

DALLE CELLULE AI VASI

Il concetto di infiammazione tra Virchow e Cohnheim e la revisione della patologia cellulare

Stefano Canali

In Corbellini (a cura di), *Storia dell'infiammazione*, Casamassima editore, Udine, 1995.

Introduzione

«Il 1847 segnava un periodo di grande imbarbarimento scientifico per la medicina. Il metodo della ricerca ordinata si era quasi affatto perduto. Le grandi scosse provocate dalla microscopia, dalla chimica, dall'anatomia patologica furono in un primo tempo accompagnate dagli effetti più negativi. Mentre i vecchi sistemi cadevano in rovina, gli uomini di scienza si ritrovavano perplessi tra le macerie e si afferravano con speranze eccessive a ogni frammento di dottrina, buttato in mezzo alla via delle ardite speculazioni di questo o quell'autore. Ma tali frammenti, quale che fosse il loro intrinseco pregio, si rivelarono l'uno dopo l'altro non utilizzabili: non corrispondevano alle speranze riposte in essi, e alla fine si riusciva a sapere a stento da dove incominciare a servirsene. Il nuovo edificio della medicina non poteva sorgere da frammenti, e ciò che si voleva spacciare per una costruzione organica, era invece un mero formulario, una parvenza di qualcosa senza solidità e contenuto.» (Virchow, 1855, p. 56)

Questa descrizione di Rudolf Virchow (1821-1902) illustrava molto lucidamente la confusa e difficile situazione della medicina verso la metà dell'Ottocento. Astratte e rarefatte speculazioni moltiplicavano vanamente i punti di vista della medicina, ma nessuna scuola di pensiero però si rivelava capace di raccogliere in una struttura esplicativa coerente e sistematica la massa sempre più imponente di dati positivi che la clinica, l'anatomia patologica e le scienze di base andavano accumulando con le osservazioni. Tuttavia, queste «grandi scosse», come le aveva definite Virchow, avevano prodotto una fertile risistemazione del terreno teorico in cui si situava la patologia, un assetto ricco di proficue possibilità di convergenza disciplinare, che ponevano i presupposti empirici e concettuali per la definizione di un nuovo e finalmente scientifico programma di ricerca per la comprensione dei processi morbosi.

Tra i medici impegnati nel rinnovamento dello *status* della patologia, Rudolf Virchow fu sicuramente quello che più di tutti comprese la natura e i meccanismi "evolutivi" di quella fase straordinaria della storia della medicina. Virchow si impegnò, attraverso la sua produzione scientifica e la direzione dell'istituto di patologia di Berlino, al rimodellamento della patologia, al riadattamento di tale disciplina al mutato panorama scientifico dell'epoca. Egli fu estremamente sensibile agli aspetti teoretici ma anche politici ed istituzionali di tale impresa. Il programma di ricerca che egli elaborò tra il 1848 e il 1858 prevedeva, infatti, non soltanto la messa a punto di elementi di teorici di carattere assiomatico e di precetti metodologici dell'indagine, ma anche - e forse soprattutto -, come ha evidenziato Russel Maulitz (1978), una precisa progettazione di elementi istituzionali, come la definizione degli istituti di ricerca ed i rapporti tra di essi, una articolata linea di reclutamento ed una attenta programmazione della collaborazione nell'indagine tra i ricercatori.

A livello teorico, questo suo impegno si traduceva quindi nella formulazione di un sistema concettuale finalmente in grado di dar conto in termini positivi del punto d'origine elusivo ed apparentemente inafferrabile della patogenesi: la patologia cellulare. Mentre da un punto di vista "politico" il suo lavoro portava alla creazione di un ambiente di ricerca estremamente efficiente e dinamico in cui l'approccio statico e localistico, mutuato dall'anatomia patologica, della stessa patologia cellulare veniva progressivamente riformulato, in termini più dinamici, integrazionistici, fisiologici, da uno dei suoi allievi, Julius Cohnheim (1839-1884).

Il problema centrale delle attività di ricerca promosse ed organizzate da Virchow era senza dubbio quello dell'infiammazione. La natura dell'infiammazione costituiva infatti l'oggetto di indagine che più impegnava i patologi del periodo. Come riconosceva lo stesso Cohnheim, «Per la grandissima frequenza dei processi flogistici e la non minore importanza che essi hanno in tutta la patologia speciale, è naturale che in tutti i tempi abbiano attirato l'attenzione dei patologi teorici e pratici; anzi si potrebbe affermare che l'infiammazione ha formato per la sua interpretazione il punto di partenza e la meta di tutti i sistemi e di tutte le scuole mediche, che nel giro de' secoli si son tra loro succedute.» (1882/1890, p. 189).

L'applicazione dell'approccio anatomo-patologico e dei principi della teoria cellulare poneva in grande risalto i processi di moltiplicazione e rigenerazione cellulare e, legando i fenomeni patologici ad alterazioni locali nelle funzioni cellulari dei tessuti, portava Virchow a ricondurre l'infiammazione ad una reazione locale abnorme nella funzione nutritiva e formativa delle cellule di un tessuto irritato da stimoli nocivi. Virchow riteneva che la produzione di qualunque elemento morfologico del focolaio flogistico dipendesse dalla proliferazione delle cellule connettivali del tessuto infiammato, tanto che definiva il pus una neoplasia liquida. Anche la parte liquida dell'essudato, secondo Virchow, traeva origine da fenomeni locali, da alterazioni cellulari a carico dei tessuti interessati dall'infiammazione. Essa rappresentava un prodotto di secrezione o di metabolismo delle cellule

Tra il 1861 e il 1867, Cohnheim sviluppava il concetto di infiammazione acuta come processo dipendente dall'azione dei «corpuscoli sanguigni bianchi» migrati dai vasi. Nel 1867, Cohnheim pubblicava il celebre saggio, «Sull'infiammazione e sulla suppurazione», in cui rendeva note le sue scoperte sui globuli bianchi e sulla diapedesi. Dal 1867, il modello dell'infiammazione di Cohnheim diventava il paradigma concettuale per la comprensione dei processi organici di risposta agli stimoli patogeni locali, proponendosi come alternativa teorica alla localistica e rigida idea dell'infiammazione formulata dal suo maestro, Virchow, nel 1858, all'interno della dottrina fisiologica e patologica dei tessuti esposta nella sua opera più famosa, *La patologia cellulare*.

1. Virchow e la patologia cellulare nella storia della medicina

La revisione del concetto di infiammazione virchowiano in senso integrazionistico e dinamico fatta da Cohnheim costituisce un capitolo fondamentale dell'evoluzione della patologia della seconda metà dell'Ottocento, una vicenda teorica che purtroppo è stata scarsamente analizzata dagli storici della medicina. La letteratura storiografica sull'argomento, come abbagliata dall'importanza della svolta concettuale impressa da Virchow alla patologia, ha perpetuato attraverso gli anni un'immagine parziale della nascita della moderna medicina scientifica. In essa la patologia cellulare è rappresentata come l'evento determinante nel definitivo abbandono delle dottrine mediche speculative, come il *corpus* teorico che ha individuato punto per punto i tratti caratterizzanti (assiomi e principi metodologici) della moderna patologia scientifica. Secondo questa sorta di condivisa agiografia, Virchow ha depurato la teoria cellulare di Mathias Schleiden (1804-1881) e Theodor Schwann (1810-1882) dai residui metafisici che l'affliggevano, assestandola su basi positive e sperimentalmente indagabili. Egli ha poi sviluppato la teoria cellulare, confutando definitivamente l'idea della generazione equivoca delle cellule ed enunciando, in quello che è divenuto uno dei più famosi postulati delle scienze della vita - *omnis cellula e cellula* - una nuova e finalmente corretta legge citogenetica (Virchow, 1855). Secondo la storia canonica, quindi, Virchow aveva così accertato la natura morfologica, funzionale e non più riducibile dei processi vitali, l'unità fondamentale del vivente, ed anche, conseguentemente, l'elemento di base della malattia. La sua teoria cellulare aveva dimostrato che la malattia non era qualcosa di esistente in sé per sé, d'in sé conchiuso, un organismo autonomo o un'entità introdotta nel corpo umano o infine un parassita attaccato ad esso, come si ipotizzava nei sistemi di patologia imperanti agli inizi dell'Ottocento. Le condizioni patologiche, secondo Virchow, rappresentavano solo condizioni fisiologiche alterate e la medicina scientifica doveva avere pertanto un unico fondamento sperimentale: la fisiologia e un unico scopo pratico quello di ripristinare le condizioni normali nelle cellule alterate.

La storia appena riassunta, sebbene inquadri alcune linee guida dell'opera di Virchow e dell'evoluzione della patologia, ignora quasi completamente gli ostacoli d'ordine pratico e concettuale implicate nell'applicazione dei principi della teoria cellulare alla medicina. Tale storia arriva al punto di sottacere le lacune da colmare e le difficoltà da affrontare nella fondazione della medicina scientifica, quegli impedimenti che lo stesso Virchow aveva indicato negli articoli pubblicati all'inizio della sua precoce carriera. Queste lacune e queste difficoltà derivavano dal rifiuto virchowiano dei sistemi speculativi e dal richiamo ai fatti positivi, ai dati accertabili, alle osservazioni riproducibili e verificabili: all'esperimento scientifico. Per rispettare questa «esigenza primaria» del suo rivoluzionario programma di ricerca, Virchow fu costretto a legare i contenuti e le ipotesi esplicative della patologia cellulare allo strumento scientifico che più di ogni altro, in quell'epoca, permetteva di «strappare nuove risposte» al mondo della vita: il microscopio. Nel far questo, però, la sua visione dei processi morbosi, come ha notato Rather (1966, p. 203), venne limitata a ciò che il microscopio permetteva di accertare e si fece perciò, nonostante gli appelli ad un approccio sistemico e olistico, sempre più statica e localistica, sempre più legata alla vecchia metodologia dell'anatomia patologica.

Da Virchow al suo allievo Cohnheim, la storia del concetto di infiammazione, delle idee, delle ricerche e delle istituzioni attraverso le quali e nelle quali tale storia si

realizzò, tuttavia, dimostrano che l'opera dell'ideatore della patologia cellulare non deve essere svalutata per aver perso di vista l'approccio fisiologico ed integrazionistico che solo può dar conto dei meccanismi delle alterazioni patologiche e quindi dell'infiammazione stessa. Le scoperte di Cohnheim sull'infiammazione si realizzavano, infatti, con il determinante contributo dei vasti, articolati e flessibili programmi di ricerca e programmi istituzionali, che Virchow tratteggiò nel corso della sua lunga carriera.

2. La patologia virchowiana prima della patologia cellulare

Fino al 1855, anno della definizione sistematica del programma di ricerca della patologia cellulare, i lavori scientifici di Virchow erano esplicitamente improntati da un approccio fisiologico, quindi dinamico ed integrazionistico. Le prime importanti pubblicazioni (Virchow, 1846a, 1846b), non a caso, concernevano la trombosi e l'embolia e dimostravano la falsità di un assunto teorico elaborato proprio a partire dagli studi di anatomia patologica, quello proposto da Jean Cruveilhier (1791-1874). Basandosi sugli esami *post mortem* in cui una delle evidenze più frequenti era la presenza di coaguli nei vasi sanguigni, Cruveilhier, aveva formulato una teoria, sintetizzata dal motto «la phlêbite domine toute la pathologie», secondo la quale l'infiammazione delle vene era il denominatore comune di ogni malattia.

L'educazione scientifica di Virchow, peraltro, si era realizzata alla scuola del più grande fisiologo del primo Ottocento, Johannes Müller (1801-1858), la stessa che laureava Theodor Schwann (1810-1882), Hermann von Helmholtz (1821-1894), autore di fondamentali ricerche sulla fisiologia della percezione e ideatore del principio di conservazione dell'energia ed Emil du Bois-Reymond (1831-1889), uno dei fondatori dell'elettrofisiologia moderna.

Il giovane Virchow si considerava un fisiopatologo e nel 1846 trovava impiego in un giornale di fisiologia e patologia sperimentale, il *Beiträge zur Experimental Pathologie und Physiologie* di Ludwig Traube (1818-1876), altro allievo di Müller ed uno dei maggiori esponenti tedeschi dell'approccio fisiopatologico e clinico in medicina, la cui influenza su Cohnheim qualche anno più tardi contribuì in maniera rilevante alla messa a punto del nuovo, dinamico e non più localistico, concetto di infiammazione.

La fisiologia, secondo Virchow, doveva costituire la base della nuova medicina scientifica, perché «La medicina scientifica ha come oggetto la ricerca delle mutate condizioni, in cui si trova l'organismo malato o il singolo organo affetto da malattia; la determinazione dei cambiamenti, che i fenomeni vitali subiscono in *certe circostanze*, e infine la ricerca del mezzo con cui rimuovere le circostanze abnormi suddette. Presuppone dunque la medicina scientifica, la conoscenza del decorso normale dei fenomeni della vita e delle condizioni in cui esso è possibile: il suo fondamento perciò è la fisiologia.» (Virchow, 1847b, p. 38) Per questa ragione, egli invocava una medicina fondata sull'osservazione e sulla sperimentazione sugli animali viventi, «in quanto nessuna informazione sulla vita può essere data dai morti soltanto» (Virchow, 1846d)

Il giovane Virchow, quindi, pur riconoscendo il valore e l'utilità dell'anatomia patologica, prendeva una decisa posizione sull'argomento, sottolineando la necessità di attenuare le eccessive speranze riposte in essa nella medicina contemporanea.

«[...] l'anatomia patologica è una scienza anatomica e non fisiologica, ed essa può giudicare con ogni competenza questioni puramente anatomiche, ma non fisiologiche. La fisiologia vuole che si stabilisca un rapporto cronologico e causale tra oggetti, che la vista si limita a presentarci giustapposti. L'anatomia patologica può far questo in modo consono all'assunto delle scienze della natura? Talvolta sì, e anzi in un numero di casi molto maggiore di quel che potrebbe sembrare a prima vista, purché si guardino le cose senza pregiudizi; ma molto spesso ciò è impossibile. Sebbene l'anatomia patologica sia la più empirica e incline alla casistica tra tutte le scienze, l'anatomia patologica, come è stata elaborata finora, può solo diventare un rinnovato panegirico dell'ipotesi. Come decidere con certezza quale dei due oggetti

giustapposti è causa e quale effetto, e se in generale l'uno dei due sia causa o se invece entrambi non siano coefficienti d'una stessa terza causa, o infine se ogni oggetto non sia l'effetto d'una causa diversa da quella dell'altro oggetto?

La decisione finale su questi problemi appartiene a una scienza, che attualmente è solo agli inizi, ma che sembra destinata a sostituire la patologia generale: intendo dire la fisiologia patologica. [...] L'anatomia patologica verte sulle strutture abnormi, la fisiologia patologica sulla funzionalità morbosa.» (Virchow, 1847b, pp. 50-51)

Nel 1847, Virchow ribadiva il fatto che la fisiologia non doveva restare «fuori dall'uscio della medicina», ma, al contrario, «occupare il centro della casa», perché «la fisiologia patologica riceve i quesiti in parte dall'anatomia patologica, in parte dalla medicina pratica, e desume le sue risposte in parte dall'osservazione al letto del malato - e come tale è una parte della clinica -, in parte dell'esperimento sull'animale.» (Virchow, 1847b, p. 51).

Nel 1846, invece, aveva messo in evidenza la difficoltà di diagnosticare la piemia sulla sola base dei riscontri anatomici rilevabili al microscopio. L'approccio statico e morfologico era così insufficiente. Ma non solo. Le indagini al microscopio sul tessuto polmonare dimostravano che l'infiltrato leucemico e quello infiammatorio non potevano distinguersi e che i corpuscoli bianchi del sangue erano assolutamente identici ai corpuscoli del pus. Il giovane Virchow, così, come ricorda lo stesso Cohnheim (1890, p. 181) si era avvicinato alla scoperta che quest'ultimo faceva nel 1867 e alla corretta spiegazione della natura e dell'identità degli elementi figurati più caratteristici dell'essudato infiammatorio.

La somiglianza tra i corpuscoli del pus e i globuli bianchi del sangue era già stata messa in evidenza da William Addison (1802-1881) nel 1840, nel '41 e nel '42 e da Augustus Volney Waller (1816-1870) nel 1846. Entrambi questi ricercatori inoltre avevano osservato e descritto, sebbene in maniera incompleta, la diapedesi (Addison, 1843; Waller, 1856b).

A partire dagli anni '50, Virchow cessava di interessarsi al problema dell'identità dei corpuscoli bianchi del pus e cominciava ad elaborare il programma di quella che doveva essere la «patologia del futuro» e che doveva sostenere il nuovo edificio della medicina scientifica: la patologia cellulare.

3. La Patologia cellulare

La patologia cellulare costituiva la prima organica deduzione dei più importanti capitoli della patologia generale e dell'anatomia patologica dai principi della teoria cellulare enunciata da Schleiden (1838) e Schwann (1839). Tale teoria postulava per la prima volta che esisteva «un principio generale di costruzione per tutti i prodotti organici e che questo principio di costruzione [era] la formazione cellulare» (Schwann, 1839). Ciò aveva determinato una svolta concettuale rivoluzionaria per le scienze biologiche, in quanto si potevano finalmente ricondurre tutti gli organismi viventi e i processi che in essi si realizzano ad una struttura fondamentale comune: la cellula.

L'espressione patologia cellulare veniva introdotta dal Virchow nel 1855, come titolo di un articolo pubblicato sulla rivista che aveva fondato nel 1847 e di cui era direttore, l'*Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*, anche detto *Virchow Archiv*. Il programma della patologia cellulare, però, veniva compiutamente spiegato in un'opera del 1858, *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre* (La patologia cellulare fondata sulla dottrina fisiologica e patologica dei tessuti). *Die Cellularpathologie* raccoglieva le venti lezioni date da Virchow dal febbraio all'aprile del 1858, per illustrare ai medici della città gli ultimi sviluppi della disciplina e i contributi originali che egli aveva prodotto durante il forzato esilio dalla capitale prussiana. Le lezioni furono tenute presso il nuovo istituto di Patologia dell'Università di Berlino, il primo istituto mondiale dove si sarebbero svolte fianco a fianco le ricerche di base, la patologia ospedaliera e le attività cliniche, quell'istituto che egli aveva voluto come controparte per il suo ritorno all'Università di Berlino e nel quale si scrivevano poi alcune dei capitoli più importanti della storia del concetto di infiammazione.

Virchow era convinto che la riforma della medicina, attraverso la quale si sarebbe posto fine alle astratte e rarefatte formulazioni dei sistemi speculativi, doveva realizzarsi a partire dalla teoria di Schleiden e Schwann, dal dato semplice e positivo che essa aveva posto a fondamento dell'interpretazione della vita, dalla cellula. «Da qualsiasi parte ci volgiamo o andiamo, finiamo con il tornare alla cellula. Il merito immortale di Schwann non consiste nella sua teoria cellulare, che per tanto tempo è stata in prima linea e dovrà forse essere presto abbandonata, ma nel modo in cui egli ha concepito lo sviluppo dei singoli tessuti, e nella prova che questo sviluppo, e perciò ogni altra attività fisiologica, riporta alla cellula. Ora, se la patologia è null'altro che la vita sana impedita da azioni esterne e interne di vario genere, anche la patologia dev'essere ricondotta alla cellula.» (Virchow, 1855, pp. 68-69)

Il richiamo della patologia alla realtà oggettiva della cellula rispondeva anche ad alcune delle esigenze primarie del programma che Virchow andava spiegando, quella della lotta al dogmatismo e ai sistemi medici speculativi, quella dell'adesione al dato positivo e quella conseguente della formulazione di un metodo sperimentale rigoroso.

«Dichiarammo guerra alle formule e auspicammo dati positivi, da acquisire per via sperimentale, con l'ausilio e con la conoscenza previa dei mezzi di cui si dispone, nella misura più larga possibile, [...] la messa al bando di ogni pretesa sistematica, la distruzione delle scuole, la lotta al dogmatismo nella medicina. Auspicammo l'autorità dei fatti.» (Virchow, 1855, p. 57)

Ricondurre la patologia alla cellula, inoltre, significava identificare con precisione microscopica le realtà patologiche sulle coordinate topografiche dell'istologia. La patologia cellulare, così secondo Virchow, schiudeva una dimensione materiale ancor più profonda, originaria e specifica della malattia. La ricerca della localizzazione delle condizioni morbose si spostava all'estremo limite osservabile della vita e il sintomo, che Morgagni definiva «l'urlo degli organi malati», diventava con la patologia virchowiana il grido delle cellule strappate dal loro stato normale.

Concordemente a questo riorientamento concettuale, Virchow cominciava a tenere in grande considerazione l'anatomia e riteneva che la fondazione della medicina scientifica si dovesse realizzare soprattutto attraverso le nuove scoperte anatomiche, in special modo a quelle, come lui diceva, dell'«anatomia più fina», all'istologia.

L'attenzione alle osservazioni istologiche significava per Virchow il rispetto di quel metodo positivo e sperimentale cui egli demandava l'abbattimento della medicina speculativa e l'instaurarsi di quella scientifica. Quale più esatta e scientifica localizzazione e descrizione dei processi patologici poteva darsi nel campo delle discipline mediche di quella che offriva l'istologia?

Alla luce di questa nuova posizione teorica e di queste precise esigenze metodologiche, il taglio con il punto di vista fisiologico che egli aveva prefigurato agli inizi della carriera, si imponeva in maniera radicale. Secondo i dettami della patologia cellulare, i processi morbosi, in primo luogo l'infiammazione, dovevano essere indagati al microscopio, da medici preparati in anatomia patologica, non più dai clinici e dai fisiologi e la comprensione della sua natura sarebbe derivata dall'approfondimento delle indagini istologiche.

Con la patologia cellulare, Virchow di fatto costringeva la conoscenza medica entro l'orizzonte ancora piuttosto ristretto della realtà accessibile alla microscopia e finiva per rafforzare ulteriormente la tradizione morfologica, statica e localistica che tanto aveva avversato pochi anni prima.

«Compito del nostro tempo è, appunto, quello di acquisire le premesse fondamentali a un modo di pensare che si fonda sulla conoscenza delle proprietà e dei rapporti particolari dei particolari elementi dei tessuti: un modo di pensare che, come ho detto altra volta, è essenzialmente specifico, cioè tende a dare una localizzazione. In tal modo si potrà giungere a una patologia veramente scientifica e usufruibile in sede pratica: e siamo altresì convinti che la patologia del futuro ha quest'unica strada dinanzi a sé.» (Virchow, 1855, pp. 95-7)

Questa strada lo portava a liquidare in poche parole gli importanti risultati di William Addison sulla somiglianza dei corpuscoli bianchi del pus con i globuli bianchi del sangue, scrivendo che il medico inglese aveva immaginato di vedere globuli bianchi del sangue mentre in realtà stava osservando corpuscoli di pus e ad affermare che i corpuscoli bianchi del pus derivavano localmente dalla proliferazione delle cellule del tessuto connettivo interessato dall'infiammazione. Questo assunto di Virchow, così importante nella caratterizzazione della sua teoria dell'infiammazione, trovava d'altronde conforto nelle osservazioni al microscopio, nei dati positivi dell'istologia, dell'«anatomia fine», su cui egli confidava di realizzare la riforma della medicina e che sembravano dimostrare un'assoluta impermeabilità dei vasi e quindi la loro incapacità di prendere parte attiva ai processi flogistici. «Oggidì però non resta alcun dubbio, che tutti i vasi non abbiano parti e tonache proprie. Su queste tonache non è possibile riconoscere pori (porosità), nemmeno analoghi a quelli, che di

recente si riscontrarono in diverse altre parti. La porosità della parete dei vasi non può essere risguardata che in significato fisico, prodotta cioè da invisibili interstizi tra molecola e molecola. Una membrana di collodio non è più omogenea, né più continua della tonaca dei vasi. Non si può più ammettere, come in passato si ammetteva, che in certi punti la sua continuità sia interrotta, né si può quindi più parlare di un trasudamento o diapedesi del sangue attraverso la membrana dei vasi senza rottura di questa.» (Virchow, 1861/1865, p. 106)

4. L'idea di infiammazione nella patologia cellulare

Secondo la teoria cellulare la cellula rappresentava «la forma ontologica della vita». Con la patologia cellulare essa diventava, come scriveva Virchow (Virchow, 1865, p. 13), «la sua personalità si nello stato sano come nel morbo, e se Paracelso per un certo presentimento disse che la malattia ha un corpo, oggi possiamo noi dire che questo corpo è la cellula.» Così, la cellula, in quanto elemento primo della vita, doveva possedere la proprietà per cui, secondo Virchow, si riconosceva la presenza della vita stessa: l'irritabilità o eccitabilità. «L'Eccitabilità delle singole parti è il criterio, pel quale giudichiamo se un parte vive o non vive» (Virchow, 1861/1865, p. 232)

In accordo con i principi della patologia cellulare, conseguentemente, per comprendere la natura dei processi morbosi occorre partire da questa stessa qualità prima della vita, dall'irritabilità. Il risultato di una irritazione infatti portava, secondo Virchow, o «un semplice disordine funzionale o un aumento più o meno grande della nutrizione della parte, senza che necessariamente la funzione sia nel tempo stesso eccitata o può essere un processo di trasformazione, dal quale sieno integrati nuovi elementi.» (ibid., p. 233)

Anche per comprendere l'infiammazione, pertanto, si doveva partire dall'irritazione, e specificatamente dall'irritazione nutritiva. Il punto di partenza dei processi infiammatori, infatti, secondo Virchow, doveva cercarsi nelle alterazioni della funzione nutritiva delle cellule del tessuto affetto e non nei fenomeni vasali. L'autore della *La patologia cellulare* ipotizzava che uno stimolo flogogeno producesse sempre, oltre ad una eccitazione funzionale, un potente stimolo all'assorbimento di sostanze nutritive da parte delle cellule del tessuto interessato. Queste ultime, pertanto, finivano per gonfiarsi, ingrossarsi e produrre infine nuove cellule, i corpuscoli di pus. Il materiale necessario alla realizzazione di tali processi veniva dai vasi localizzati in prossimità del tessuto affetto dall'irritazione per una sorta di attrazione che le cellule esercitavano, secondo Virchow, sulle sostanze contenute nei vasi stessi.

L'infiammazione, dunque, rappresentava un'alterazione locale dell'«atto nutritivo» delle cellule sottoposte ad irritazione.

«Oggidì è quasi generalmente accettata la dottrina, che nella infiammazione in generale abbia luogo un'alterazione dell'atto nutritivo, comprendendo quest'atto i processi nutritivo e formativo. Per lo passato dicevasi: finché una causa irritante provoca solamente un'alterazione funzionale è questa una *Irritazione*; se oltre alla funzione lesa v'ha disordine dell'atto nutritivo, è questa una *Infiammazione*.

Per la qual cosa parlandosi d'una irritazione infiammatoria, questa non è altro che una causa, una potenza, proveniente dall'esterno o dal sangue o da un nervo, la quale operando sopra una parte, ne altera il misto organico o la composizione.

Quest'alterazione della parte perturba nel tempo stesso la sua attrazione colle parti vicine, ond'essa o da queste medesime parti, o dai vasi sanguigni, o da altri elemento organici, attira maggior quantità di materie, le assorbe, e secondo le circostanze le trasforma. Ogni forma d'infiammazione, nota, trova così la sua naturale spiegazione. La infiammazione comincia dal punto che il tessuto assorbe maggior quantità di materiale nutritivo e questo subisce ulteriori trasformazioni.» (ibid., p. 313)

Tale interpretazione, secondo Virchow, permetteva di comprendere immediatamente le ragioni delle menomazioni funzionali che colpiscono gli organi infiammati, infatti, «se la infiammazione lede realmente la funzione, dee supporsi che la irritazione infiammatoria deve aver perturbata la composizione della parte; la quale alterazione colpisce le parti del tessuto destinate all'eseguimento della funzione onde la sostanze *funzionante* non ne resta illesa.» (ibid., p. 312)

Il processo di attrazione che era alla base della patogenesi dell'infiammazione, si realizzava in virtù delle alterazioni alle *affinità* delle cellule con le varie sostanze presenti nel torrente sanguigno. Quest'idea rappresentava un principio *ad hoc* che Virchow aveva formulato basandosi sulla specificità con cui si esplica l'azione farmacologica di talune sostanze sulle strutture dell'organismo vivente e su una scorretta interpretazione del funzionamento degli organi di secrezione.

«La funzione del fegato, così riguardo alla formazione dello zucchero, come a quella della bile, è riposta nell'attività dei singoli elementi (cellule), la quale consiste nell'attrarre dal sangue materie, di tramutarle entro di esse o in zucchero, che ritorna ancora nel sangue, o in bile, ch'è trasportata dai canali biliari.

Io desidero per la patologia cellulare che questa dottrina, la quale non può nei grandi organi di secrezione non essere ammessa, sia applicata eziandio agli organi minori e ai piccioli elementi; che, per esempio, ad un cellula di epidermide, ad una fibra della lente, ad una cellula di cartilagine sia concesso il potere di attirare dai prossimi vasi del materiale, secondo i suoi propri bisogni, se non sempre direttamente, sovente anche per mezzo di una lontana trasmissione, e che gli accolti materiali e nella cellula permutati o si esauriscono nello sviluppamento della cellula stessa, o si accumulino entro di essa, o finalmente, dopo di averli accolti, se ne guasti la struttura fino anche alla completa sua distruzione. Ma sempre mi par necessario di attribuire una predominante importanza a questa specifica azione degli elementi (cellule) in confronto dell'azione specifica dei vasi, e di dirigere nello studio dei morbi locali le ricerche a conoscere questi processi.» (ibid., p. 117).

4.1. L'infiammazione parenchimatosa

Il concetto di irritazione nutritiva e l'idea della alterata attrazione di materiale dal sangue da parte delle cellule interessate dallo stimolo flogogeno costituivano i nuovi strumenti concettuali attraverso i quali abbattere le spiegazioni neuro-umorali dell'infiammazione, ed il fondamento teorico per l'instaurazione di una interpretazione cellulare della flogosi, l'unica rispondente, secondo Virchow, alle evidenze microscopiche e ai dettami epistemologici imposti dalla nuova idea della vita affermatasi con Schwann.

Virchow riservava grande attenzione al sintomo del turgore e riteneva quest'ultimo come il segno anatomico più peculiare dell'infiammazione. Il *tumor*, però, non veniva inteso come esclusivamente dipendente dall'essudazione. Questo approccio era intimamente connesso con la teoria cellulare e dipendeva principalmente dall'estensione virchowiana del concetto di irritabilità a tutte le cellule

dell'organismo vivente. Il *tumore infiammatorio*, secondo Virchow, infatti, dipendeva «in non piccola parte» dalla «gonfiezza torbida» che si ritrovava in molte parti irritate ed originava dall'attività delle singole cellule colpite dall'irritazione. Sin dal 1847, Virchow aveva avuto modo di osservare come l'aumento di volume nei tessuti interessati da taluni stimoli irritativi fosse determinato a livello microscopico dall'esclusivo «gonfiamento» delle cellule. «In un tessuto ch'è composto di cellule io non veda dopo il gonfiamento che cellule; in tessuti composti di cellule e sostanza intermedia non altro che cellule e sostanza interposta - i singoli elementi più grossi, ripieni di tanta materia, quanta non doveano naturalmente contenere, ma nessun essudato, quale si immaginava dover essere libero o fra gli spazi del tessuto: tutta la massa era contenuta entro gli elementi, nel parenchima proprio dell'organo.» (ibid., p. 242) Ritenendo erroneamente di trovarsi di fronte ad una reazione flogistica acuta, Virchow indicava questa condizione morbosa con l'espressione di infiammazione parenchimatosa. Egli aveva invece descritto alcuni dei fenomeni di ipertrofia che si determinano in certi tessuti col cronicizzarsi del processo infiammatorio. Queste displasie infiammatorie sembrano dipendere soprattutto dalle alterazioni iperemiche proprie del focolaio infiammatorio, nel quale giungono, insieme agli altri elementi essudativi, alcune sostanze trofiche, probabilmente apportate dai linfociti. La patogenesi di tali modificazioni trofiche, pertanto, è determinata, piuttosto che da processi di natura locale, come credeva Virchow, da meccanismi e fattori di regolazione di carattere sistemico, che coinvolgono in maniera complessa ed integrata più apparati fisiologici di controllo.

L'erronea interpretazione patologica dell'«infiammazione parenchimatosa» era una diretta conseguenza teorica dell'applicazione dei principi localistici della patologia cellulare e del suo rigido approccio istologico. Quest'ultimo metodo di ricerca medica era sicuramente il più legato alle evidenze osservative e pertanto sembrava costituire la base più salda per la fondazione della medicina scientifica. Verso la metà dell'Ottocento, però, esso poteva contare soltanto su microscopi piuttosto imprecisi e capaci di pochi ingrandimenti.

Il concetto di infiammazione parenchimatosa tipizzava la patologia localizzabile per eccellenza, riconducibile per intero alla cellula, alle proprietà della cellula, alle sue funzioni. Nessun'altra struttura anatomica sembrava possedere un ruolo attivo nella patogenesi di questo tipo di infiammazione. Essa incarnava quindi il prototipo delle condizioni morbose così come erano intese nella patologia cellulare e ciò giustificava il valore esplicativo attribuito da Virchow al concetto di infiammazione parenchimatosa nell'elaborazione dell'interpretazione generale dei fenomeni flogistici. Ne *La patologia cellulare* l'infiammazione parenchimatosa veniva usata da Virchow come una sorta di modello didattico per l'esposizione dei fondamenti della teoria dell'infiammazione, un modello che avrebbe permesso la successiva introduzione di elementi teorici che avrebbero completato il quadro interpretativo.

È partendo dal concetto di infiammazione parenchimatosa che Virchow abbatteva, nel corso delle lezioni raccolte ne *La patologia cellulare*, i fondamenti delle patologie nevristiche e umorali e le relative dottrine dell'infiammazione. In questo caso, tuttavia, Virchow non si rendeva conto che il metodo della sua confutazione non era affatto quello positivo e scientifico della dimostrazione dei fatti attraverso l'esperimento, ordine che così tanto invocava, ma quello dialettico del sillogismo, della petizione di principio, tipico dei sistemi speculativi che frenavano il progresso della medicina. Egli, infatti, assumeva per certa l'idea che il «gonfiamento parenchimatoso» fosse causato da un aumentato assorbimento di materiali nutritivi

da parte delle cellule, che l'«eccitazione nutritiva» originasse dagli elementi cellulari, e, applicando tale dato assiomatico, pensava di dimostrare conclusivamente la falsità delle altre dottrine patologiche. Così, come era possibile spiegare, si domandava Virchow, il turgore che si osservava nei tessuti scarsamente o affatto innervati, come ad esempio la cartilagine, in seguito ad irritazione flogogena, se l'irritabilità nutritiva, come supponevano i sostenitori della patologia nevristica, era prerogativa esclusiva delle fibre nervose?

Ne *La Patologia cellulare*, egli descriveva un esperimento a suo parere cruciale in proposito: «Se si fa passare attraverso una cartilagine un filo, producendo così in essa una irritazione traumatica, si osserva che tutte le cellule, adiacenti al filo, s'ingrossano per aumento di materiale. La irritazione, che provoca il filo estendesi per qualche spazio nella cartilagine mentre le cellule, che stanno più lungi, rimangono del tutto illese. Questo esperimento dimostra, che la irritazione spiega il suo effetto sulla parte a cui è applicata; né si può ammettere che agisca sui nervi, dai quali *per riflessione* sia condotta alla parte.» (ibid., p. 240)

Virchow quindi insisteva sulla fallacia della teoria nevristica dell'infiammazione argomentando che anche nelle zone ricche di fibre nervose l'estensione dell'irritazione, o meglio, l'estensione del focolaio infiammatorio non si identificava con l'area di un territorio nervoso, «ma che la grandezza del focolaio morboso corrisponde[va] alla estensione della locale irritazione» (ibid., p. 240) Confutando i "neuropatologi" dell'infiammazione, dunque, Virchow ribadiva il punto di vista localistico, che vedeva la flogosi come reazione locale da comprendere indagando sui processi in atto nella immediata prossimità anatomica di uno stimolo nocivo.

Alla stessa maniera, egli confutava le ipotesi umorali, le quali, in accordo all'antico aforisma «*Ubi stimulus, ibi affluxus*», postulavano che i sintomi dell'infiammazione dovevano ricondursi all'essudazione prodotta da un aumentato afflusso di sangue sul tessuto sottoposto a stimolo irritativo. Come si poteva spiegare, faceva notare Virchow, con la dottrina umorale il turgore e la funzione menomata nei «tessuti poveri o sprovvisti di vasi [...]: le cartilagini, le ossa, i tendini, la cornea.» (Virchow, 1865, p. 24) Dove sono in questi tessuti, si domandava Virchow, i vasi accessibili all'irritazione? «Essi per lo più stanno molto lontani dal punto eccitato; i vasi delle ossa, e della membrana sinoviale possono essere iperemati, senza che l'eccitazione nutritiva della cartilagine avvenga ordinariamente là ove incontrasi l'osso o la sinoviale. I legamenti tendinei non hanno vasi nel loro interno, or come l'iperemia dei vasi circostanti può spiegare una diretta influenza su di un punto del tessuto che siede all'interno del fascio tendineo? Spesso l'ulcera della cornea ha una sede centrale, mentre sull'orlo ove sta l'iperemia il tessuto si conserva trasparente ed intatto.» (ibid., p. 24). Questi fenomeni di congestione attiva, di turgore, questi disturbi funzionali, secondo Virchow, potevano essere spiegati soltanto ipotizzando che l'irritazione flogogena («irritazione nutritiva») e il conseguente assorbimento abnorme di sostanze, si esplicasse a livello locale, nella regione circoscritta dell'irritazione e non piuttosto laddove sono presenti le fibre nervose ed i vasi.

4.2. *Le infiammazioni produttive*

All'irritazione nutritiva era quindi molto prossima quella che Virchow chiamava irritazione formativa, una proprietà che, nel sistema della patologia cellulare, doveva dar conto dei fenomeni di proliferazione delle cellule e di ipertrofia flogistica. «Se si esaminano in una parte i progressi e gli aumenti della irritazione, si vede che gli

elementi dopo di aver subito l'ingrossamento nutritivo mostrano successive alterazioni, che cominciano entro i nuclei. In questo caso il processo è alquanto diverso, che nella irritazione nutritiva. Nella ipertrofia semplice o degenerativa può il nucleo restare intatto o quasi, mentre nella irritazione formativa vediamo sovente che il nucleo molto per tempo si altera, ma il contenuto subisce insieme una modificazione relativamente minore, ingrossandosi tutto al più le cellule, onde concludiamo che accolsero con sé una maggior quantità di materia.

In molti casi le alterazioni si limitano a queste trasformazioni, il risultato delle quali è la partizione del nucleo, la quale si può ripetere per modo che si formino 3, 4 o più nuclei. Per la qual cosa talvolta si riscontrano cellule, che possiedono 20-30 nuclei; ed anche di più. [...] Se si progredisce nell'esame di questi processi, si giunge alla neoformazione delle cellule (cellulazione) [...]

Chiamai *Lussureggiamento*, *Prolificazione*, il processo della moltiplicazione delle cellule, processo che nell'accrescimento del corpo era sconosciuto agli antichi, ed è il prodotto di una irritazione *immanente*, che io chiamai *irritazione vegetativa* o *accrescitiva*, direttamente applicata ai tessuti del corpo» (Virchow, 1861/1865, pp. 246-250)

Come veniva meglio chiarito dagli esempi che usava nei passi successivi, Virchow in questi passi si riferiva al processo di formazione del tessuto di granulazione. Anche in questo caso l'applicazione degli schemi esplicativi propri della patologia cellulare lo portava ad un'interpretazione scorretta del fenomeno. Egli supponeva, infatti, che la proliferazione cellulare che poteva vedere al microscopio dipendesse esclusivamente dalla locale moltiplicazione delle cellule del tessuto connettivo del focolaio infiammatorio.

«Se noi ritorniamo all'esempio, che precedentemente abbiamo considerato, della semplice irritazione meccanica recata da un filo fatto passare attraverso una parte, veggiamo di regola che la sopravvenuta gonfiezza non dipende semplicemente dall'ingrossamento degli elementi esistenti (irritazione nutritiva), ma eziandio dalla loro partizione o moltiplicazione (irritazione formativa). Nei contorni del filo che attraversa per es. la cute, vediamo già nel secondo giorno una serie di giovani cellule. Il medesimo effetto puossi ottenere da una chimica irritazione. Così nel cauterio, applicato ad una parte, le cellule di questa immediatamente si gonfiano ma tosto dopo esse cominciano a dividersi ed avviene una più o meno abbondante moltiplicazione di nuove cellule» (ibid., pp. 250-1)

Gli elementi morfologici del tessuto di granulazione, quindi, rappresentavano, secondo Virchow, i «prodotti naturali (prole) delle antiche cellule» (Virchow, 1865, p. 66). Egli, inoltre, riteneva che il termine proliferazione fosse senza dubbio il più appropriato ad indicare il processo in questione, perché il tessuto di granulazione «prende posto nel luogo del vecchio tessuto, e vi si sostituisce, non come per l'innanzi si ammettea; cioè che il tessuto preesistente si riassorbiva, ed il novello si disponea nel luogo lasciato vuoto dal primo; sibbene direttamente per una *metamorfosi di tessuto*.» (ibid., p. 66) Conseguentemente, tra pus e tessuto di granulazione non esisteva nessuna differenza sostanziale, il primo essendo uno stadio precedente del secondo nell'evoluzione dell'irritazione formativa. E, siccome «ogni forma degli stati formativi deve considerarsi come un fenomeno attivo come una attività degli elementi vivi» (ibid., p. 67), delle cellule interessate al processo, negli stati primitivi di formazione, secondo Virchow, «il pus, il tubercolo, il cancro, il sarcoma sono perfettamente simili.» (ibid., p. 67)

Illustrando i fenomeni flogistici del «lussureggiamento» e della «prolificazione» delle cellule, Virchow riteneva opportuno riprendere la polemica contro le teorie neuro-umorali dell'infiammazione, facendo notare che «Anche in questo caso trattasi sempre di un atto, che non mostra diversità di sorta nel suo prodursi, sia che la parte abbia o non abbia nervi, sia che contenga o non contenga vasi.» (Virchow, 1861/1865, p. 251) Ma non solo. La fallacia della spiegazione neuro-umorale, secondo Virchow, era stata conclusivamente dimostrata dai numerosi studi condotti sulla scia della celebri esperienze condotte tra il 1852 e il '53 da Claude Bernard sul ruolo del sistema nervoso autonomo nella regolazione della circolazione. Con esse, Bernard aveva dimostrato che recidendo le fibre del simpatico a livello del collo si induceva iperemia e «turgore vascolare» nel lato corrispondente della testa e che tale congestione locale spariva se le fibre recise venivano stimulate dall'applicazione di corrente elettrica.

Virchow aveva ripetuto questi esperimenti, tentando di osservare se l'iperemia così prodotta portava infine alla manifestazione degli altri segni clinici dell'infiammazione. «[...] Essi dimostrarono che un aumentato afflusso di sangue (flussione, congestione, iperemia) può sussistere in una parte per più settimane, congiunto a temperatura così alta, ed a rossore tanto spiccato, che né l'una né l'altra mai si mostrano a tal grado nelle infiammazioni, senza che le cellule della parte menomamente s'ingrossino né si moltiplichino. Se l'irritazione non si applica direttamente al tessuto, sia che la materia irritante venga dall'esterno, o provenga dal sangue, non sopravvengono sì fatte alterazioni.» (ibid., p. 251)

Queste evidenze comprovavano, secondo Virchow, l'approccio della patologia cellulare e dimostravano che anche i processi flogistici a carattere proliferativo, non essendo legati «all'aumentato afflusso del sangue [...] e mostrandosi in parti prive di vasi», dovevano ricondursi soltanto all'attività propria, all'irritabilità delle cellule del tessuto sottoposto a stimolo infiammatorio.

5. Crisi e revisione del modello virchowiano dell'infiammazione: Cohnheim e von Recklinghausen

Negli anni successivi alla pubblicazione de *La patologia cellulare*, il modello localistico dell'infiammazione proposto da Virchow si imponeva come paradigma esplicativo dei processi flogistici. All'interno di questo paradigma il problema maggiore era rappresentato dall'esatta identificazione delle cellule da cui si pensava derivare i corpuscoli di pus. Ciò perché tale problema era senza dubbio quello più caratterizzato in senso istologico ed anatomo-patologico, ma anche perché rimanevano da interpretare più chiaramente i riscontri istologici, come quelli riportati dallo stesso Virchow ai primi anni della sua carriera scientifica, che evidenziavano la grandissima somiglianza tra i corpuscoli del pus e i globuli bianchi del sangue.

Come abbiamo ampiamente già illustrato, Virchow sosteneva che il tessuto generativo doveva individuarsi nel tessuto connettivo, altri nello strato epiteliale. L'idea di Virchow era un elemento centrale della tesi *De pyogenesi in tyunicis serosis*, con cui l'autore de *La patologia cellulare* addottorava, nel 1861, il suo giovane allievo, Cohnheim.

In questa tesi, pubblicata, in versione ridotta, sul *Virchow Archiv* nel corso dello stesso anno, Cohnheim illustrava gli esperimenti da lui condotti sulla piogenesi nelle membrane sierose. I risultati di tali esperimenti, secondo Cohnheim, provavano che il

pus, indotto dall'applicazione di stimoli flogogeni, era un prodotto del tessuto connettivo delle membrane, era un derivato locale dell'irritazione formativa e della proliferazione cellulare. L'accordo con i dettami della patologia cellulare non poteva essere più totale. Cosa portava Cohnheim, soltanto sei anni più tardi, nel 1867, Cohnheim alla definitiva dimostrazione della diapedesi, alla scoperta che faceva crollare il complesso edificio teorico elaborato dal suo maestro Virchow per spiegare la natura esclusivamente locale dell'infiammazione, mettendo così in crisi lo stesso paradigma della patologia cellulare?

La risposta a questa domanda è da cercare soprattutto nella complessa interazione tra fattori d'ordine tecnico-sperimentale, come le innovazioni alle metodologie di indagine istologica, e d'ordine teorico, come le determinanti influenze dell'approccio fisiologico ed integrazionistico subite da Cohnheim durante quegli anni decisivi passati all'Istituto di Patologia di Virchow. Russel Maulitz ha evidenziato (1978), come, a fianco di questi determinanti "interni" della trasformazione scientifica, vadano presi in considerazione fattori d'ordine organizzativo ed istituzionale. Egli ritiene che la spiegazione del processo di revisione del concetto di infiammazione virchowiana fatta da Cohnheim deve tenere presente il programma istituzionale e l'organizzazione dell'Istituto di Patologia di Berlino, così come erano stato messi a punto da Virchow. In quanto essi incoraggiavano la collaborazione e gli scambi di conoscenze tra anatomo-patologi, clinici, fisiologi e biochimici e favorivano, pertanto, lo sviluppo di una visione aperta, problematica ed articolata della condizione sana e malata dell'organismo vivente.

Subito dopo la laurea, Cohnheim si avvicinava a Traube, assimilando così il suo approccio clinico e fisiopatologico alla medicina, ma soprattutto iniziava a lavorare nel laboratorio chimico, dell'Istituto di Patologia, diretto da Willy Kühne (1837-1900). Quest'ultimo era stato chiamato da Virchow nel 1861 per succedere a Felix Hoppe-Seyler ed aveva portato all'Istituto le teorie ed i metodi fisiologici ed integrazionistici appresi a Parigi nei laboratori di Claude Bernard (1813-1878). Probabilmente si doveva all'influenza di Kühne la grande attenzione di Cohnheim verso la chimica fisiologica, una disciplina che metteva forzatamente in evidenza gli aspetti integrazionistici ed organismici dei processi vitali.

5.1. Von Recklinghausen e le anomalie del concetto di infiammazione virchowiano

Uno dei primi assistenti di Virchow all'Istituto di Patologia di Berlino era Friedrich von Recklinghausen (1833-1910). Entrato all'Istituto di Virchow nel 1858, von Recklinghausen si distinse per la sua abilità nel mettere a punto nuovi metodi e tecniche per le ricerche di laboratorio. Nei sei anni di permanenza a Berlino, egli indagava attentamente le infiammazioni delle membrane, soprattutto della cornea. Nel 1864, quindi otteneva la cattedra di patologia a Königsberg e subito dopo a Würzburg. Il posto di von Recklinghausen a Berlino veniva affidato a Cohnheim.

Nel 1863, von Recklinghausen pubblicava in un articolo sul *Virchow Archiv* i risultati di un lavoro sul pus e sulle cellule del tessuto connettivo che lo aveva portato quasi a scoprire il ruolo dei globuli bianchi nell'infiammazione e quindi la reale origine dei corpuscoli del pus. Egli applicava nitrato d'argento al centro della cornea di rana, provocando in essa la tipica opacizzazione della cheratite acuta. Egli esaminava quindi dei campioni dell'area opacizzata, riconducendo, nel pieno rispetto della spiegazione virchowiana dell'infiammazione parenchimatosa, la torbidezza del tessuto alla ipertrofia e alla proliferazione delle cellule della cornea. Von Recklinghausen notava che queste cellule neoformate corrispondevano nella forma e

nella dimensione alla cellule del pus, ciò nonostante continuava a negare la loro identità, affermando che, a dispetto di tali somiglianze morfologiche, esse «differivano nettamente tra di loro» (von Recklinghausen, 1863, p. 157)

Egli inoltre aveva osservato nella camera umida che le cellule della cornea "cambiavano" forma nella stessa maniera con cui mutavano d'aspetto i corpuscoli del pus nell'umore acqueo e che durante questa modificazione esse si muovevano esattamente come i corpuscoli del pus. (ibid., pp. 169-70)

Per indagare ulteriormente la cosa, von Recklinghausen trapiantava dei frammenti di cornea della rana in un sacco linfatico della coscia ed osservava la progressione nel tempo del processo infiammatorio. Dopo cinque giorni ne analizzava al microscopio il contenuto, trovando che l'intorbidimento che si era così prodotto dipendeva dalla grande quantità di cellule di pus presenti nella zona. Si apriva così la questione della loro origine e due erano le possibili soluzioni. Queste cellule derivavano dalla proliferazione del tessuto di cornea trapiantato oppure provenivano dal sacco linfatico? Per risolvere tale quesito von Recklinghausen trapiantava nella coscia di rana frammenti di cornea provenienti dal cane e dallo scoiattolo. Le differenze tra i corpuscoli di pus della rana e dei Mammiferi erano infatti note e si sarebbe pertanto potuto distinguere l'origine delle cellule mobili che intorbidavano il tessuto innestato. Di nuovo, le evidenze così ottenute venivano interpretate come l'esito di un fenomeno locale, nella statica prospettiva della patologia cellulare.

Intrappolato nel punto di vista virchowiano, von Recklinghausen riusciva infine ad ignorare un'evidenza praticamente conclusiva sulla reale origine delle cellule di pus nei frammenti di cornea, il dato che aveva ottenuto con una tecnica da lui messa a punto, quella della marcatura con un colorante rosso degli elementi morfologici presenti nel sacco linfatico su cui si trapiantava il tessuto di cornea. Con questa metodica egli infatti aveva potuto osservare che l'intorbidamento, il quale si muoveva evidentemente in senso centripeto verso il tessuto di cornea, risultava di colore rosso, le cellule del pus avevano cioè assunto il colorante. Egli aggirava l'unica possibile conclusione possibile, le cellule migravano verso la cornea, problematizzando l'evidenza sperimentale in senso morfologico-comparato, preferendo così affrontare una nuova anomalia della teoria dell'infiammazione virchowiana piuttosto che rinunciare di netto ad alcuni dei principi assiomatici della patologia cellulare.

6. Cohnheim e l'infiammazione: 1861-1867

Tornato all'Istituto di Virchow, nel 1864, dopo il congedo dall'esercito prussiano in cui aveva prestato servizio come chirurgo durante il conflitto contro la Danimarca per la questione dello Schleswig-Holstein, Cohnheim imparava rapidamente le tecniche di indagine sviluppate da von Recklinghausen e dimostrava presto la sua grande abilità nella messa a punto di originali ed efficaci metodiche sperimentali, specialmente di quelle utili ad indagare i processi infiammatori.

Alla fine del 1866, Cohnheim dimostrava di essere a conoscenza degli accurati studi sui capillari e sulla microcircolazione del patologo viennese Solomon Stricker. Stricker aveva studiato con Carl Rokitsky (1804-1878), colui che era ritenuto, prima dell'arrivo di Virchow, il più eminente patologo europeo e che aveva elaborato una patologia umorale secondo la quale la malattia era un fenomeno derivato

dall'alterazione primaria, «discrasia», del sangue. Stricker tentava di combinare la patologia cellulare di Virchow con alcuni temi dottrinali cari a Rokitansky. Nel 1865 e nel 1866, Stricker dimostrava la diapedesi dei globuli rossi nella membrana nittitante della rana. Nell'estate del 1866, l'esperimento di Stricker era seguito da un gruppo di giovani scienziati tedeschi, tra cui probabilmente Cohnheim (Lesky, 1976, p. 501). Il 12 maggio 1866, Cohnheim pubblicava un breve resoconto dei lavori di Stricker su un settimanale per medici, il *Centralblatt für die medizinische Wissenschaften*. Secondo Cohnheim, l'interesse per le evidenze ottenute da Stricker risiedeva soprattutto nell'accertamento della dilatazione dei capillari in risposta agli stimoli nocivi, mentre lo «stravaso» dei globuli rossi era riportato brevemente. Ma, come confermava Cohnheim, citando Stricker nell'articolo sull'infiammazione del 1867 in cui descriveva in dettaglio gli stadi della risposta angiologica e come arguisce Maulitz (1978), l'immagine di tale fenomeno avrebbe sicuramente avuto un ruolo importante nella scoperta della migrazione dei leucociti.

Nei mesi successivi Cohnheim indagava l'infiammazione artificiale sulla cornea di rana, continuando così il corso delle ricerche aperto dal suo predecessore all'Istituto di patologia di Berlino. Come abbiamo accennato, egli aveva introdotto delle significative migliorie alle tecniche di preparazione istologica di von Recklinghausen, sviluppando l'uso della colorazione con il cloruro d'oro. Cohnheim aveva così accertato, che le cellule epiteliali della cornea ritenevano la normale posizione, composizione e aspetto morfologico, sebbene allo stimolo flogogeno facesse seguito in tale struttura l'apparizione di numerosi corpuscoli di pus. Egli riconfermava in tal modo le posizioni teoriche di Virchow e von Recklinghausen: il pus non derivava dall'epitelio della cornea, ma dimostrava presto, rispetto ai suoi più famosi colleghi, di saper affrontare più criticamente l'interpretazione dei dati osservativi desunti con la sperimentazione. Ricalcando in gran parte i protocolli istituiti proprio da von Recklinghausen, Cohnheim allestiva una serie di esperimenti volti alla determinazione dell'origine di tali corpuscoli. Egli trovava, come già von Recklinghausen, che, nella cheratite indotta sperimentalmente, la reazione infiammatoria iniziava costantemente ai margini della stessa struttura ed avanzava quindi verso il centro. A differenza di von Recklinghausen, tuttavia, Cohnheim interpretava tale fenomeno, puntualizzando il fatto che i vasi sanguigni di maggior calibro sono situati alla periferia della cornea.

Egli versava anilina blu nel sacco congiuntivo dell'occhio di un coniglio, cauterizzandone quindi la cornea, osservando che i corpuscoli del pus non contenevano granuli blu. Anche l'iniezione di colorante nel sacco linfatico di una rana non provocava la colorazione della cornea intatta della rana. Al contrario, il colorante appariva nei corpuscoli di pus presenti nella cornea di rana irritata da uno stimolo flogogeno. Questo dimostrava, secondo Cohnheim, e contrariamente al localismo della patologia cellulare di Virchow, che almeno qualcuno dei corpuscoli di pus proveniva da tessuti al di fuori dell'occhio. La colorazione della cornea infiammata si otteneva anche iniettando il colorante nell'aorta. Quindi, inferiva Cohnheim, alcuni dei corpuscoli presenti nella cornea infiammata venivano dal torrente sanguigno: erano cellule del sangue entrate in qualche maniera nella cornea irritata.

Cohnheim aveva così realizzato l'*experimentum crucis*, col quale cadeva per sempre la dottrina virchowiana dell'infiammazione. Aveva dato la prova che nell'infiammazione erano in gioco elementi estranei al tessuto locale, intervenivano fattori e meccanismi che rimandavano all'esistenza di azioni biologiche a distanza, di

regolazioni che investivano, attraverso la mediazione della circolazione sistemica, l'intero organismo.

Von Recklinghausen si era avvicinato a questa scoperta, anticipando gran parte degli esperimenti, dei problemi e dei risultati ottenuti poco più tardi dal suo sostituto all'Istituto di Patologia di Berlino. Ma non poteva comprenderne, partendo da una acritica accettazione del paradigma della patologia cellulare, certi significati, come fece poco più tardi Cohnheim. L'idea di azione a distanza, il concetto di processo integrato non erano contemplati nella patologia cellulare. Conseguentemente, l'azione a distanza, l'integrazione dei processi fisiologici, di fatto non esistevano per chi studiava la natura vivente secondo i dettami virchowiani. Le scoperte di Cohnheim, pertanto, oltre che la conseguenza dello sviluppo di tecniche e metodiche sperimentali, sono il risultato dell'innesto di una visione integrazionistica, più marcatamente fisiologica, sull'impianto concettuale - radicato negli schematismi dell'anatomia-patologica - sviluppato da Virchow intorno alla teoria cellulare. Quella visione che Cohnheim, però, aveva potuto assimilare proprio nell'Istituto di Virchow, attraverso Traube, attraverso il lavoro condotto al laboratorio di chimica fisiologica di Kühne, grazie all'organizzazione dell'Istituto, che aveva reso possibile finalmente possibile lo scambio e la reciproca integrazione dei risultati ottenuti nei vari laboratori di ricerca e delle osservazioni delle pratiche cliniche.

6.1. Il modello sperimentale del mesentero di rana e la scoperta della diapedesi

Dopo aver confutato il localismo della dottrina dell'infiammazione del suo maestro, comprendendo che era molto difficile fare ulteriori accertamenti sui fenomeni che aveva dimostrato, sperimentando su un tessuto non vascolarizzato come la cornea, Cohnheim decideva di studiare l'infiammazione su un tessuto ricco di vasi, sottile tanto da essere trasparente e permettere così una buona osservazione al microscopio: il mesentero della rana viva curarizzata.

Egli distendeva il mesentero sopra il porta oggetti del microscopio, con cura, evitando il suo stiramento e quindi osservava. «La prima cosa che accade è la dilatazione delle arterie. Immediatamente dopo l'esposizione del mesentero la dilatazione delle arterie comincia; essa può essere distinta nettamente dopo un breve tempo, che va dai 10 ai 15 minuti.» (Cohnheim, 1867) Misurando accuratamente il diametro dei vasi, Cohnheim determinava quindi che la risposta angiologica poteva provocare il raddoppio del lume delle arterie. Egli osservava che la dilatazione interessava non soltanto i vasi arteriali ma anche le vene e che nel giro di un'ora dall'esposizione del mesentero, dopo un temporaneo aumento della velocità del sangue si instaurava un persistente rallentamento del flusso circolatorio.

Cohnheim descriveva poi un altro importante cambiamento: «la corrente sanguigna perde il suo carattere assiale. Non si poteva più osservare su entrambi i lati della colonna di globuli rossi uno strato di plasma privo di corpuscoli, e la massa del sangue riempiva l'intero lume dei vasi e i corpuscoli scorrevano in prossimità delle pareti.» (ibid.) Era il fenomeno della marginazione dei leucociti. «Le cellule bianche situate alla periferia dell'intera colonna del sangue rotolavano sulle pareti dei vasi come se volessero fermarsi lì.» (ibid.)

Con grande pazienza ed attenzione, Cohnheim seguiva al microscopio gli stadi dell'infiammazione acuta, registrandone ogni minuto sviluppo. Dopo la marginazione, egli così, poteva osservare, nelle venule postcapillari, la pavimentazione dei leucociti: «la zona periferica della corrente sanguigna, lo strato originario del plasma, si riempie di innumerevoli globuli bianchi. [...] Essi si fermano quindi lungo le pareti dei

vasi. [...] Il numero delle cellule accumulate nello strato marginale diviene costantemente più grande. [...] L'effetto finale di questo processo è che dopo un tempo più o meno lungo l'intera zona marginale dei vasi è piena di globuli bianchi, tanto che una sezione longitudinale dimostrava una successione ininterrotta di cellule bianche sferiche lungo il bordo interno della parete del vaso.» (ibid.)

La marginazione e la pavimentazione sono processi preparatori al passaggio all'esterno dei leucociti e l'elegante esperimento di Cohnheim lo dimostrava con precisione. Scriveva Cohnheim: «Tuttavia, questa condizione [la pavimentazione] non dura a lungo e l'osservatore viene attratto da un avvenimento inaspettato. Sulla superficie esterna della parete delle vene si sporge un'elevazione puntiforme di colore chiaro, come se dalla parete del vaso crescesse un'escrescenza gibbosa. Questa escrescenza lentamente e molto gradualmente diviene più larga. Dopo un certo tempo un emisfero grande quanto una metà di una cellula bianca del sangue appare sulla parete esterna del vaso. In seguito l'emisfero muta in una struttura piriforme con la terminazione dilatata tendente ad allontanarsi dal vaso e con la parte più ristretta attaccata alla parete del vaso. [...] Finalmente questa sorta di peduncolo si stacca dal punto del vaso dove si era originato, e possiamo vedere davanti a noi un corpuscolo contrattile bianco dotato di molte protuberanze corte e di un unico lungo processo. Le dimensioni del corpuscolo corrispondono completamente con quelle delle cellule bianche del sangue [...] ed uno o più nuclei sono osservabili in essi. Conseguentemente, essi non sono in alcuna maniera distinguibili dai globuli bianchi del sangue.» (ibid.)

Era la prima dettagliata descrizione della migrazione dei leucociti attraverso le pareti vasali. Cohnheim era riuscito a dimostrare la realtà della diapedesi e a indicare la derivazione dei corpuscoli bianchi osservati ormai da tempo attraverso il microscopio dagli istologi e dai patologi, Virchow incluso, e che taluni, soprattutto tra i sostenitori della teoria neuro-umorale, spiegavano dipendere da piccole lacerazioni nei vasi, da emorragie puntiformi. «Adesso sappiamo», scriveva Cohnheim nelle *Lezioni di patologia generale* (1882/1890, p. 181), «che i corpuscoli purulenti non solo somigliano perfettamente ai leucociti nella forma e nelle proprietà, ma ancora che essi non sono che leucociti stravasati». E ai molti che obiettavano, rivelando la resistenza dell'approccio localistico della patologia cellulare nella comunità medica del periodo, che le enormi quantità di corpuscoli di pus spesso prodotte in un solo giorno da un focolaio flogistico difficilmente si potevano ricondurre soltanto all'essudazione, Cohnheim replicava che «la produzione grandissima di corpuscoli purulenti s'intenda meglio, se, invece della sola parte infiammata, teniamo d'occhio tutto quanto l'organismo.» (ibid., p. 182) Una risposta che dimostrava quanto Cohnheim avesse chiara la necessità di affrontare l'indagine dei processi morbosi a partire da un punto di vista organismico.

Nessuna spiegazione *ad hoc* poteva ora interpretare i fenomeni, così minuziosamente illustrati da Cohnheim, nei termini statici e localistici imposti dalla patologia virchowiana. Ciò era chiaro a Cohnheim, che nel suo classico trattato sulle infiammazioni (1867), nonostante riconoscesse di essere «lontano dal poter esporre una nuova compiuta teoria dell'infiammazione» (ibid.), sottolineava come fosse necessario, «date le ricerche e le osservazioni riportate nelle pagine precedenti, introdurre alcune modificazioni nella teoria dell'infiammazione acuta esistente, almeno rispetto a quel tipo di infiammazione acuta che inizia con la suppurazione nel senso generale della parola, riferentesi egualmente all'infiltrazione cellulare o purulenta, sia ascesso o essudato.» (ibid.) Per questa ragione egli proponeva una

legge generale, che avrebbe guadagnato la dignità di assioma della moderna teoria dell'infiammazione: «Senza vasi non c'è infiammazione».

6.2. Il nuovo concetto di infiammazione e la reinterpretazione della suppurazione e delle flogosi "produttive"

Alla luce di questa nuova legge egli poteva finalmente spiegare perché la suppurazione si sviluppava in particolare nel tessuto connettivo e chiarire quindi le ragioni per cui Virchow e i suoi seguaci avevano inteso trovare in esso il tessuto d'origine del pus che invadeva i focolai delle infiammazioni «purulente». Oltre alla presenza dei vasi, infatti, «il secondo requisito per l'occorrenza dei processi purulenti è la presenza di spazi vuoti che permettano ai globuli bianchi di muoversi verso il focolaio flogistico e di accumularsi. Dato che le cavità maggiori del corpo sono lambite direttamente soltanto da pochi vasi, l'attenzione deve essere rivolta a un tessuto che contenga spazi paragonabili a canali e capaci di dilatazione. Questo tessuto è il connettivo. Questa è la ragione per cui la suppurazione rimane associata, dall'inizio alla fine, con il tessuto connettivo.» (ibid.) Ma «ciò vale», continuava Cohnheim, interpretando così nei nuovi termini un processo sul quale era fondata buona parte della dottrina virchowiana dell'infiammazione, «soltanto per il tessuto connettivo che presenta canali di questo genere. Tra i vari tessuti connettivi ne esiste soltanto uno in cui tali spazi non sono presenti: la cartilagine. Le cavità nella cartilagine sono chiuse. Esse non comunicano l'una con l'altra; e nella cartilagine, con la sua rigida ed ininterrotta sostanza intercellulare, i corpuscoli linfatici non possono muoversi. Ecco perché nella cartilagine non si è mai osservata una genuina suppurazione» (ibid.)

Cohnheim, poi, metteva in evidenza come, a differenza di quella di Virchow, la sua nuova spiegazione della flogosi acuta permetteva di comprendere «senza difficoltà la comune osservazione che un'infiammazione già iniziata poteva regredire senza alcuna compromissione all'integrità della parte colpita. Si può osservare una cornea opacizzata ritornare completamente chiara. Una parte infiammata, dolente e arrossata sulla pelle e sul tessuto sottocutaneo diventa nuovamente pallida e perde il suo calore. La semplice spiegazione è che, come il plasma trasudato viene riassorbito, così anche i corpuscoli linfatici che hanno agito fuori dai vasi in questi siti infiammati abbandonano la regione e si distribuiscono nelle vicinanze e nei vasi linfatici e quindi il tessuto colpito non ancora danneggiato passivamente, rimane inalterato.» (ibid.)

L'accertamento della diapedesi rendeva inoltre possibile una più corretta interpretazione delle alterazioni progressive e dei fenomeni proliferativi osservati nel tessuto di granulazione e nelle displasie infiammatorie. Cohnheim (1882/1890, p. 195) infatti suggeriva che per comprendere lo sviluppo delle «masse gigantesche di protoplasma» nelle «infiammazioni produttive» occorreva tenere presente la migrazione dei leucociti nei tessuti infiammati e non, come voleva Virchow, soltanto la locale formazione cellulare.

Attraverso la sua teoria, aggiungeva infine Cohnheim, diventava possibile dare una spiegazione razionale «dei benefici effetti dei salassi locali riconosciuti dai medici pratici di tutte le epoche [e del fatto che] l'applicazione del freddo intenso, che contrasta la vasodilatazione, lo sviluppo della suppurazione viene limitato, mentre, al contrario, il calore lo favorisce» (1867)

6.3. Dalla teoria cellulare alla teoria molecolare

Cohnheim aveva in sostanza riproposto una nuova teoria vascolare dell'infiammazione acuta. Egli tuttavia era andato ben oltre le varie dottrine neuro-umorali germogliate da Hunter in poi, non solo perché aveva integrato la spiegazione classica della risposta angiologica con la descrizione della diapedesi, ma, forse, soprattutto perché aveva dimostrato che la rigida applicazione dell'approccio anatomo-patologico e localistico, che aveva caratterizzato gran parte di tali teorie, come quella - ad esse contrapposta - di Virchow, impediva di valutare e comprendere la natura dei fenomeni che si realizzano nell'infiammazione. A suo giudizio, infatti, era «un offendere l'intelligenza umana [...] chiudere la cerchia delle possibili alterazioni delle pareti vasali [a quelle] dimostrabili col coltello e con la pinzetta, ovvero col microscopio.» (Cohnheim, 1882/1890, p. 169) Perché, insisteva Cohnheim contro gli anatomo-patologi, «Se non siete nel caso di dichiarare morta o viva una cellula endoteliale e perfino un intero vase capillare, come potete, domando io, avventurarvi a giudicare della proprietà fisiologica di un vase dalle sue semplici qualità ottiche?» (ibid., p. 169) Così, dato che l'applicazione della metodologia anatomo-patologica non riusciva a gettare luce sui meccanismi patogenetici dell'infiammazione acuta, che i riscontri morfologici non risultavano utili ad illuminare le ragioni dei tipici fenomeni della risposta angiologica, Cohnheim concludeva che la «l'infiammazione è l'espressione e la conseguenza di un'alterazione molecolare della parete vasale.» (ibid., p. 195) Perché «per essa da una parte è cresciuta l'adesione tra la parete e il sangue e quindi l'attrito: la conseguenza è il *rallentamento della circolazione* entro la parte infiammata; dall'altra parte è cresciuta la permeabilità o porosità delle pareti vasali, e la conseguenza è l'*aumento della trasudazione, come pure la copia maggiore di albumina e la mescolanza di corpuscoli bianchi e rossi al trasudato.*» (ibid., p. 195)

Certo, come ammetteva Cohnheim stesso (ibid., 197), tale ipotesi patogenetica dell'infiammazione era affatto indeterminata, soprattutto di fronte alla precisione esplicativa, seppur congegnata su postulati erronei, della dottrina di Virchow. Ma egli, sulla base dei dati e delle conoscenze allora disponibili, preferiva suggerire i possibili sviluppi delle ricerche, piuttosto che dettare infondate spiegazioni, osservando che «in questo stato di cose a me sembra, che sforzarsi a stabilire per il momento un'ipotesi perfetta circa la essenza delle alterazioni flogistiche delle pareti vasali, sia non solamente opera vana, ma tale eziandio da rendere più difficile la soluzione avvenire dell'enigma.» (ibid., p. 198). Un'indicazione data nel pieno rispetto dei principi positivistici tanto cari al suo maestro. Un suggerimento lungimirante, il quale inaugurava gli studi della patologia chimico-fisica dell'infiammazione, le ricerche sperimentali che, nei cento anni successivi, avrebbero contribuito in maniera determinante alla definizione dei mediatori chimici dell'infiammazione, dei meccanismi chemiotattici dei leucociti, degli agenti proflogistici e dei fattori biochimici in gioco nella fibroplasia infiammatoria e nelle displasie flogistiche.

Conclusioni

Nel 1871, Virchow pubblicava la quarta ed ultima edizione de *La patologia cellulare*. Più di venti anni erano passati da quando il fondatore dell'Istituto di Patologia di Berlino aveva abbandonato l'approccio fisiopatologico e vivisezionale per sviluppare, sull'anatomia patologica e sull'istologia il dettagliato, ma statico e localistico, sistema della patologia cellulare. Virchow rivedeva finalmente il suo

concetto di infiammazione alla luce delle scoperte del suo assistente. L'accomodazione così prodotta modificava radicalmente l'aspetto paradigmatico della patologia cellulare, il cui originario *status* epistemologico era incommensurabile con la teoria dell'infiammazione sviluppata da Cohnheim. Virchow era stato costretto a tornare sui suoi passi, agli intenti programmatici affermati agli inizi della sua carriera scientifica. L'approccio fisiologico alla comprensione dell'infiammazione e delle condizioni morbose in generale si era dimostrato vincente nella dimostrazione fattuale, proprio su quel versante che aveva indotto Virchow a fondare la patologia cellulare sull'anatomia patologica e sull'istologia. Parafrasando Virchow (1847, p. 51), si potrebbe dire che la fisiologia tornava al centro dell'edificio della medicina, abbattendo la parete concettuale che la patologia cellulare aveva eretto confinandosi nel territorio disciplinare dell'anatomia patologica e dell'istologia. Una parete che, tuttavia, lo stesso Virchow aveva avuto cura di non frapporre tra le diverse sezioni del suo Istituto, disponendo così, se non gli elementi teorici, i fattori istituzionali in cui i suoi allievi, primo fra tutti, Cohnheim, avrebbero decretato la fine dell'egemonia dell'anatomia patologica in medicina.

BIBLIOGRAFIA

- «Julius Cohnheim (1839-1884) Experimental pathologist», *JAMA*, 1968, 206(7), pp. 1561-2.
- Ackerknecht, E.H., 1953, *Rudolf Virchow: doctor, statesman, anthropologist*, University of Wisconsin Press, Madison.
- Addison, W., 1840, «Colourless globules in the buffy coat of the blood», *London Medical Gazette*, 27, pp. 477-79.
- Addison, W., 1841, «Colourless globules in the buffy coat of the blood», *London Medical Gazette*, 27, pp. 689-93.
- Addison, W., 1841, «On the colourless globules, and other elements of the blood», *London Medical Gazette*, 28, pp. 13-5.
- Addison, W., 1842, «On the colourless corpuscles, and on the molecules and cytoblasts of the blood», *London Medical Gazette*, 27, pp. 477-79.
- Addison, W., 1843, *Experimental and practical researches on inflammation and on the origin and nature of tubercles of the lungs*, Churchill, London.
- Bernard, C., 1852, «Sur les nerfs vasculaire et caloriques du grand sympathique», *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*, 34.
- Bernard, C., 1853, «Recherches expérimentales sur le grand sympathique», *Mém. Soc. Biol.*, V.
- Cappelletti (a cura di), 1969, *Vecchio e nuovo vitalismo*, Laterza, Bari.
- Conheim, J., 1882/1890, *Vorlesungen über die allgemein Pathologie*, Hirschwald, Berlino, II ed.; trad. it., *Lezioni di patologia generale*, terza ed., Nicola Piovone & C. Librai-Editori, Napoli, 1890.
- Conheim, J., 1866, senza titolo, *Cblatt. f. d. med. Wiss.*, 4, pp. 339-40.
- Cohnheim, J., 1867, «Über Entzündung und Eiturung», *Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, 40, pp. 1-79.
- Councilman, W., 1917-18, «Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1919)», *Proc. Amer. Acad. & Sci.*, 53, pp. 872-5.
- Jarcho, S., 1971, «William Addison on blood vessels and inflammation (1840-41)», *Am. J. Cardiol.*, 27, pp. 670-2.
- Jarcho, S., 1971, «William Addison on blood vessels and inflammation (1841-43)», *Am. J. Cardiol.*, 28, pp. 223-5.
- Jarcho, S., 1971, «Augustus Wolney Waller on blood vessels and inflammation. I», *Am. J. Cardiol.*, 28, pp. 475-7.
- Jarcho, S., 1971, «Augustus Wolney Waller on blood vessels and inflammation. II», *Am. J. Cardiol.*, 28, pp. 712-4.
- Jarcho, S., 1972, «Cohnheim on inflammation. I», *Am. J. Cardiol.*, 29, pp. 247-9.
- Jarcho, S., 1972, «Cohnheim on inflammation. II», *Am. J. Cardiol.*, 29, pp. 546-7.
- Klebs, E., 1884, «Julius Cohnheim, gestorben a. 15 August 1884», *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.*, 18, pp. 3-4 Hft.: i-x.
- Kühne, W., 1883, «Zur Erinnerung an Julius Cohnheim», in E. Wagner, (a cura di) *Gesammelte Ahandlungen von Julius Cohnheim*, Hirschwald, Berlino.
- Maulitz, R., 1978, «Rudolph Virchow, Julius Cohnheim and the program of pathology», *Bull. Hist. Med. All. Sci.*, 52(2), pp. 162-82.
- Rather, L.J., 1996, «Rudolf Virchow's views on pathology, pathological anatomy, an cellular pathology», *Arch. Path.*, 82, pp. 197-204.
- Rocha, M., Silva, E., 1978, «A brief survey of the history of inflammation», *Agents and actions*, 8, pp. 45-9.

- Recklinghausen, F. (von), 1863, «Über Eiter- und Bindegeweskörperchen», *Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, 28, pp. 157-97.
- Schleiden, M. J., 1838, «Beiträge zur Phyto-genesis», *Arch. f. Anat. Physiol. u. wissen. Med.*, pp. 137-176.
- Schwann, T., 1839, *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Waschsthum der Thiere und Pflanzen*, Hirschwald, Berlino.
- Stricker, S., 1866, «Studien über den Bau und das Leben der capillaren Blutgefäße», *Wien. acad. Sitzungsber. math.-naturwiss. Classe 2, Abth liii*, pp. 379-94.
- Virchow, Rudolf, 1845, «Weisses Blut», *Neue Notiz. a. d. Geb. d. Natur. - u. Heilk.*, Sept.
- Virchow, Rudolf, 1846a, «Weisses Blut und Milztumoren», *Med. - Ztg. d. Vereins f. Heilk. in Preussen*, nn. 34-36.
- Virchow, Rudolf, 1846b, «Über die Verstopfung der Lungenarterie», *Neue Notiz. a. d. Geb. d. Natur. - u. Heilk.*, Jan.
- Virchow, Rudolf, 1846c, «Witere Untersuchungen über die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen», *Beitr. z. Experiment. Pathol. u. Physiol.*
- Virchow, Rudolf, 1846d, «Carl von Rokitansky», *Handbuch der pathologischen Anatomie*, *Preussische Medizinal-Zeitung*, 49, pp. 237 sg.; trad. ingl. a cura di Rather, L.J., in *Clio Med.*, 1969, 4, pp. 127-40.
- Virchow, R., 1847, «Prospectus», *Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, 1.
- Virchow, R., 1847b, «Über die Standpunkte in der wissenschaftlichen Medicin», *Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, 1, pp. 3-19; trad. it. in Cappelletti, 1969.
- Virchow, R., 1855, «Cellularpathologie», *Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, 8, pp. 3-39; trad. it. in Cappelletti, 1969.
- Virchow, R., 1856, «Alter und neuer Vitalismus», *Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, 9, pp. 3-55; trad. it. in Cappelletti, 1969.
- Virchow, R., 1861/1865, *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*, Hirschwald, Berlino, III ed.; trad. it, *La patologia cellulare fondata sulla dottrina fisiologica e patologica dei tessuti*, Vallardi, Milano 1865.
- Virchow, R., 1865, *Dell'inflammazione. Irritazione ed irritabilità*, Federico Vitale, Napoli.
- Waller, A. V., 1846, «Microscopic examination of some of the principal tissues of the animal frame, as observed in the tongue of the living frog, toad & co.», *London, Edinburgh and Dublin Philosophical Magazine*, 29, pp. 271-87
- Waller, A. V., 1846b, «Microscopic observation on the perforation of the capillaries by the corpuscles of the blood, and on the origin of mucus and pus-globules», *London, Edinburgh and Dublin Philosophical Magazine*, 29, pp. 397-405.