Il laboratorio di Chimica Clinica dell'Ottocento negli studi di Tossicologia e Farmacologia (*)

The Clinical Chemistry Laboratory of XIXth Century in the Toxicology and Pharmacology Studies.

Summary - In the middle of XIXth century, the development of a new medical science and the progress of theoretical and practical chemistry improved the chemical investigations on biological fluids for the diagnosis.

This marks the birth of «Clinical Chemistry» which allowed the investigations on the biological fluids in health and ill subjects providing useful information for the

diagnosis and the therapy of diseases.

The physician became aware of the help that Chemistry could provide to him and started the experiments which lead to a new branch of Clinical Chemistry: «Toxicology and Clinical Pharmacology».

The physician asked to the chemist to measure the toxic substances and especially the drugs present in blood and in saliva or excreted in urine in order to understand the pathways and the distribution in the body in relation to the drug intake.

These data helped the correct therapy and avoided dangerous overdosage and

inadequate dosage.

In the present paper the «state of the art» of «Toxicology and Clinical Pharmacology» in the second half of XIXth century are discussed presenting some of the «founder fathers» of Clinical Chemistry in Italy: Gaetano Primavera (1832-1899) who worked in Napoli; Giacinto Namias (1810-1874) and Giovanni Bizio (1823-1891) who worked, often together, in Venezia.

- ^a Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza.
- b Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Azienda Ospedaliera, Verona.

^c Centro Medico Telesforo, Foggia.

(*) Relazione presentata al VI Convegno Nazionale di «Storia e Fondamenti della Chimica» (Cagliari, 4-7 ottobre 1995).

La CHIMICA CLINICA

Nei primi anni del XIX secolo i chimici e i medici cominciano a studiare la composizione dei fluidi biologici. La «chimica animale» diventa campo di ricerca di autori importanti come: Jöns Jacob Berzelius (1779-1848), Michel Eugene Chevreul (1786-1889), Leopold Gmelin (1788-1853), Friedrich Wöhler (1800-1882). La fondamentale opera Die Organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie (La Chimica Organica applicata alla Fisiologia e alla Patologia) (1842) del grande chimico Justus Liebig (1803-1876) getta le basi della intensa interazione fra la chimica e la medicina. L'opera di Liebig e dei numerosissimi allievi della sua scuola di chimica analitica di Giessen, imprime un forte impulso allo sviluppo della nuova disciplina, denominata «Chimica Clinica», nata intorno alla metà del XIX secolo in Germania e in Austria. Lo scopo della «Chimica Clinica» è la misura nei liquidi biologici delle sostanze che possono aiutare il clinico nella prevenzione, diagnosi e cura delle malattie. Nel 1840 l'illustre clinico Johann Lucas Schönlein (1793-1864) inizia la sua opera all'ospedale di Berlino e vuole come «assistente chimico» Johann Franz Simon (1807-1843) per l'esecuzione delle analisi chimiche. Simon, che ha iniziato la sua carriera come farmacista, approfondisce lo studio della chimica, ottenendo nel 1838 il «Ph. D.» e nel 1842 la «Privatdozentur» in chimica. Si occupa per tutta la sua breve vita di chimica patologica e acquisisce una notevole esperienza di analitica chimico-clinica. Nel 1842 pubblica l'Handbuch der Mediziniscen Chemie, uno dei primi manuali di metodologia chimica applicata alla medicina.

Nel 1842 viene allestito al Juliusspital di Würzburg il primo laboratorio destinato alle analisi chimico-cliniche e la direzione è affidata ad un allievo di Liebig, Johann Joseph Scherer (1814-1869). Nel 1844 un altro allievo di Liebig, il chimico Johann Florian Heller (1813-1871), istituisce, all'ospedale di Vienna, un laboratorio di chimica patologica [1, 2].

Si sta avverando la convinzione espressa dal chimico francese Antoine François Fourcroy (1755-1809) nel 1800: «... credo fermamente che gli sforzi della chimica cambieranno la faccia della medicina» [3].

Questa nuova medicina che si appoggia sempre più alle scienze sperimentali di base viene subito recepita anche nelle province italiane. Lo si può dedurre dall'articolo «La Chimica e la Medicina», pubblicato sulla «Gazzetta di Farmacia e di Chimica» nel 1857, che riporta le idee dei farmacisti veneti G.B. Fasoli (1818-1904) e G. Dalla Torre (1819-1888) sempre molto attenti ai progressi e alle applicazioni della chimica, e una recensione del nuovo giornale di medicina il «Saggiatore». «Sembra che l'avvenire della medicina venga riposto nella perfezione di cui sono suscettibili certe scienze limitrofe al suo dominio, e principalmente nelle applicazioni delle leggi fisico chimiche alla teoria e alla pratica medica.

L'impero che la scienza chimica vuol estendere sulla medicina rimonta a non lontana epoca, cioè fin dal tempo in cui si fondarono le prime teorie della chimica

organica, le di cui scoperte segnalate con molto clamore alla riconoscenza dei dotti, interessarono vivamente ogni cultore delle scienze fisico-patologiche».

Con il progredire delle indagini chimiche su materiali biologici, soprattutto sulle urine, diventa finalmente possibile affrontare una problematica sentita dai clinici nella pratica quotidiana della medicina: analizzare nelle urine e in altri liquidi di secrezione la concentrazione dei farmaci somministrati ai pazienti a scopo terapeutico o effettuare rilievi chimico-tossicologici per ricercare sostanze in casi di intossicazioni, acute o croniche, in ambito non solo forense ma anche clinico.

Nella seconda metà dell'Ottocento si trovano nelle riviste di Chimica, Farmacia e Medicina e nei primi manuali di Chimica Clinica e di Tossicologia numerosi studi che oggi potremmo definire di Tossicologia e Farmacologia clinica.

La Tossicologia clinica

La Tossicologia clinica nasce in concomitanza con l'espandersi dell'industria che porta i medici a doversi occupare di intossicazioni acute e croniche legate all'aumento di malattie professionali causate dalla poca protezione dei lavoratori. Gli esempi di intossicazioni di lavoratori sono numerosi, soprattutto in industrie o imprese artigiane che fanno uso di composti del piombo, del mercurio, del fosforo giallo (produzione dei fiammiferi), o dove si sviluppano o si producono gas velenosi come l'ossido di carbonio, l'anidride carbonica, il gas illuminante.

Non mancano veri e propri casi di veneficio anche nell'ambiente domestico provocati dall'ossido di carbonio esalato dai sistemi di riscaldamento o subdole intossicazioni, a volte svelate solo dall'indagine chimica, dovute a composti dell'arsenico contenuto in alcune vernici (verde di Scheele) usate nella carta da parati, nella colorazione di fiori artificiali e di giocattoli e in molte preparazioni medicinali, al fosforo dei fiammiferi, al rame dei recipienti da cucina, al piombo dei raccordi delle condotte d'acqua e dei colori a smalto di piatti e contenitori di cibi di terracotta. I metodi chimici di indagine derivano direttamente dalla Tossicologia Forense fondata da Matheo J.B. Orfila (1787-1853) agli inizi dell'Ottocento.

Valgano come esempio di questo vasto problema alcuni brani, riportati nei documenti (I-VI), tratti soprattutto dal *Manuale di Chimica Tossicologica* (1893) del chimico-tossicologo Dioscoride Vitali (1823-1917) ricco di informazioni e di statistiche sui casi di veneficio volontario ed accidentale (professionale e domestico), sulle modalità di raccolta dei campioni biologici e sui metodi analitici.

La Farmacologia clinica

Negli stessi anni sono elaborati concetti oggi di uso corrente fra i farmacologi ma che a quel tempo, a causa dei metodi di indagine imperfetti e limitati,

richiedevano notevoli intuito e preparazione chimico-fisiologica da parte dei ricercatori.

I lavori condotti dai clinici e dai chimici hanno lo scopo pricipale di osservare il diverso assorbimento dei farmaci somministrati con modalità diverse, quali le frizioni cutanee, i clisteri e l'iniezione ipodermica resa possibile dalla introduzione nell'uso clinico della siringa di Pravaz nel 1853. Si assiste quindi ai primi studi che potremmo definire di «farmacocinetica clinica» anche se, effettuando le analisi prevalentemente sull'urina, è assai difficoltoso, se non impossibile, lo studio della cinetica dei farmaci nell'organismo animale ed ancor più la loro azione dinamica. Questa soprattutto, presuppone la conoscenza della concentrazione del farmaco al livello di azione (plasmatico) per poterne valutare il rapporto con la risposta farmacologica ottenuta. Si cerca comunque di arrivare al conforto del dato analitico in casi di intossicazione da sovradosaggio o in casi di ricomparsa dei disturbi per insufficiente somministrazione del farmaco.

Di grande interesse in questo campo è il lavoro di alcuni autori italiani che, per la validità delle loro ricerche, si allineano con i migliori studiosi europei dell'Ottocento: il medico Giacinto Namias e il chimico Giovanni Bizio, attivi nell'ospedale generale di Venezia e Gaetano Primavera che opera con Salvatore

Tommasi nell'«ospedale clinico» di Napoli.

Già nel gennaio 1852 Namias presenta una memoria all'I. R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti su esperimenti chimici su pazienti che assumono farmaci a base di iodio. In questo lavoro, eccezionale per l'epoca in cui viene condotto, che lo colloca fra i primi studi sperimentali di farmacologia clinica, si trovano descritti: i metodi di indagine chimica dei farmaci in vari liquidi biologici, lo studio dei tempi di permanenza nell'organismo nelle loro diverse formulazioni chimiche, le vie di eliminazione, l'effetto di alcune patologie sull'escrezione, riferimenti a lavori recenti di scienziati stranieri e spesso la confutazione delle loro teorie, la prima asserzione della necessità dell'esame dell'urina per evitare dannosi accumuli di farmaco nell'organismo (doc. VII-XI). Successivamente e per molti anni, Namias continua i suoi studi, pubblicati nelle Memorie e negli Atti dell'Istituto Veneto, nel «Giornale Veneto di Scienze Mediche» che egli ha fondato e che dirige. Viene anche citato nei «Comptes Rendus de l'Academie des Sciences» di Parigi, massimo organo scientifico francese. Le memorie del 1870 e 1871 che riportano i lavori iniziati nel 1867, sono altri eccezionali esempi di studi di farmacocinetica e di quello che potremmo definire «monitoraggio terapeutico dei farmaci». Ma a quel tempo le determinazioni possono essere eseguite solo nell'urina poiché i metodi in uso richiedono quantità di campione molto elevate. Comunque, Namias ha chiari sia l'idea della corretta posologia che consentirà una concentrazione ottimale di farmaco in circolo che produce i risultati terapeutici desiderati, sia il limite di concentrazione al di sopra del quale si hanno effetti avversi e di quello al di sotto del quale si verifica inefficacia terapeutica («intervallo terapeutico»). Egli tenta di chiarire questo attraverso la misura della quantità di farmaco escreto nelle urine e nella saliva (doc. XII-XIII).

Lo stesso Namias esegue indagini sulle urine ma affida le più approfondite ad un chimico: Giovanni Bizio. «Le mie ricerche chimiche erano quali può intraprendere un medico negli esercizii clinici, ma non lascavanmi qualsiasi dubbiezza della presenza nelle orine del bromuro abbandonato da sì lungo tempo. Pure a raffermarle volli giovarmi dell'opera sapiente del prof. Bizio, cui i medici e i chirurghi primarii dello spedale di Venezia hanno la buona ventura di poter raccomandare gli studii onde abbisognano di chimica organica» [4].

Gli studi di Namias e Bizio si riferiscono a farmaci molto usati nell'Ottocento: i composti del bromo e dello iodio (bromuro e ioduro di sodio e potassio), molto comuni nella terapia dell'epilessia, dei «fenomeni terziarii» della sifilide, della ninfomania e di tutte le forme isteriche; il formiato di chinina, usato per le febbri intermittenti; gli iposolfiti di sodio e di calcio, usati nella «tisichezza polmonare»; il lattato di ferro usato nell'anemia.

Nel «Giornale Veneto di Scienze Mediche», sono recensiti interessanti lavori pubblicati su riviste straniere che riguardano la eliminazione dei farmaci e i tempi di permanenza nell'organismo. Vi si trovano abbozzati concetti come: meccanismo recettoriale e sito di azione, legame dei farmaci con le proteine e l'acido glucuronico, diverse vie di eliminazione delle sostanze. Con indagini chimiche sono condotti anche esperimenti sul tempo di eliminazione, dimostrando che alcuni medicamenti escono inalterati dal corpo animale mentre altri subiscono modificazioni chimiche di vario tipo (doc. XIV-XVII).

A Napoli è attiva la scuola di Salvatore Tommasi (1813-1888) «primo institutore in Italia di un gabinetto di Chimica Clinica» dove opera Gaetano Primavera.

Primavera raccoglie nel suo *Manuale di Chimica Clinica* (III ed. 1873) le ricerche condotte con il Tommasi sull'assorbimento dei farmaci negli anni dal 1867 al 1870 e pubblicate anche in giornali dell'epoca quali il «Morgagni», il «Giornale Veneto di Scienze Mediche» e gli «Annali del Polli».

Questi studi sono necessari per mettere fine alle divergenze fra i clinici e gli stessi «chimici analizzatori» circa l'assorbimento dello ioduro di potassio e del solfato di chinina somministrati mediante frizioni sulla pelle. È noto, d'altra parte, che i farmaci «presi internamente» vengono totalmente e rapidamente assorbiti, ed altrettanto rapidamente eliminati, tanto che essi sono facilmente rilevati, dopo poco tempo, nel sangue, nell'urina, nella saliva e nel muco nasale.

La descrizione dei metodi analitici usati, anche se qualitativi, contiene indicazioni sulla sensibilità del metodo e sulla interferenza di altre sostanze presenti nell'urina (doc. XVIII).

Primavera descrive un metodo molto sensibile per la chinina e aggiunge un commento che lascia intravvedere un suggerimento al «controllo della compliance»: «... serva questo di regola ai medici che sospettassero non avere i loro infermi preso il chinino loro prescritto: coll'analisi dell'urina essi potranno agevol-

mente smentirli» [5]. In una ulteriore nota emerge anche un altro importante concetto di farmacocinetica che Primavera acquisisce attraverso le sue analisi chimiche sulle urine, il raggiungimento dello «stato stazionario o di equilibrio» (steady-state) (doc. XIX). Si ritrovano ancora osservazioni sull'assorbimento dei farmaci e sulle prime esperienze dell'uso della siringa ipodermica (doc. XX-XXI).

I PROTAGONISTI

Giacinto Namias (Venezia 1810 - Venezia 1874) si laurea in Medicina all'Università di Padova nel 1834. Ancora studente pubblica un lavoro che rivela il suo interesse per la Chimica Clinica: Storia d'una diatesi scirrosa con alcune ricerche generali intorno allo scirro ed al cancro, che il Berti nella sua commemorazione definisce «... ricca di molte diligenti osservazioni anatomo-patologiche e di chimiche indagini, se non nuove del tutto, certo rare a que' tempi nel nostro paese» [6].

Molte sono le difficoltà che deve affrontare all'inizio della sua carriera di medico a Venezia. La medicina, principalmente in Germania, si avvia a diventare una scienza sperimentale e i progressi della chimica rendono utili le indagini chimiche su materiali biologici nelle diagnosi e quindi sempre più richieste dai clinici. «Ma nell'Italia, principalmente settentrionale, questo moto fecondo restò per molti anni ignorato, e se taluno, venuto d'oltralpe, tentò diffonderlo, n'ebbe per il momento il danno e le beffe. Noi, medici educati alla scuola italiana, ricordiamo i confidenti entusiasmi con cui accettavamo quelle dottrine così semplici, così chiare, così logiche in apparenza; i misteri erano tolti per noi; le dubitazioni sul 'quid agendum' al letto dell'infermo sparite» [6].

Sono anni di aspra polemica fra i clinici che parteggiano per la tesi vitalistica, che nega l'importanza della chimica nello studio delle malattie, e altri che sostengono l'idea che le analisi chimiche nei materiali biologici dell'uomo sano e malato avrebbe esteso la comprensione dei processi patologici.

Namias, a Venezia, pur in accordo con le idee di Maurizio Bufalini (1787-1875) a Bologna, Salvatore Tommasi (1813-1888) a Napoli, Luigi Concato (1825-1880) a Bologna e poi a Torino, Francesco Puccinotti a Macerata, propugnatori dell'indagine chimica nella diagnostica clinica, deve però, nei primi anni della sua professione medica, sottostare alla forte influenza conservatrice che Giacomo Andrea Giacomini (1796-1849), clinico di Padova, esercita nel Veneto. Namias quindi «... avea avversaria l'Italia settentrionale; alleata la Toscana, dove regnava il Bufalini, le Romagne su cui teneva lo scettro il Pucinotti, la lontana Napoli allora segregata dalla restante Italia, poco conosciuta da noi, ma dove si seguiva tacitamente il movimento delle straniere nazioni. S'aggiunga ch'egli abitava una città, come dissi, poco incline alle novità, fornita di medici reputatissimi avversi alle nuove dottrine ...» [6].

Nel 1849, al ritorno degli austriaci a Venezia, Namias, che era stato medico



Giacinto Namias (1810-1874).

ESPERIENZE CHIMICHE

SU FLUIDI DI PERSONE

CHE USARONO INTERNAMENTE

PREPARAZIONI D'IODIO

MEMORIA

DEL DOTT. GIACINTO NAMIAS

Nelle urine di chi usa internamente preparazioni d'iodio, mediante la reazione dell'amido e cloro, hannosi cospicui indizii di quel metalloide. Vennero istituiti parecchi esperimenti per determinare il tempo in cui più l'iodio non si discopre dopo che fu preso l'ultima volta. Codesto tempo varia secondo le differenti preparazioni di quello che internamente si ministrano. Suol essere di trentasei ore all'incirca per l'idroiodato di potassa, e più breve per le emulsioni iodate. Ciò ha notato il dott. Foucart (1) e di ciò io pure addussi pruove sperimentali in alcuni miei confronti tra l'emulsioni iodate e l'idroiodato di potassa che la R. Accademia medico-chirurgica di Torino ha pubblicati nell'aprile 1850 del suo Giornale. Il Foucart per altro, non meno che il dott. Marchall erroneamente dedussero da tali fatti

⁽¹⁾ Gaz. des hopitaux n.º 13, 1848.

personale di Manin, viene indagato dalla polizia austriaca quale «fanatico repubblicano ed avverso alla casa d'Austria parte per proprio convincimento, parte per interesse dei suoi connazionali israeliti. In seguito moderò il suo fanatismo, si comportò con molta prudenza e riservatezza in guisa tale che da taluni ottenne la taccia d'austriacante. Alcuni vorrebbero però interpretare tale suo cambiamento come un atto di scaltrezza» [7]. Tuttavia la sua carriera è rapida, primario dell'Ospedale Generale di Venezia è considerato uno dei medici di successo. Abita a palazzo Bembo a San Salvador e riceve i clienti in studi privati al piano nobile di palazzi sul Canal Grande [8].

Namias è un convinto sostenitore della utilità delle indagini di laboratorio nella clinica, uno studioso di grande valore, pubblica numerose ricerche alcune delle quali particolarmente attinenti alla farmacologia clinica. Il «Giornale Veneto di Scienze Mediche», che inizia ad essere pubblicato nel 1850 a Venezia, è una miniera di informazioni sull'uso e sull'evoluzione delle «analisi chimico organiche» nell'ospedale generale di Venezia e nel resto d'Italia. Fin dal 1852 si trovano numerose esperienze cliniche corredate da risultati di analisi chimiche qualitative che Namias stesso esegue.

Morto Giacomini (1849), Namias dà sempre maggiore spazio ed importanza alla Chimica Clinica come è riportato dalla «Gazzetta di Farmacia e di Chimica» nel 1858: «... Fra i pochi ed eletti ingegni che si danno in Italia a questo genere di esercizii [analisi dei liquidi animali e dei prodotti morbosi], vuol essere ricordato il chiar. dottor Namias, medico del maggior ospitale di Venezia, che alle molte e profonde cognizioni di medicina teorico-pratica, unisce molte conoscenze di chimica, che egli coltiva con passione e con profitto, quale una fonte diagnostica molto importante nello studio dell'umane infermità ...».

Namias si convince dei vantaggi che derivebbero dall'esecuzione delle analisi chimiche da parte di professionisti più preparati nel campo della chimica analitica. Ai farmacisti che operano negli ospedali più grandi e che spesso sono assai pratici di analisi sono già affidati numerosi incarichi. Egli quindi inizia a battersi perché venga assegnato a queste funzioni del personale qualificato che possa operare in appositi spazi. Chiede insistentemente l'istituzione di un laboratorio di Chimica Clinica. Nel 1852 scrive: «... Ho pregato il mio amico dott. Giovanni Bizio, valentissimo chimico, di rifermare con pruove dirette su l'albumina codesti sperimentali risultamenti ... » [9]; ed ancora nel 1862 nel riferire di un caso di «guarigione dell'albuminuria» di una giovane madre, che ancora allattava, lamenta la mancanza di una persona competente addetta alle analisi chimico-cliniche « ... Perché avrei voluto ripetendo le prove conoscere, se lo zucchero d'uva si fosse mantenuto nelle urine, anche cessata la secrezione lattea, e mi duole veramente, che in questo grande istituto, per difetto di opera chimica, una così bella osservazione rimanesse incompiuta» [10]. E ancora: «... Il dott. Namias risponde di aver fatto un'analisi qualitativa non quantitativa, avvegnaché per questa sarebbe stata necessaria l'opera del chimico da lungo tempo invocato» [11].

Raggiunge il suo intento quando nella «Scuola pratica di Medicina e Chirurgia», istituita a Venezia dalla Congregazione Centrale Veneta nel 1863, con lo scopo di «rinfrancare i giovani medici nell'esercizio dell'arte» ed anche «cooperare a' progressi della scienza», viene previsto un laboratorio di Chimica Clinica, affidato al chimico Giovanni Bizio per l'esecuzione delle «analisi chimico-organiche eseguite, dietro richieste de' singoli docenti nell'apposito Laboratorio dello Spedale ...» [12].

Il 1863 segna inequivocabilmente la nascita del laboratorio di chimica clinica a Venezia diretto da uno dei migliori specialisti nel campo della chimica analitica di quel tempo.

Nel marzo 1865 Bizio ottiene l'incarico di «chimico ispettore» all'Ospedale Generale, senza concorso per unanime consenso della commissione, per «... occuparsi delle indagini chimiche richieste da quei medici primari» [6].

Giovanni Bizio (Venezia 1823 - Venezia 1891) si laurea in Chimica all'Università di Padova nel 1847, riceve l'incarico di assistente alla cattedra di Storia Naturale che è costretto a lasciare in seguito alle vicende politiche del 1848. Nel 1858, prima di assumere l'incarico di insegnante di chimica nelle scuole pubbliche a Venezia, frequenta per tre anni il laboratorio del professor Redtembacher (1810-1870), allievo di Liebig, ed ora direttore dell'istituto di Chimica dell'Università di Vienna. Da Redtembacher riceve una solida impostazione scientifica ed apprende le più moderne tecniche analitiche fra le quali la spettroscopia che proprio in quegli anni (1860) viene applicata all'analisi chimica da Kirchhoff e Bunsen. Bizio sarà un convinto divulgatore di queste eccezionale tecnica analitica e primo ad usarla in Italia.

A Venezia continua ad occuparsi di chimica analitica come responsabile della parte chimica del monumentale lavoro analitico per la stesura della «Monografia delle acque minerali del Veneto».

La produzione scientifica di Bizio comprende un centinaio di pubblicazioni; fra queste un metodo analitico per rilevare la presenza dell'indaco nel sudore (1860) che sarà riportato anche nel Handbuch der Phhysiologisch- und Patologisch- Chemischen analyse (1870) di Felix Hoppe-Seyler e una comunicazione fatta all'Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti nel 1865 «Sopra l'influenza dell'orina nel modificare alcune chimiche reazioni» dove studia l'interferenza di alcune sostanze conponenti l'urina (urea, acido urico) nella ricerca del bromo e dello iodio. Nel 1862 non accetta di sostituire Raffaele Piria a Torino e la cattedra di Chimica Organica all'Università di Napoli.

Il principale impiego di Bizio, l'insegnamento della chimica nelle scuole di Venezia, gli consente l'attività come libero professionista.

La notevole esperienza di Bizio, dimostrata durante il suo incarico alla «Scuola pratica di Medicina» e poi come chimico all'ospedale di Venezia (1865-1869), viene apprezzata dal Namias, dal medico legale Ziliotto e da altri medici dell'ospedale

che nelle loro relazioni cliniche mettono in risalto l'opera svolta dal chimico: «... Questa scoperta noi l'affidammo alla dottrina ed alla esperienza del chiarissimo chimico del nostro spedale prof. Bizio ...» [11]; «... le diligentissine analisi quantitative operate nel laboratorio chimico del prof. Bizio ... A guisa di appendice riporterò finalmente i risultati delle analisi chimiche del prof. Bizio, risultati che per la loro esattezza meritano certamente di essere conosciuti. Tra queste havvene una sopra il siero del sangue ...» [13]; «... appoggiandomi ai fatti sperimentali, convalidati dalle ricerche chimiche del valente collega e amico mio prof. Bizio ...» [14, 15].

Gaetano Primavera (Ortona 1832 - Napoli 1899) consegue la licenza liceale all'Aquila nel 1854 che gli consente di trovare impiego come coadiutore nel locale ospedale dove inizia ad occuparsi dell'analisi delle urine. Si laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Napoli e dal 1861 al 1888 lavora con Salvatore Tommasi. Incoraggiato dal maestro, sfrutta la sua esperienza continuando ad occuparsi di laboratorio, in particolare studiando semplici metodi analitici per la determinazione degli elementi normali e anormali dell'urina eseguibili anche dai medici pratici con pochi reagenti «poiché — egli asserisce — nessuno può pretendere che un buon medico sia anche un buon chimico» (1868).

Nel 1868 pubblica un *Manuale di Chimica Clinica*, che avrà numerose edizioni, dove sono appunto raccolti semplici metodi analitici per urine, calcoli, feci, escreati, farmaci. Nella prefazione del volume si trova la definizione che Primavera dà della Chimica Clinica: «quella specie di chimica analitica la quale insegna a fare, in una maniera facile, tutte quelle ricerche da cui la clinica può ricavare qualche vantaggio» [17]. L'opera di Primavera è prevalentemente rivolta alla chimica analitica applicata ai liquidi biologici:

«... il prof. Tommasi quest'anno ha voluto ripetere innanzi ai suoi alunni gli esperimenti relativi; ed io che come chimico dell'ospedale ho preso parte ad essi, sono ora lieto di poterne riferire minutamente i risultati analitici» [16]. Ed ancora: «Quei medici e farmacisti già esercenti che intendono d'istruirsi praticamente nelle analisi di chimica e microscopia applicate alla clinica, restano avvisati che i professori Primavera e Pascalucci danno appunto dei corsi pratici particolari intorno alle dette analisi, corsi che durano uno o due mesi... Inoltre, gli stessi professori sunnominati eseguono le analisi chimico-microscopiche per conto dei malati civili, facendone una relazione in iscritto ben particolareggiata, sopra qualunque materiale patologico e specialmente sulle urine, sui depositi e calcoli urinari, sui calcoli intestinali...» [17, 18].

I METODI ANALITICI

Le ricerche di sostanze di origine esogena vengono effettuate prevalentemente nelle urine, materiale biologico adatto ai metodi analitici dell'epoca che richiedono grandi quantità di campione.



Gaetano Primavera (1832-1899).

«Non si tratta più, qui, di prodotti disintegrativi del ricambio materiale; ma di sostanze aliene al ricambio della materia, le quali pervengono nelle orine soltanto in via accidentale, e sempre quando esse siano state introdotte nell'organismo o per errore, o, ciò che è più frequente, con un determinato scopo, generalmente medicamentoso, oppure di veneficio.

I rimedi ed i veleni penetrati nell'organismo non si trovano, però, costantemente nello stesso stato chimico, in cui vennero introdotti; poiché alcuni di essi, nell'attraversare l'organismo, possono subire più o meno profonde modificazioni, per cui vengono a trovarsi nel secreto urinario in uno stato del tutto diverso da quello, in cui erano stati ingeriti» [19].

I farmaci oggetto delle ricerche farmacologiche di Namias, Bizio, Tommasi e Primavera sono: bromuro di potassio usato per curare l'epilessia [4], formiato di chinina per iniezioni ipodermiche contro le febbri intermittenti [20], sali solubili di morfina per alleviare i dolori, solfato di chinina, ioduro potassico [5, 16].

Chinina

Ad un grande volume di urina (250 grammi secondo alcuni autori) viene aggiunta ammoniaca ed etere e quindi si agita. L'estratto etereo è acidificato con acido cloridrico ed evaporato. Il residuo viene ulteriormente purificato con ammoniaca ed etere ed evaporato. Si riprende con acqua acidificata e sulla soluzione si possono fare le prove specifiche per il riconoscimento della chinina:

- acqua di cloro e ammoniaca producono un colore verde smeraldo in presenza di chinina (reazione di André, 1835);
- acqua di cloro, alcune gocce di ferrocianuro di potassio e ammoniaca producono un color porpora in presenza di chinina [21, 22].

Secondo il Primavera però queste reazioni classiche per rivelare il solfato di chinina nelle urine subiscono la interferenza da parte dei componenti naturali dell'urina che impediscono la formazione di questi colori. Egli propone altre reazioni che rivelano il farmaco come «triidruro di chinina» (precipitato rosso-cannella) o «tannato di chinina» (precipitato bianco). Anche usando questi metodi per evitare interferenze si devono prendere delle precauzioni «fra cui quella di non amministrare agli infermi altri alcaloidi contemporaneamente alla chinina» [5].

Sali di iodio e bromo

Si tratta l'urina con acido nitrico e quindi si aggiunge cloroformio che in presenza di ioduri si colora in rosso, in presenza di bromuri in giallo.

La presenza di ioduri nell'urina si può rilevare aggiungendo a 10 ml di campione poche gocce di acido nitrico e nitroso e quindi 5 ml di colla d'amido: la soluzione si colora in azzurro. Già nell'Ottocento si trovano in commercio cartine, simili a quelle di tornasole, imbevute di colla d'amido e lasciate seccare.

Immergendo la cartina in un campione di urina acidificata e riscaldata in presenza di ioduri si colora in azzurro [21, 22]. Nel Compendio di Chimica Farma-

ceutica di Michele Dionisio (1874) si trova che: «un liquido che contiene appena un milionesimo del suo peso di iodio, si colora sensibilmente colla soluzione d'amido».

I DOCUMENTI

I. - [Piombo] «L'avvelenamento cronico o lento è detto anche saturnismo o colica dei pittori, perché sono questi, i quali, maneggiando di continuo per la composizione dei colori, la biacca o la cerussa, ossia il carbonato di piombo, vi vanno più di frequenti soggetti. Ma oltre ai pittori sono colpiti molti degli operai, che lavorano questo metallo o ne preparano nell'industria i suoi composti... Per formarsi un concetto della frequenza di questi venefici basterà dire che gli ospedali di Parigi, ricoverano annualmente in media 550 di questi operai colpiti più o meno gravemente da questo veneficio. La mortalità per altro non è molto grande, poiché si limita all'1% ...

Non sono molti anni che la famiglia Orleans al suo Castello di Clairmont andò soggetta per quella causa ad avvelenamento, l'acqua, di cui quella famiglia faceva uso, era raccolta in una cisterna di piombo e distribuita con tubi dello stesso metallo» [23].

«... mi piace dar pubblicità a un'altra ricerca diretta in ispecial modo a riscontrare il piombo nell'orina d'un tale, che a cagione del suo mestiere di 'trombaio' soggiaceva da tempo alla perniciosa influenza dei 'saturnini', ed ai vari patimenti che ne conseguono; ricerca che pure sortì un positivo risultamento, e che per molti rispetti può essere giudicata importante» [24].

II. - [Mercurio] «... questo metallo, che in piccola quantità è volatile all'ordinaria temperatura, possa introdursi nell'organismo per via dei polmoni e della pelle, e possa quindi dar luogo, come dà di fatto, a venefici lenti e cronici fra gli operai.

Il quale veneficio lento può anche manifestarsi in seguito ad una medicazione (interna specialmente) prolungata con composti mercuriali ... oggi, mercé l'oculatezza della odierna medicina, sono assai rari, ma non così può dirsi del lento veneficio, dipendente da esercizio professionale ... Nel 1856 nell'officina d'Idria in Dalmazia [estrazione del metallo dai suoi minerali] su 516 operai andarono soggetti ad avvelenamento 122; persino gli animali, che pascolano nelle vicinanze dei forni d'Idria ed i pesci che vivono nel fiume vicino, soffrono in conseguenza dei vapori mercuriali, che, malgrado tutte le precauzioni, non si riesce a trattenere completamente; così che una parte di essi si versa nell'atmosfera.

L'eliminazione del mercurio avviene per mezzo di quasi tutte le secrezioni ... del sudore, della saliva, dell'urina» [23].

III. - [Ossido di carbonio] «L'avvelenamento per ossido di carbonio è dei più frequenti; esso avviene per lo più per cause accidentali e per suicidio. I casi acci-

dentali sono frequenti assai. Talvolta l'ossido di carbonio proviene da caminetti e da fornelli accesi in camere chiuse o male arieggiate; talora si svolge da stufe, la cui valvola è stata chiusa... Alcuni operai hanno trovato la morte in officine metallurgiche, ove si abbruciava carbone, dormendo in vicinanza dei fornelli o trovandosi in qualunque modo esposti all'esalazione dei gas... È assai importante per la ricerca tossicologica il modo di comportarsi del sangue ossicarbonico allo spettroscopio... Il metodo proposto da Fodor [su campioni di sangue] è quello comunemente seguito. L'apparecchio al quale si ricorre, è consimile a quello che abbiamo or ora descritto...» [23].

- IV. [Gas illuminante] «Questo miscuglio gassoso, la cui scoperta segna un passo gigantesco nella via della civiltà, mentre serve di brillante illuminazione, la quale è solo sorpassata dalla elettrica, come mezzo di riscaldamento, come sorgente di forza motrice, è per altro un potentissimo veleno, pel quale avvengono spesso venefici accidentali ... La ricerca del gas illuminante nel sangue, la maggior parte dei chimici tossicologi, per dedurne la presenza, si limita a cercarvi l'ossido di carbonio col mezzo dei caratteri spettroscopici. Si sono infatti quasi sempre osservate nello spettroscopio le bande d'assorbimento caratteristiche dell'emoglobina ossicarbonica» [23].
- V. [Gas solfidrico] «Nel 1883 alla clinica di Strasburgo fu portato uno studente di chimica, il quale al laboratorio, lavando del solfuro di rame con soluzione di gas solfidrico, presentava fenomeni gravissimi d'intossicamento. Pericoli di avvelenamento incontrano altresì gli operai nelle officine, ove si fabbrica la soda artificiale col metodo del Leblanc. Nei residui di quella industria ... trattati con acido cloridrico ... svolge torrenti di gas solfidrico ... Quando la quantità di gas assorbito è notevole, allora il sangue presenta uno spettro speciale, cioè tre righe d'assorbimento, di cui due corrispondenti alle normali dell'ossiemoglobina fra D ed E, ed una terza, meno pronunciata, intermedia corrispondente alla riga di Stockes ...» [23].
- VI. [Arsenico] «L'arsenico dato da un medico coscienzioso a dosi sufficienti per essere efficace, non deve produrre nessun sintomo grave... allorché le dosi divengono elevate l'assorbimento attivo di una forte dose può far nascere il sospetto di un'azione di accumulamento... L'arsenico è eliminato molto rapidamente... di modo che le urine ne contengono in capo a poche ore. Un'analisi fatta con cura non ne trova traccia nel cadavere due settimane dopo che l'ultima dose è stata data» [25].
- VII. «Nelle urine di chi usa internamente preparazioni d'iodio, mediante la reazione dell'amido e cloro, hannosi cospicui indizii di quel metalloide. Vennero istituiti parecchi esperimenti per determinare il tempo in cui più l'iodio non si discopre dopo che fu preso l'ultima volta. Codesto tempo varia secondo le differenti

preparazioni di quello che internamente si ministrano. Suol essere di trentasei ore all'incirca per l'idroiodato di potassa, e più breve per le emulsioni iodate ... e di ciò io pure addussi pruove sperimentali in alcuni miei confronti ... pubblicati nell'aprile 1850 ...» [9].

VIII. - «Il Foucart, non meno che il dott. Marchall dedussero erroneamente che l'iodio delle emulsioni iodate più lungamente dell'idroiodato di potassa rimanesse nei corpi. Affermarono di non aver trovato iodio nelle materie fecali di chi beveva emulsioni iodate e inferirono che dalla più lunga permanenza nel corpo procedesse minore passaggio nelle urine. Eglino per altro non hanno considerato l'espulsione dell'iodio non avvenire soltanto per la strada de' reni. Tutte le volte ch'esso appariva, anco in mediocre quantità nelle urine, io lo trovai nell'umore salivale della bocca ... Dovevano quindi i nominati sperimentatori cercarlo pure nei fluidi d'altre secrezioni che quella de' reni ... Mancano così le ragioni della loro illazione, la quale anche per generici argomenti parevami appoggiata ad assai scarse probabilità» [9].

IX. - «Io posso dire con argomenti esperimentali che quell'idroiodato in estraordinarii casi di protratta sua permanenza negli umani organismi si rinviene nella saliva e nelle urine, non che per 36 ore come accade ordinariamente, per assai giorni e per settimane. Una donna malata di albuminuria, presi due scrupoli d'idroiodato di potassa per molti dì, cessava di espellerlo soltanto sedici giorni dopo averne lasciato l'uso ... L'idroiodato adunque per lungo tempo rimaneva nel corpo, per lungo tempo usciva da quello mediante la secrezione renale, e tanto più alla lunga, quanto più cresceva la dose ingoiata. Nei liquidi delle secrezioni esso non manca di comparire quando è nelle macchine umane, e sembra trattenervisi estraordinariamente in casi di ostacolo alla sua uscita per quelle vie. Invero accade nelle albuminurie che i reni si guastino a modo da perdere l'attitudine alla separazione dell'urea ...

Eppure allora bisognò abbandonarlo per la sopravvenienza di febbre e dolore al capo e alle gengive ... e conchiuderò essere di grande rilievo l'esame delle urine di chi viene curato coll'iodio. Imperocché tale esame può dimostrare una insolita permanenza di quello né corpi, e una necessità di moderarne o lasciarne l'uso, al fine che non apportino danni quantità che sarebbero né casi ordinarii innocentissime» [9].

X. - «Ho pregato il mio amico dott. Giovanni Bizio, valentissimo chimico, di rifermare con pruove dirette su l'albumina codesti sperimentali risultamenti, e qui adduco le sue istesse parole. 'Esposi l'orina all'azione del fuoco, raccolsi l'albumina coagulata, la lavai con acqua distillata e disseccata al bagno d'acqua, la spinsi al fuoco della lampada in un crogiuolo di platino, in modo da averne un carbone che, lisciviato con tenue quantità d'acqua distillata, dava una soluzione nella quale col liquore di prova del Cantù si scopriva la presenza dell'iodio ...'» [9].

- XI. «Nuovi studii si richieggono per conoscere le trasformazioni che i farmachi incontrano né nostri corpi, o le strade che tengono per uscirne e il tempo che impiegano a trascorrerlo; e solo allora che simili circostanze di fatto cesseranno d'essere congetture, potremo vantarci d'aver innalzata la materia medica al livello delle altre scienze naturali ...» [9].
- XII. «... Da parecchi anni io uso il bromuro di potassio contro l'epilessia ... Tale incognita condizione, attenente forse ai fluidi imponderabili o alla costituzione molecolare dei centri nervei, può essere tolta dall'azione dei farmachi.

Dietro somiglianti considerazioni ne ho tentati varii e specialmente i nervini. Ebbi i migliori risultamenti dal bromuro di potassio ed ora molte più recenti osser-

vazioni appoggiano le mie...

Quando vuolsi determinare l'azione di un farmaco giova seguirlo più che si può nel suo transito pel corpo, determinare il tempo in cui vi rimane, le vie della sua uscita, le quantità che se ne trovano nei fluidi e nelle escrezioni. Ciò io non mancai d'indagare...

Se il bromuro di potassio resta a lungo nel corpo umano, è chiaro ch'esso vi si può accumulare, e importa, affinché questo accumulamento non riesca nocevole,

ricercare quali ajuti porga a tale riguardo l'analisi delle urine ...» [4].

Namias segue l'andamento della concentrazione del farmaco nelle urine delle 24 ore di alcuni pazienti epilettici ricoverati all'ospedale di Venezia.

«In un uomo, che da molti anni soffriva d'epilessia, le piccole dosi di bromuro di potassio non fecero effetto; le innalzai fino a 20 grammi in 24 ore e gli accessi non più si riprodussero. Presentaronsi invece fenomeni di lento veneficio, smemoratezza, grande affievolimento dei moti volontarii, polsi abbattuti. Stimai prudente di lasciare il rimedio, e i sintomi anzidetti tosto si dileguarono. Monitorizza il bromo nelle urine per 18 giorni dalla sospensione della somministrazione, riportando i valori ad una diuresi supposta di 1000 grammi/24 ore, rilevando una progressiva diminuzione di bromuro di potassio espulso da 1070 mg/1000 grammi di urina alla prima misura (dopo 9 giorni) fino a 300 mg/1000 grammi di urina al diciottesimo giorno e altre piccole quantità nella saliva. «Allora ricomparve qualche piccolo accesso d'epilessia e io feci riprendere l'uso del bromuro di potassio, che allontanò novellamente gli attacchi ...».

Riprende a somministrare il farmaco in dose di 4 g/die e dopo alcuni giorni rileva nell'urina delle 24 ore una quantità di bromo corrispondente a 970 mg di bromuro in 1000 grammi di urina: «Tanto di quest'ultimo era necessario ad impe-

dire nel mio infermo gli accessi epilettici ...».

Conclude:

«— L'accumulamento del bromuro di potassio nel corpo degli epilettici è necessario a rendere più lievi e più rari gli attacchi...

— Tale accumulamento può essere manifestato, investigando quanto bromuro s'incontri nelle urine, e la diminuzione dell'accumulamento colla diminuzione in esse del bromuro medesimo.

- In un caso venivano espulsi 107 centigrammi del bromuro in 24 ore...
- Lasciatone l'uso, non ricomparvero gli accessi quando uscivano coll'urina 0,033 di bromuro in 100 parti di quella, ma, giunta la proporzione a 0,030 in 100 parti, nuovi attacchi epilettici costrinsero a far riprendere il farmaco.
- Si poté determinare quanto bromuro di potassio s'incontrasse nella saliva di un epilettico da me curato con quel mezzo: 0,150 in 100 parti di saliva.
- Le mie numerose osservazioni non lasciano dubbio della necessità d'una ragguardevole dose di bromuro circolante nel corpo degli epilettici a conseguirne il desiderato benefizio» [4].
- XIII. Namias ribadisce i concetti anche sul «Giornale Veneto di scienze mediche: «... una ralazione fra l'accumulamento e le quantità di bromo introdotte nel corpo e la quantità di esso scacciato per la via de' reni è ormai statuita, e che, ripetendo le pruove, si potrà giungere a stabilire il grado do accumulamento del bromuro capace d'impedire gli accessi senza che si manifesti il veneficio, deducendo in tal guisa la quantità di farmaco a somministrare, senza passare per tentativi incomodi e forse pericolosi» [26].
- XIV. «Un numero grande di sostanze introdotte nelle vie digestive sono eliminate dalla secrezione urinaria dopo un tempo variabile, alcune senza aver provato cangiamento di composizione, altre dopo aver subita metamorfosi più o meno profonda. Nessuna difficoltà incontrasi per riconoscere il passaggio delle prime; quanto alle seconde, le ricerche che le producono nel seno dell'organismo hanno sovente una sì completa analogia con quelle che si eseguiscono in certe sintesi chimiche, che basta constatare la presenza dei derivati per concludere la presenza primitiva dei composti ai quali essi danno origine ... Le ricerche ebbero luogo nell'ospedale Necher, su un taglialegne affetto da una estrofia di vescica ... L'urina, sempre acida, scolava goccia a goccia, e poté essere facilmente raccolta ... Si notò successivamente il tempo necessario per provare nell'urina l'ioduro di potassio, i carbonati alcalini, il ferrocianuro di potassio, il rabarbaro la santonina e l'infusione di sena ...» [27].
- XV. «E rivoltomi quindi all'egregio, valentissimo amico e collega mio professor Bizio, mi fu da lui comunicato che ... dai primi brevi saggi fattine, assicurare che a freddo una parte di formiato do chinina si scioglie in trenta d'acqua ... mantenendosi poi per molti giorni alla temperatura ordinaria inalterata in soluzione. Tale solubilità è bastante ... da potersene giovare per le injezioni sottocutanee. Ed io infatti me ne giovai e con buon successo ...» [20].
- XVI. «Di vero abbiamo per la diagnostica ajuti validissimi, quali la percussione, l'ascoltazione ecc., le indagini chimiche, microscopiche, mentre ne manchiamo affatto o quasi nella ricerca dell'azione e degli effetti dei farmaci, di cui, introdotti che sieno nel corpo, possiamo soltanto conoscere gli ultimi effetti ... E per tanto mal

si potrebbe nascondere che un pò di colpa c'è anche nei medici: i quali non pongono tutta la necessaria diligenza e sollecitudine nello studio delle azioni e degli effetti dei farmaci e delle speciali loro indicazioni... Nel corso delle mie esperienze intorno a questo farmaco volli anche fare alcune indagini chimiche intorno alla maggiore o minore sollecitudine onde esce dal corpo per la via delle urine ... ajutandomi dell'egregia cortese opera sua il valentissimo amico mio prof. Bizio ...» [28].

XVII. - «... D'altra parte, qualunque sia la via d'introduzione del farmaco, sempre uguale sarà il suo cammino ... Più tardi, quando l'assorbimento l'avrà fatto passare nei vasi, quivi troverà un veicolo albuminoso, cioè il sangue, la cui azione è essenziale. L'albumina esercitando allora le sue proprietà dissolventi, forma, coi sali insolubili per sé stessi, degli 'albuminati metallici', dotati d'una solubilità e stabilità preziosa per la terapeutica, la quale vede così assicurato l'assorbimento di tali farmachi ... La maggior parte adunque delle sostanze introdotte nel sangue circolano in un modo sconosciuto sotto una specie di maschera albuminosa ... Certe sostanze subiscono nel sangue una reale ossidazione ... altre vengono ridotte ...

... durante il tragitto per le vie della circolazione, il farmaco non porta la sua azione generalmente all'organismo, sul quale deve agire, si dirige semplicemente verso il suo punto di azione, che comincia dalla sua uscita dal veicolo albuminoso che lo teneva imprigionato ... Uno sguardo generale a qualcuno degli emuntori ci dà la prima idea della direzione che dovranno prendere le principali sostanze chimiche nella loro evacuazione

Saliva e succo pancreatico: sali neutri, solfocianuro di potassio, di soda.

Urina: Sali neutri, sostanze che figurano nel catalogo degli acidi, materie grasse, acqua, pigmento ferruginoso.

Sudore: Sali neutri, acidi volatili, acidi grassi» [29].

XVIII. - «Dietro esperimenti che ci appartengono, quando un'urina reagisce appena col metodo del solfuro di carbonio, vuol dire che contiene circa un centigrammo di joduro per ogni litro».

«L'orina presa ad analizzare fu ordinariamente quella della notte e del mattino insieme, e qualche volta soltanto, quella del mattino» [16].

- XIX. «... è vero pure esser legge generale degli assorbimenti quella di un graduale accumulo dei medicamenti nel sangue, sicché per le secrezioni non riesce tutto quello che si assorbe. Ma se ciò è vero, è vero altresì che dopo una decina di giorni si stabilisce una specie di equilibrio tra l'entrata e l'uscita, che si rompe solo quando si sospende la cura: questo almeno io posso affermare per prova, tanto pel joduro di potassio, tanto pel solfato di chinina presi internamente...» [5].
- XX. «Scopo di questi nuovi esperimenti era quello di vedere in quale di queste altre maniere di somministrazione si ha maggiore assorbimento... Questi

esperimenti, a dir il vero, non è ora che si son fatti per la prima volta, giacché altri chimici e soprattutto il Mialhe ne avevano già fatti un certo numero. Ma tra perché ai tempi in cui scrisse questo illustre francese non si usavano le iniezioni ipodermiche, e perché noi possediamo oggi per queste analisi un metodo oltremodo sensibile, così non è superfluo ritornarci sopra anche una volta».

Le numerosissime analisi dell'urina dei pazienti variamente trattati lo portano a concludere:

- «1. L'applicazione della pomata di chinino fatta sulla pelle denudata dai vescicanti, cagiona un positivo assorbimento, ma non tanto da potere ispirare molta fiducia; dippiù essa è molto molesta... con pericolo di produrre almeno qualche danno locale all'infermo;
- 2. L'amministrazione del chinino per mezzo dei clisteri è la più utile di tutte, dopo quella per bocca, perché mentre cagiona un efficace assorbimento, è senza nessunissimo inconveniente;
- 3. L'amministrazione per mezzo dell'iniezione ipodermica è da preferirsi a qualunque altra, dopo quella per bocca e per clistere, sebbene produca sempre un pò di dolore per la puntura inevitabile che bisogna fare colla siringa di Pravaz che neppure si evita in tutto mercé l'anestesia locale, e sebbene qualche volta cagioni ancora delle piccole suppurazioni, pure con essa si fa assorbire magnificamente il farmaco...

«Coloro che sono partigiani di queste injezioni attribuiscono ad esse due altri vantaggi, cioè, quello di fare assorbire il farmaco con più prestezza e quello di produrre un dato effetto con una dose di chinino minore delle altre amministrazioni, comprese la interna» [30].

XXI. - «Gli ascessi e le necrosi delle parti punte dalla siringa non sono niente affatto rare, anche quando la iniezione viene fatta da mani esperte ... il 2 settembre 1872, abbiamo assistito nel nostro ospedale clinico ad un fatto che ci ha letteralmente spaventato, la morte per tetano traumatico di un fanciulletto di sei anni, venuta in seguito ad una iniezione ipodermica di chinino e poco dopo che la parte punta erasi necrosata. E non si può dire che quella iniezione fosse stata fatta da mani inesperte, perché l'autore è uno dei più bravi giovani medici del nostro Ospedale, e già assistente alla Clinica del prof. Tommasi» [17].

CONCLUSIONI

I documenti riportati confermano il ruolo fondamentale della Chimica durante tutto l'Ottocento nella evoluzione della Medicina.

Il ruolo dei chimici, dei farmacisti e dei medici che si sono formati alla Scuola di Liebig è fondamentale in questa delicata fase della storia della Medicina ed in maniera particolare per quanto riguarda la nascita e l'evoluzione dei «Laboratori di Chimica Clinica». L'analisi chimica viene ampiamente utilizzata per rilevare la composizione dei fluidi del corpo nell'uomo sano e malato onde trarne informazioni per la diagnosi, per seguire il decorso della malattia e per controllare la terapia. Come affermato dall'autorevole «Lancet» già nell'ottobre 1842: «The laboratory has now been proved to be as important to medicine as the dissecting-room; for the first important step in our science has been made, not by a physician, but by a chemist. Long ago we pointed out, and frequently since ... have reminded our medical brethren, that the great advance in their art must and would be made under the auspicies of the chemist, whether he united with the title of 'doctor in medicine' or not and the intimation applies as well to the future as much as to the past».

La «Gazzetta di Farmacia e di Chimica» nel 1857 sottolinea ancora la stretta connessione fra la Chimica e la Medicina soprattutto nello studio dell'azione dei farmaci:

«La chimica magistero d'analisi per eccellenza, ramo importante di sperimentale filosofia, scienza che oggidì sovra tutte le altre sorelle com'aquila vola e mena colla sua face irradiatrice a nuova e portentosa semplificazione degli avvenimenti naturali ... arricchì gli studii dell'anatomico ... rispose all'interrogazione del fisiologo ... giovò alla patologia ... portò vantaggi incontrastabili all'igiene pubblica, medicina legale e materia medica ... Ma qual'è la sua cooperazione nella medicina pratica? Come spiega la chimica l'operazione dinamica degli agenti terapeutici? ... La medicina pratica se non vuol rimanersi empirica e cieca senza divisare ... la cagione generatrice, né l'indole giusta dei morbi, né l'operazione dei medicamenti, abbisogna più che mai della chimica, la quale colle sue operose e fortunate indagini la sostiene, la illustra e la perfeziona».

BIBLIOGRAFIA

- [1] BÜTTNER J., ed., History of Clinical Chemistry, Berlin, de Gruyter, 1983.
- [2] BÜTTNER J., HABRIC C., Roots of Clinical Chemistry, Darmstadt, Git Verlag, 1987.
- [3] FOURCROY A.F., Système des connaissances chimiques, Parigi 1801.
- [4] Namias G., Alcune ricerche cliniche e chimiche sui bromuri, «Memorie del R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti», 1870; 15:516-31.
- [5] PRIMAVERA G., Risultati degli esperimenti eseguiti nella clinica del prof. Tommasi intorno alle frizioni di solfato di chinina, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1867; 7(III):697-701.
- [6] BERTI A., Commemorazione del dott. Giacinto Namias, «Atti del R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti», 1874; 3:1494-1525.
- [7] Dalla «Direzione Centrale di Ordine Pubblico» (1849), in: VANZAN MARCHINI N.E., L'ospedal dei veneziani, Venezia, Tip. Commerciale, 1986.
- [8] ZORZI A., Venezia Austriaca 1798-1866, Milano, Laterza, 1985.

- [9] NAMIAS G., Esperienze chimiche su fluidi di persone che usarono internamente preparazioni d'iodio, «Memorie dell'I.R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti», 1852; 4:463-71.
- [10] Namias G., Guarigione dell'albuminuria, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1862; 20(II):575-97.
- [11] ZILIOTTO P., Sopra un caso di veneficio per stricnina, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1865; 3(III):575-97.
- [12] VANZAN MARCHINI N.E., La memoria della salute. Venezia ed il suo ospedale dal XVI al XX secolo, Catalogo della mostra, Venezia, 1985.
- [13] Namias G., Risultamenti clinici nella sezione femminile dello Spedale civile di Venezia, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1867; 6(III):16-23.
- [14] Namias G., Sull'epilessia e sui tentativi di provocarla negli animali, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1869; 10(III):179-83.
- [15] Dall'Olio G., Giovanni Bizio chimico veneziano dell'Ottocento, in «Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Memorie di Scienze Fisiche e Naturali», 1992; 110:394-411.
- [16] PRIMAVERA G., Risultamenti analitici degli esperimenti fatti dal prof. Tommasi intorno alle frizioni della pomata di joduro potassico semplice e jodurato, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1867; 7(III):693-7.
- [17] PRIMAVERA G., Manuale di Chimica Clinica, III ed., Napoli, Jovene, 1873.
- [18] Dall'Olio G., Telesforo P., Gaetano Primavera «Professore di Chimica Clinica nell'Ospedale Clinico di Napoli», «Diagnostica e Diagnosi», 1992; 3(6):29-30.
- [19] CAVALLERO G., Manuale di Uroscopia clinica, Torino, Unione Tipografico-Editrice Torino, 1909.
- [20] Namias G., Sul formiato di chinina, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1866; 5(III):139-45.
- [21] JAKSCH R., La diagnosi clinica delle malattie interne per mezzo degli esami bacteriologici, chimici e microscopici, Palermo, Vallardi, 1889.
- [22] Arena F., Trattato pratico di chimica clinica sull'analisi dell'urina con appendice sull'analisi delle feci, Napoli, Jovene, 1884.
- [23] VITALI D., Manuale di Chimica Tossicologica, Milano, Tipografia del Riformatorio Patronato, 1893.
- [24] CAPEZZUOLI S., *Piombo nelle orine*, «Repertorio Italiano di Chimica e di Farmacia», 1866; 1:1-10.
- [25] BULKLEY D., Dell'uso e del valore dell'arsenico nel trattamento delle malattie della pelle, «Annali di Chimica applicata alla Medicina», 1877; 64:247-9.
- [26] Namias G., Nuovi studii di chimica organica, applicando i bromuri alla cura delle umane infermità, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1869; 10(III):1813-5.
- [27] HARDY E., Nota sul tempo necessario al passaggio di alcune sostanze nell'urina, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1864; 23(II):396-400.
- [28] Namias G., Del bromuro di potassio e della canfora nella cura dell'epilessia e della corea o danza di S. Vito, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1867(III); 6:24-9.
- [29] Della eliminazione dei medicamenti. Recensione dal «Bulletin general de therapeutique», «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1873; 18:318-32.
- [30] PRIMAVERA G., Sull'assorbimento del solfato di chinina, amministrato per la pelle denudata, per clisteri e per iniezione ipodermica, «Giornale Veneto di Scienze Mediche», 1869; 11(III):389-95.