui sono arrestati molti corpuscoli bianchi.

Esp. 73.^a — In un cane denudo una giugulare, e la cauterizzo in due punti; in uno con uno spillo riscaldato a 100°, nell'altro con una prolungata applicazione del nitrato d'argento puro. Dopo 6' esporto la giugulare. Là dove fu scottata, la parete interna non è sensibilmente alterata e non è coperto da alcun coagulo, mentre là dove fu tocca dalla pietra infernale la modificazione di struttura è profonda ed essa è coperta da un coagulo rossigno zeppo di corpuscoli bianchi.

Esp. 74.^a — Nella giugulare di un cavallo faccio passare

alla distanza di quattro o cinque centimetri l'uno dall'altro due fili, dello stesso spessore; uno di seta cerata e l'altro di platino; superiore il primo, inferiore il secondo. Si lasciano nel torrente della circolazione per lo spazio di un'ora, trascorsa la quale, si trova il filo di seta coperto di uno strato di fibrina bianca, e di globuli bianchi; mentre quello di platino è perfettamente nudo.

Assistevano a quest'esperienza l'egregio prof. Lemoigne (alla cui gentilezza e a quella del Direttore della Scuola Veterinaria di Milano devo di aver potuto farla), oltre a molti allievi della scuola.

Una parte del sangue di questo cavallo viene messo in una provetta che è immersa nel ghiaccio che si fonde. Due ore dopo il sangue è sempre liquido, diviso in due strati, uno rosso inferiore, l'altro gialliccio superiore, che si esamina al microscopio di quando in quando. Nelle prime ore si vede che i corpuscoli bianchi sono più leggeri dei rossi, che si trovano più abbondanti negli strati superiori; ma poco a poco si vanno accumulando negli strati medii, avendo una densità media fra i globuli rossi e il plasma sanguigno senza corpuscoli. Insieme ai globuli bianchi si trovano molte granulazioni libere o riunite a due a due o anche in maggior numero.

Più tardi lo strato superiore del liquido presenta una gelatina, che si rompe subito in un liquido, appena venga scossa alquanto fortemente. Si può con un fino tubo capillare raccogliere intorno alle zone dei corpuscoli bianchi un liquido che non ha corpuscoli, ma che può coagulare, e si scorge evidentemente che la zona di diffusione della sostanza fibrinoplastica è estesa e che la diffusione stessa si fa lentamente, come un fenomeno fisico governato dalle leggi di osmosi e di dialisi.

Appena il sangue fu tutto coagulato, nei diversi strati della cotenna che presenta sempre il sangue di cavallo, vidi sparsi i corpuscoli bianchi e le granulazioni in quan-

tà massima negli strati inferiori e minima nei superiori.

Senza aver presente che la coagulazione del sangue è una più o meno lenta emanazione di un albuminoide che emana dai corpuscoli bianchi e incontra nel liquido ambiente il fibrinogeno con cui si combina, non si può intendere alcuno dei fenomeni che presentano i liquidi fibrinosi, mentre colla mia teorica tutto è chiaro.

Io qui vi presento quattro diverse forme di coagulazione del sangue, studiate al microscopio, nelle quali potrete studiare le diverse zone di emanazione fibrinosa e i rapporti che la fibrina ha coi corpuscoli bianchi. (*Vedasi la Tavola al fine della Memoria*).

Tutti i medici sanno che il crassamento sanguigno è più duro nelle sue parti alte ed io spiego il fatto colla presenza di maggior quantità di leucociti in questi strati. Il prof. Sangalli dice che ciò è una semplice coincidenza di fatto, ma io ebbi l'onore di presentare a lui e all'Istituto Lombardo di scienze e lettere un crassamento riccamente cotennoso di un uomo perfettamente sano, mentre collo stesso sangue avevo ottenuto un coagulo rosso e normale, abbandonandolo all'aria e alla comune temperatura e aveva avuto un coagulo gelatinoso, ricevendo il sangue in vasi raffreddati a -18° e a -20° C. Per avere la cotenna io non avevo fatto che ricevere il sangue dalla vena in un vaso tenuto a 0° e mantenuto per più ore alla stessa temperatura. In questo caso pare che avvenga per i leucociti quel che avviene dei nemasperi e dei cigli vibratili, che cioè arrestano i loro movimenti, sono meno irritabili; i globuli rossi più pesanti precipitano al fondo, i bianchi più leggieri salgono alla superficie, dove lentissimamente emanano la sostanza fibrinoplastica e la fibrina riesce bianca, perchè in quello strato superiore non si trovano globuli rossi.

Il fatto di lentissima coagulazione del sangue di un pneumonico osservato dal Polli e citato dal prof. Sangalli contro di me, parmi invece una splendida conferma della mia teorica, dacchè la diversa vitalità dei leucociti, che può naturalmente imitare quella dei globuli tenuti a 0° spiega la lenta coagulazione; mentre nessuna teoria chimica saprebbe dare ragione di fatti in apparenza tanto singolari. Il prof. Sangalli sembra stupirsi ad ogni pagina del suo lavoro, e così come aveva fatto le più alte meraviglie per l'irritabilità dei leucociti, più innanzi stupisce perchè io affermi che nel liquido sieroso del vescicante contengonsi globuli bianchi. Egli dice di avere esaminato quel liquido; ed io che l'ho osservato più di 50 volte, trovo naturalissimo che quei corpuscoli mobili, contrattili, che furon veduti incorporarsi granuli di corpi stranieri introdotti nel circolo, siano leucociti, direttamente modificati dal loro soggiorno più o men lungo entro tessuti infiammati. Quanto poi alle cellule più tondeggianti vedute dal prof. Sangalli negli essudati infiammatorj della pelle, è evidente che esse non erano altro che giovani cellule di epitelio.

Ma vi è un punto, in cui il prof. Sangalli, più che avversario, sembra volersi fare mio alleato; sicchè io invece di corrucchiarmi con lui, dovrei ringraziarlo. È là dov'egli descrive alcuni coaguli fibrinosi trovati nel tessuto connettivo retroperitoneale dello spazio del Douglas; e nei quali egli dice di aver veduto colla fibrina *un numero strabocchevole di quei corpuscoli che Mantegazza tiene per globuli bianchi*. E badate che egli aggiunge, quasi a malincuore confessandosi: *Invero son dessi incolori, ma non credo punto che siano usciti dal sistema sanguigno*. Non è il caso, per avventura, di ritorcere contro il prof. Sangalli, il suo aforisma latino: *quod gratis assertur, gratis negatur*?

Mi permetta pure il prof. Sangalli di non accettare

la discussione sopra figure di prodotti infiammatori del cuore, dove insieme alla fibrina raggrumata vedeva cellule che *non erano certo globuli bianchi*. Non è un pò temeraria la parola di *certò*; non è anche qui il caso di ripetere l'aforismo: *Quod gratis assertur*.... con quel che segue?

Io so che, cauterizzando la superficie esterna di una grossa vena di un animale vivente, in modo da portare un'alterazione profonda nella struttura del vaso, pochi minuti dopo si trova che nel lume della vena e soltanto nel punto cauterizzato esiste un coaguletto molle di fibrina e di globuli bianchi. Sarebbero fors' anche questi globuli purulenti, o cellule di nuova formazione? Sono bastati due minuti a produrre una suppurazione o una neoplasia? O non sono invece i globuli bianchi del sangue circolante, che hanno aderito alla parete alterata del vaso, come aderiscono al filo di seta con cui nelle mie esperienze attraversava una corrente sanguigna? E la fibrina bianca, molle, di recentissima formazione, che sta in quella parte di vaso insieme a globuli bianchi, non è dessa un loro prodotto?

Il prof. Sangalli invoca il raziocinio nel suo lavoro; adoperiamolo pure, adoperiamolo anzi subito in questo caso, non usciamo da questa esperienza. Non ho io diritto in nome del raziocinio, di affermare che di due fatti che vedo associarsi sempre l'uno all'altro con un ordine matematico, sicchè l'uno inesorabilmente precede l'altro; non ho io il diritto di affermare che l'uno è causa dell'altro? E quando poi, tolto il primo elemento che chiamo la causa, trovo che l'effetto non si ottiene più, non ho ancora un diritto più forte di affermare che io conosco il fenomeno, che io conosco l'effetto, perchè conosco la causa?

Ma non solo l'esame grossolano del coagulo mostra che è più denso negli strati superiori, e l'esame micro-

scopico si accorda a mostrare che in quelli abbondano i leucociti; ma anche l'analisi chimica viene a dimostrare la stessa verità. Ecco i fatti:

Esp. 75.^a — Si salassa nella giugulare un cane, e il coagulo ottenuto dal sangue abbandonato a sè vien diviso in due parti; una superiore, e l'altra inferiore.

Coagulo superiore grammi 31,24 — Fibrina 0,114. Quantità per 100 parti milles. 3,64.

Coagulo inferiore grammi 36,42 — Fibrina 0,124. Quantità per 100 parti milles. 3,40.

Differenza in più per lo strato superiore per 100 parti milles. 0,24.

Esp. 76.^a — Allo stesso cane dell'esperienza precedente già molto logorato si fanno due salassi, uno dalla giugulare e l'altro dall'arteria femorale e abbandonate le due varietà di sangue alla spontanea coagulazione, si dividono i due crassamenti in modo da riunire la parte superiore del coagulo arterioso e del venoso e di mettere insieme le due parti inferiori.

Coagulo superiore arterioso-venoso grammi 13,95 — Fibrina 0,122. Quantità per 100 parti milles. 8,74.

Coagulo inferiore arterioso-venoso grammi 11,15 — Fibrina 0,094. Quantità per 100 parti milles. 8,43.

Differenza in più per lo strato superiore per 100 parti milligr. 0,031.

Esp. 77.^a — Si divide in tre parti, una superiore, una media ed una inferiore, il crassamento molto duro del sangue cotennoso di un coniglio.

Strato superiore cotennoso.	Fibrina milles.	1,585
Strato medio	»	1,700
Strato inferiore	»	1,199.

Esp. 78.^a — Si divide in due parti il crassamento di un sangue non cotennoso di robusto coniglio.

Strato superiore	Fibrina	1,244
Strato inferiore	»	1,223.

Esp. 79.^a Si divide in due parti una superiore, l'altra inferiore il coagulo sanguigno di un uomo affetto da tetano.

Parte superiore del coagulo . . . Fibrina milles. 8,94

Parte inferiore del coagulo . . . » » 3,30.

Ho fatto un'altra lunga serie di esperienze per dimostrare che dallo stesso sangue si possono ottenere quantità diverse di fibrina, secondo che si riceve il sangue in liquidi più o meno densi.

Nasse già da molto tempo aveva osservato che la celerità della coagulazione è in rapporto colla densità dello siero e che l'aggiunta di una piccola quantità di acqua accelera la formazione del crassamento, ragione che vale forse a spiegare perchè il sangue di donna coaguli più presto di quello dell'uomo (1). Questo fatto riesce molto utile nelle emorragie, perchè, quanto più grave è la perdita del sangue, e questo si fa meno denso e la sua coagulazione è più rapida. Schmidt illustrò profondamente questa parte dell'ematologia, dimostrando che molti sali impediscono l'esosmosi della sostanza fibrinoplastica, e che allungando il liquido l'esosmosi incomincia e il sangue coagula. Io credo di aver aggiunto una ricca messe di fatti, dimostrando che non solo per l'impedita esosmosi dell'albuminoide coagulante io posso mantenere liquido il sangue, ma anche coll'interporre molecole oleose che impediscano la diffusione della sostanza fibrinoplastica. Ecco i fatti:

Esp. 80.^a — 24 Aprile. — Si riceve del sangue di cane in

(1) Nasse. *Blut in R. Wagner Handwörterbuch der Physiologie*, pag. 105. Schmidt. *Ueber den Faserstoff und die Ursache seiner Gerinnung. Archiv für Anatomie. Physiol., etc.* 1861. — *Idem. Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Ibidem*, 1862, pag. 28.

un vaso e si abbandona alla spontanea coagulazione. Una parte di esso invece è diluita con un volume di acqua.

Sangue puro grammi 51,230, fibrina 0,107 = milles. 2,08.

Sangue diluito con acqua grammi 32,350, fibrina 0,075 = milles. 2,31.

Esp. 81.^a — 8 Maggio. — Ricevo del sangue di cane nel latte puro, riscaldato a $+ 37^{\circ}$; nella proporzione di 24 grammi del primo e 78 del secondo; e la coagulazione ha luogo.

Ricevo un volume dello stesso sangue in un volume di latte diluito con parte eguale d'acqua e riscaldato a $+ 37^{\circ}$. Coagula.

Ricevo 45 grammi dello stesso sangue in 45 grammi di mucilaggine di gomma arabica (p. eg., di gomma e di acqua) riscaldata fra $+ 35^{\circ}$ e $+ 40^{\circ}$ e dopo 24 ore è sempre liquido.

Esp. 82.^a — Ricevo del sangue di cane in un volume di soluzione di zucchero nell'acqua (satura alla temperatura ordinaria), mentre abbandono un'altra parte alla spontanea coagulazione.

Sangue puro Fibrina milles. 2,5

Sangue collo zucchero 1,—

Esp. 83.^a Tre o quattro goccioline di sangue di coniglio mescolato intimamente allo stesso volume di olio di olive non coagulano.

Esp. 84.^a — Divido in quattro parti diverse del sangue di cane.

Parte prima. — Sangue puro coagulato spontaneamente grammi 12,273. Fibrina 0,052 cioè milles. 4,23.

Parte seconda. — Sangue ricevuto in 20 parti di mucilaggine di gomma con 20 d'acqua grammi 28,140. Fibrina 0,023 cioè milles. 0,81.

Parte terza. — Sangue ricevuto in 5 parti di mucilaggine e 35 d'acqua, grammi 15,635. Fibrina 0,018 cioè milles. 1,15.

Parte quarta. — Sangue ricevuto in 40 parti di mucilaggine pura, grammi 16,179. Fibrina 0.—

Esp. 85.^a — 6 Maggio. — Mescolo due volumi di sangue di coniglio con 8 di latte di vacca spannato alla temperatura di $+ 17^{\circ}$ C. Coagulazione rapida e uniforme.

Due volumi di sangue di coniglio con 8 di latte di vacca spannato e diluito con quattro volumi di acqua distillata. Coagulazione rapida.

Dieci volumi di sangue di coniglio con 50 volumi di panna a $+ 40^{\circ}$. Nessuna coagulazione.

Volumi eguali di mucilaggine di gomma e di sangue di coniglio. Nessuna coagulazione.

Volumi eguali di emulsione densa di mandorle dolci e di sangue di conigli. Nessuna coagulazione.

Anche lo studio dell'azione della bassa temperatura sulla quantità di fibrina che per essa si forma conferma più che mai la mia teorica, a cui viene a dare il valido appoggio di molti fatti. Abeille aveva già osservato che non solo la quantità della fibrina che si ottiene da un sangue è diversa secondo il modo con cui si fa coagulare, per cui battuto dà più fibrina che non lasciato coagulare spontaneamente (fatto che colla mia teoria si accorda mirabilmente); che coagulato a 0° dà minor fibrina che lasciato all'ordinaria temperatura e che riscaldato ne dà invece colla battitura una maggior quantità. Ed altri ematologi avevano studiato per scopi diversi l'azione del freddo sul sangue. Ecco le mie osservazioni.

Esp. 86.^a. — Lascio cadere alcune gocce di sangue di coniglio in una capsula di porcellana raffreddata a $- 5^{\circ}$. Il congelamento è quasi istantaneo. Porto alcune particelle di quel sangue ghiacciato in una soluzione di carbonato sodico (1 per 2 d'acqua) o di cloruro sodico (0,75 per cento) e verifico che la coagulazione incominciata è arrestata dal congelamento. Infatti, lasciando sgelare il sangue, dopo esser divenuto liquido, si coagula, formando nuova fibrina.

Esp. 87.^a — 19 Gennaio. — Comprende fra quattro lacci una porzione della giugulare di un coniglio vivente e piena di sangue la getto in un tubo a -10° C. Anche in questo caso verifico che il sangue gelato e poi divenuto liquido col portarlo a temperatura superiore si coagula di nuovo, ma il coaguletto è molle, gelatinoso, ben diverso da quello che si ottiene per spontanea coagulazione alla temperatura ordinaria.

Esp. 88.^a — 20 Gennaio. — Il sangue di un uomo sano di 48 anni sprema la prima goccia di siero in 28' e dà un coagulo di ordinaria consistenza. Ricevuto invece in un recipiente a -12° gela in pochi momenti e vien conservato per 24 ore fra -1° e -14° C. Levato dalla miscela frigorifera e lasciato a $+10^{\circ}$ C. si liquefa e poi si coagula come uno sciroppo senza spremere siero, senza formare un vero crassamento. Getto quella massa sopra un filtro e la lavo, e trovo infiniti fiocchetti di un coagulo fibrinoso e molle.

Esp. 89.^a — Del sangue di cane levato dalla giugulare, abbandonato alla spontanea coagulazione, sprema le prime goccioline di siero in 22'. Pesa gr. 24,635, contiene fibrina 0,052 cioè mill. 2,71.

Una porzione dello stesso sangue, ricevuto in un vaso a 0° è mantenuto alla stessa temperatura per lo spazio di 24 ore. Dopo 22' è stato coagulato, ma non sprema siero per lo spazio di un giorno. Portato alla temperatura ordinaria ($+10^{\circ}$ C.) sprema poche gocce di siero, ma è impotente a spremere altro, separando lo siero del crassamento; benchè si abbandoni per altre 24 ore ad una temperatura fra $+20^{\circ}$ e $+25^{\circ}$ C. — Sangue gr. 17,637, fibrina 0,050 cioè mill. 2,83.

Una terza porzione dello stesso sangue è ricevuto in un tubo riscaldato a $+56^{\circ}$ C. e in 10' si fa scendere a $+43^{\circ}$. Sprema come il sangue normale la sua gocciolina di siero in 22'. — Pesa gr. 18,095 e contiene fibrina 0,045 cioè mill. 2,54.

Esp. 90.^a — 16 Giugno. — Si cava da un cane del sangue dalle arterie femorali e si divide in diverse parti.

Una prima parte che pesa gr. 17,195 contiene fibrina 0,050 cioè mill. 2,90.

Coagula spontaneamente in 9' alla temperatura di $+20^{\circ}$ C.

Una seconda parte è ricevuta in un tubo di vetro a 0° e mantenuto per mezz'ora a quella temperatura. Rimesso alla temperatura dell'ambiente di $+20^{\circ}$ C. dopo 25' non ha spremuto che una sola gocciola di siero. Pesa gr. 10,145 e contiene fibrina 0,035, cioè mill. 3,44.

Una terza porzione di sangue è mantenuto a 0° per lo spazio di 48 ore. Pesa gr. 19,445 e contiene fibrina 0,070, cioè mill. 3,59.

Una quarta porzione di sangue è ricevuta in una capsula tenuta a -13° C.; cercando di ottenerne la più rapida congelazione possibile. È mantenuto per un'ora fra -6° e -12° C. — Sangue pesa gr. 11,956, contiene fibrina 0,025 cioè mill. 2,08.

Esp. 91.^a — 11 Giugno. — Ricevo del sangue dalla giugulare di un coniglio in tre tubi. In uno alla temperatura normale, cioè a $+23^{\circ}$ C. Si coagula quasi immediatamente e sprema la prima gocciolina di siero in 6'.

In un secondo a 0° . Si coagula come il primo, ma 12' dopo è ancora gelatinoso; e 42' dopo la sua coagulazione non ha spremuto alcuna gocciolina di siero.

In un terzo a -10° . — Il sangue si coagula e gela, spremendo fuori del centro della massa come da un cratere una parte del sangue compresso.

Sangue normale. — Dopo 24 ore a $+20^{\circ}$ C. Pesa gr. 5,370. Contiene fibrina 0,007 cioè mill. 1,30.

Sangue tenuto a 0° per 24 ore. Pesa gr. 4,160. — Contiene fibrina 0,008 cioè mill. 1,92.

Sangue tenuto a -10° per 43'; poi a 0° per 24 ore. Pesa gr. 7,920. Contiene fibrina 0,014; cioè mill. 1,76.

Esp. 92. — 13 Giugno. — Si raccoglie del sangue venoso d'un uomo sano di 58 anni. Coagula e sprema la goccia dopo 22'. Una parte raccolta in un tubo a 0° è ancor liquida dopo 40' e presenta sul liquido rosso uno straterello di due millimetri di plasma incolore. Dopo 65' questo strato è cresciuto, è opalino e incolore; contiene molti globuli bianchi, pochissimi globuli rossi. Messo al microscopio si vede formare la fibrina quasi immediatamente in fili che si incrociano (fig. 4.^a).

Dopo 90' il plasma incolore è cresciuto in altezza. Dopo 3 ore circa, benchè sempre tenuto a 0° la superficie del plasma si coagula e lentamente la coagulazione passa anche agli strati inferiori. Dopo 7 ore si nota ancora un sottile strato di plasma liquido fra la cotenna e la parte rossa del coagulo. Dopo 24 ore la cotenna occupa quasi la metà del coagulo. Portato il sangue a + 25° sprema alcune goccioline di siero. La cotenna è densa e zeppa di globuli bianchi, i quali riscaldati a + 35° C. sul tavolino di Schultze mostrano movimenti vivacissimi.

Una parte dello stesso sangue è ricevuto in un vaso a — 19° dove rimane fra — 19° e — 10° per lo spazio di 50'. Gela in pochi minuti formando nel centro la solita montagna vulcanica. Portato alla temperatura ordinaria questo sangue rimane allo stato di una gelatina granulosa natante in un liquido rosso. Al microscopio la fibrina è molto granulosa, fragile e anche al tavolino di Schultze a + 34' — + 40° i leucociti non si mostrano più contrattili.

Esp. 93.^a — 7 Luglio. — Del sangue di cane appena estratto dalla vena giugulare è ricevuto su tre piatti, uno a + 23°, l'altro a 0° — l'altro a — 10° per mezz' ora; poi per 24 ore son portati tutti alla stessa temperatura dell'ambiente, che oscilla fra 18° e + 23°. Ecco i risultati dell'analisi.

Sangue coagulato a + 23° C.	—	Fibrina mill.	1,78
» » a 0° C.	—	» »	2,07
» » a — 10° C.	—	» »	2,00

Esp. 94.^a — 22 Luglio. — Si ripete l'esperienza precedente, col sangue di un uomo sano. — Risultati dell'analisi.

Sangue coag. a + 31° C.	Pesa gr.	27,88.	Fibrina	0,072	cioè mill.	2,58
» » a 0° C.	» »	24,48	»	0,057	» »	2,32
» » a — 10° C.	» »	22,21	»	0,001	» »	0,04

In queste ultime esperienze il sangue congelato, nella sua coagulazione imperfetta non forma mai un crassamento contrattile e che nettamente si separi dallo siero, ma presenta una gelatina molle e granulosa.

Feci anche qualche esperienza per illustrare la parte

più oscura della storia naturale della coagulazione del sangue, quella cioè che riguarda le circostanze speciali, che nel cadavere o nell'animale vivente favoriscono o ritardano il formarsi della fibrina. Anche qui i fatti osservati dagli ematologi, che mi hanno preceduto, e da me, si accordano colla mia teoria. Non abbiamo dinanzi a noi un fenomeno chimico che abbia caratteri costanti e fissi, ma un fenomeno di fisica fisiologica molto intricato e variabile. Basterebbe ricordare quel che già aveva veduto Schmidt, che ogni liquido fibrinoso riscaldato a $+ 60^{\circ}$ perde affatto e per sempre la sua coagulabilità e senza che per questo muti in nulla i suoi caratteri esterni. Basterebbe ricordare l'osservazione di Brücke che un cuore di tartaruga, che può tenere per molte ore liquido il sangue dopo la morte dell'animale, non tiene liquido che per poche ore il sangue di cavallo.

Quando un sangue non coagula, avete a che fare con un liquido già profondamente alterato. Il sangue levato ancor liquido da un cadavere non coagula mai tanto bene quanto quello levato dal vivo; e la coagulazione avviene tanto più lenta quanto più tempo decorre dalla morte; come avviene nel sangue di debolissima forza fibrino-plastica che si toglie agli animali asfissati. . . . Nel cadavere dunque il principio fibrino-plastico del sangue vien distrutto più o meno (Schmidt).

Esp. 95.^a — In un cane intercetto del sangue fra due lacci in diversi rami dell'albero sanguigno e dopo averlo ucciso istantaneamente trovo che

Nella vena giugulare è coagulato dopo 38'.

Nella carotide è liquido dopo 28'.

Nella vena renale è liquido dopo 32', ma coagula, appena è estratto dalla vena.

Nella cava ascendente, subito dopo l'entrata nel torace, è liquido dopo 22'.

Nel cuor destro è coagulato dopo 54'.

Nel cuor sinistro è liquido dopo 54'; e solo intorno alle colonne della valvola auricolo-ventricolare incominciano a depositarsi traccie di fibrina.

Esp. 96.^a — Un ratto albino adulto è ucciso da tre scintille della macchina Holtz. Dopo un'ora e mezza il sangue è ancor liquido in tutto l'albero sanguigno, ma estratto dai vasi, coagula in modo normale. I leucociti sono perfetti nella struttura e nei movimenti. La rigidità cadaverica è molto pronunciata.

Esp. 97.^a — Un coniglio adulto, ma debole, è ucciso con 15 scintille della macchina Holtz. La rigidità cadaverica è pronta e fortissima. Dopo ore 1 $\frac{1}{2}$ il sangue si trova liquido in tutti i vasi, ma estratto da essi coagula benissimo, spremendo nel modo solito il suo siero. I globuli bianchi sono vivacissimi.

Nel sangue avuto dall'orecchio si trovano alcuni ammassi molto voluminosi di globuli bianchi circondati da fibrina granulosa; identica in tutto a quella che si vede nel sangue sottoposto a bassissima temperatura (fig. 3.^a).

Ho voluto nel mio lavoro intrecciare le esperienze col ragionamento, onde obbligar quasi il lettore a seguirmi, ad accompagnarmi nella via che ho battuto per arrivare ad una convinzione sicura. Se avessi separato crudelmente le esperienze dai corollari che ne ho desunto, la critica scientifica che fra noi adopera più spesso la gomma e le forbici, che l'analisi e la logica, avrebbe travasato nei giornali medici gli ultimi risultati schierati in bell'ordine come soldati in parata e chi m'avrebbe creduto e chi m'avrebbe rifiutato la mia teoria, per simpatia o per altre ragioni che non fossero un esame accurato e profondo delle mie ricerche sperimentali. Così invece ho almeno obbligato gli avversarii a studiare il mio lavoro prima di combattermi, e spero che questa innocente malizia mi sarà perdonata, dacchè io per il primo l'ho confessata.

Senza voler entrare in polemica col prof. Sangalli

che mosse molte critiche alla mia teoria, mi occorse spontaneo il bisogno di rispondere ad alcune sue obiezioni lungo la via delle mie ricerche; alle altre volli che rispondesse tutto quanto il mio lavoro, che, se è incompleto e imperfetto, è però molto coscienzioso. La violenza, con cui Sangalli volle combattermi prima ancora ch'io avessi pubblicato le mie ricerche, mi persuase facilmente che io perderei tempo e fiato inutilmente a persuaderlo della verità della mia teorica. Ed io amo conservarmi nelle serene regioni, dove lo studio dei fatti della natura basta a sè stesso, dove non giunge neppur l'eco lontano dell'ironia o dell'ira. Se io ho aggiunto qualche nuovo fatto importante alla storia del sangue e dei liquidi fibrinosi, e se davvero ho messo il dito sulla vera causa della loro coagulazione, i fatti e la teoria rimarranno nel patrimonio della scienza, benchè il prof. Sangalli rovesciasse sopra di me un volume di argomenti; e benchè con beffarda e poco felice ironia mettesse i suoi cadaveri umani contro i miei conigli e i miei cani; quasi l'anatomia e la fisiologia non fossero inseparabili come il corpo e l'ombra, quando si vogliano interpretare i fenomeni della vita. Senza conturbare colla polemica la serena contemplazione dei fatti, lo invito a leggere attentamente il mio lavoro; ed egli vi troverà le risposte a tutte le sue obiezioni, che io ho studiato dal canto mio molto seriamente e con tutta l'attenzione che meritavano.

Voglio dir solo una parola sull'obiezione di sangue non coagulato, benchè contenga corpuscoli bianchi. È vera imprudenza quella del Lussana di dire che il sangue della vena splenica non contiene fibrina; ed io rimando il mio egregio amico al capitolo primo del mio lavoro, così come vi rimando il Sangalli, il quale dice di non aver trovato nella vena splenica coaguli fibrinosi in copia tale da dover ritenere come vera la dipendenza di

essi dai globuli bianchi (!) Ve n'ha però trovati dei coaguli; dunque a me basta.

Quanto all'assicurazione che il sangue delle vene epatiche non contenga fibrina, il fatto non è ancora un articolo di fede; e lo stesso Lehmann confessa di avervi veduto una o due volte alcuni piccoli fiocchi fibrinosi, benchè il sangue non fosse mescolato con quello della vena cava. Dal canto mio nel cane io ho ben due o tre volte tentato di raccogliere il sangue delle vene sopraepatiche senza che si meschiasse con altro sangue e l'ho veduto coagulare. Non oso dire di esser riuscito in un'esperienza che non è nè semplice, nè facile; ma per persuadervi che anche i più acuti fisiologi non hanno detto a questo riguardo l'ultima parola, farò alcune citazioni.

Lehmann ha constatato per mezzo di esperienze sui cavalli e sui cani che il sangue che esce dal fegato non contiene fibrina; mentre quello della vena porta ne contiene da 4,24 a 5,92 mill. nel cavallo e da 3,98 a 5,07 nei cani. — Brown-Séquard verificò più volte che il sangue delle vene sopraepatiche nei cani non coagula spontaneamente e che colla battitura non dà fibrina. Una o due volte però vide alcuni piccoli fiocchi fibrinosi nel sangue di queste vene, senza che fosse mescolato con quello delle vene cave. Lehmann vide due volte fiocchi analoghi in questo sangue. Confessa pure che tre volte trovò un vero coagulo fibrinoso nel sangue che esce dal fegato; e quasi a scusar questo fatto, aggiunge: « ma le circostanze nelle quali ho constatato questo fatto, rendono molto probabile che le funzioni del fegato fossero allora *in parte* (?) sopresse ».

Franz Simon dice di non aver trovato fibrina nel sangue della vena renale; e Cl. Bernard conferma l'osservazione di Simon, così pure dice di aver trovato il Brown-Séquard. Quest'ultimo però aggiunge che conviene usare la precauzione di allacciare la vena al suo

sbocco nelle cave, onde non si mescoli col sangue di questa. Alcune volte avviene che la secrezione urinaria cessi ad un tratto, quando si apre l'addome; allora il sangue della vena renale è moltò nero, si coagula rapidamente e contiene fibrina. Si trova pure dopo la morte nell'uomo e negli animali del sangue coagulato e coagulabile nelle vene renali.

Val meglio operare nei cani; perchè l'apertura del ventre nel coniglio perturba troppo le funzioni del rene. Nel cane si chiude lo sbocco delle vene renali nelle cave, si fa una incisione e si raccoglie in alcuni minuti tanto sangue che basta per accertarsi che non contiene fibrina. Se si continua a ricever del sangue per più di tre o quattro minuti, vi si trova spesso un pò di fibrina e dopo sette od otto minuti, vi si trova quasi sempre in notevole quantità.

Brown-Séquard da questa supposta scomparsa della fibrina nel fegato e nel rene concluse che l'uomo distrugge o trasforma ogni giorno da quattro a cinque chilogrammi di fibrina, quasi la mancata coagulazione fosse prova sicura che nel sangue non si trovassero gli albuminoidi, che colle loro combinazioni in opportune circostanze danno luogo alla formazione della fibrina (1).

Se poi domani si constataste che un sangue non coagula, la mia teoria non sarebbe punto scossa; dacchè converrebbe sempre dimostrare che quel sangue contiene il fibrinogeno, senza di cui la sostanza fibrino-plastica non può produrre fibrina.

Lo Schmidt ci ha dato la storia chimica della fibrina; io credo di aver modestamente abbozzato la sua storia

(1) Brown-Séquard. *Sur des faits qui semblent montrer que plusieurs chilogrammes de fibrine se forment et se transforment, etc.* Journal de la physiologie. Paris 1858. Tom. 1.^o, pag. 298.

fisiologica. Essa non è per me un principio immediato disciolto nel sangue e in altri liquidi coagulabili e che si separa da essi come un sale che cristallizza; esso è un albuminoide che non esiste già formato, ma che si forma, quando i corpuscoli bianchi sono modificati nella loro vita e nella loro composizione in un modo ch'io mi permetto ancora di chiamare *irritazione*, aspettando che la scienza dell'avvenire ci fornisca i mezzi di precisare meglio questo concetto, così come continuo a parlar di luce, di calorico, di pensiero; pur sapendo, che saranno dimostrati questi fenomeni non esser altro che forme diverse di movimento. La coagulazione di un liquido albuminoso può prodursi nel bicchiere del chimico combinando due albuminoidi diversi, la sostanza fibrino-plastica e il fibrinogeno; ma nel corpo vivo come nel sangue estratto dai vasi, come negli essudati infiammatori, la coagulazione è un fatto della vita dei leucociti, di questi elementi conosciuti da poco tempo e che pur pigliano tanta parte nei fenomeni biologici normali e patologici.

Il sangue fuori dei vasi è un liquido, che tien chiusi in sè microscopici organismi viventi, che sono i leucociti; e la loro morte, la loro irritazione in contatto di corpi stranieri, le loro modificazioni fisiche e chimiche sotto l'influenza di diverse circostanze formano la storia della coagulazione del sangue; e questa non sarà perfettamente conosciuta, finchè non ci sia rivelata in tutti i suoi particolari la storia naturale dei leucociti.

L'esame del cadavere, come dell'animale vivo, la fisiologia e la patologia mi danno argomenti innumerevoli e forti per sostenere che la mia teoria ha un fondamento di verità; oserei dire che la vera causa della coagulazione del sangue è scoperta e non rimane che ad illustrarne i più minuti particolari. Possano queste mie ricerche pazienti e coscienziose trovare il plauso de' miei colleghi.

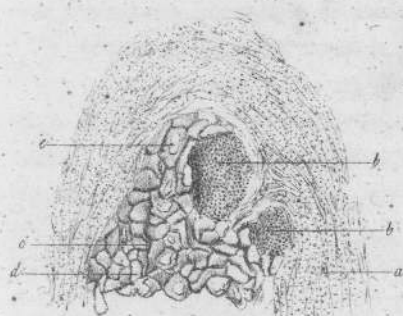
SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Fig. 1.^a Sezione trasversale di un coagulo dell'arteria polmonale *a*) coagulo rosso; *b*) ammassi di globuli bianchi, che stanno tra il coagulo rosso ed il bianco; *c*) globuli bianchi disposti a rete nello spessore del coagulo bianco; *d*) fibrina del coagulo bianco; *e*) vacui nella fibrina.

Fig. 2.^a Sezione verticale della cotenna di sangue umano *a*) cotenna costituita da fibrina con numerosi globuli bianchi; *b*) strato superiore del coagulo rosso. È costituito da fibrina, da molti globuli rossi radunati in ammassi compatti e da pochi globuli bianchi.

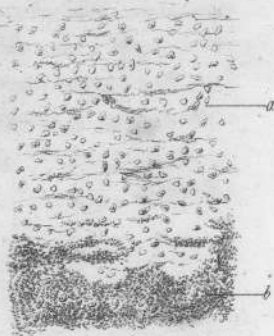
Fig. 3.^a Ammassi di globuli bianchi circondati da fibrina granulosa in un animale fulminato (Esp. 97.^a).

Fig. 4.^a Globuli bianchi e filamenti di fibrina in istato di formazione nel sangue umano (Esp. 92.^a).



8 diametre

Fig. 1^a



100. diametri.

Fig. 2^a

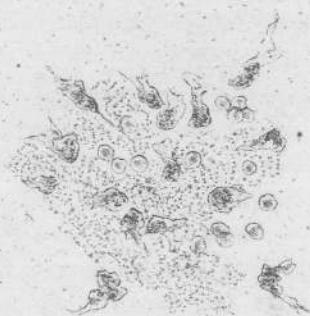


Fig. 3^a



Fig. 4^a

