

L'opera scientifica di Antonio Cesaris Demel

Discorso commemorativo tenuto dal prof. Antonio Ascenzi, direttore dell'Istituto di anatomia e istologia patologica dell'Università di Pisa

Egregi colleghi, signore e signori,

venticinque anni or sono, e precisamente, il 18 marzo 1938 decedeva in Pisa il professore Antonio Cesaris Demel che per trentadue anni aveva retto con lustro le sorti dell'Istituto di anatomia e istologia patologica del nostro Ateneo. La notizia del triste evento ebbe echi di profonda costernazione nel mondo universitario italiano ed, in particolare, tra i colleghi cultori della materia che unanimemente riconoscevano allo scomparso doti preclari di ricercatore e di maestro. Presso l'Ateneo di Roma, dove allora io frequentavo il IV corso della Facoltà di medicina, grande fu il cordoglio nell'Istituto di anatomia patologica. E ve n'era ampio motivo! L'allora direttore, il mio compianto primo maestro, prof. Guido Sotti, era stato allievo devoto di Antonio Cesaris Demel. Inoltre il figlio di questi, il prof. Venceslao, che oggi degnamente insegna la stessa materia dell'amato genitore nell'ateneo senese, era allora aiuto dello stesso prof. Sotti.

Fu così che in quell'atmosfera di dolore la figura dello scomparso si appalesò al mio spirito come quella di un illustre personaggio degno della più alta considerazione e di incondizionato rispetto. Posizione psicologica per altro del tutto sentimentale la mia, in quanto non motivata da una conoscenza adeguatamente approfondita ed obbiettiva dell'opera dello studioso - che d'altro canto non sarei stato in grado di giudicare - ma essenzialmente suscitata da quella necessità peculiare all'animo giovanile di guardare con fiducia a chi ha preceduto per trovarvi sulla base di testimonianze, sia pure indirette, un modello sul quale avviare l'edificazione della propria, futura personalità.

Infatti, se è vero che le figure- per così dire - "modello", suscitate da situazioni sentimentali, possono costituire non infrequentemente un movente nell'impostazione dell'avvenire dei giovani ed esercitare in tal senso influenze decisive, non si può d'altro canto non riconoscere che esse sono anche suscettibili di profonde trasformazioni nella valutazione soggettiva da parte di coloro che le hanno fatte proprie. Quando con il volgere del tempo la passionalità e l'entusiasmo si affievoliscono e con l'approfondimento delle cognizioni la critica si rende sempre più vigile, ha luogo un trapasso psicologico inesorabile per cui alla fase eminentemente sentimentale della conoscenza di coloro che ci precedettero, subentra quella più vera, la fase razionale, avente diretto ed oggettivo riferimento con la documentazione inerente alle opere. È nel corso di questo trapasso che, di solito, molti idoli cadono, non sempre la figura composta dai moti sentimentali dell'animo riuscendo ad identificarsi con quella rivelata dalla presa di contatto con la produzione scientifica.

Nel processo di analisi della personalità di ricercatore e di maestro di Antonio Cesaris Demel attraverso l'esame della messe abbondante di pubblicazioni che ci ha lasciato - poco più di 140 - il giudizio si avvera vieppiù positivo a mano a mano che la disamina va approfondendosi. Sicché, in definitiva, la

sua figura si erge su un piedistallo granitico avente quali pietre angolari il culto per la ricerca della verità, un'ampia preparazione dottrinale, l'originalità nella scelta dei temi di lavoro, una rigorosa impostazione metodologica, un'elevata raffinatezza tecnica, un' onesta sobrietà nell'enunciazione dei risultati.

Pertanto, nell'accingermi a sviluppare il compito affidatomi dalla facoltà medica pisana e dalla Società italiana di patologia, quello cioè di illustrare a voi la personalità scientifica di Antonio Cesaris Demel, farò riferimento alla fonte preziosissima ed imperitura delle sue opere e non alle testimonianze di colleghi e di allievi che ebbero la fortuna di conoscerlo in vita. Ciò mi consentirà forse di raggiungere un duplice intento, quello di farvi partecipi dell'entusiasmo che infonde la lettura dei suoi lavori e quello di farlo rivivere dinanzi a voi attraverso gli stessi suoi scritti.

“Ex ore tuo te iudico” così scriveva Ettore Marchiafava, riferendosi ad Orazio, all'atto di illustrare il pensiero del sommo poeta latino in una delle sue pregevoli pubblicazioni umanistiche, e così io vorrei oggi ripetere riferendo sull'opera di Antonio Cesaris Demel (1). Non vi è miglior maniera di onorare i grandi che di farli parlare attraverso le loro opere, riservando a coloro che hanno lasciato modeste orme di sé l'esaltazione vana fatta da retorica sciocca, se non addirittura menzognera.

Antonio Cesaris Demel si laureò ventiquattrenne, nel 1890, dopo aver frequentato con lodevole profitto i corsi della facoltà medica di Torino. Dissertando la sua tesi dal titolo *L'immunità nelle malattie infettive* egli non solo forniva un primo saggio delle sue doti d'ingegno non comuni, ma si rivelava altresì precursore della sieroterapia. Se, per altro, questo merito non gli viene oggidì internazionalmente riconosciuto ed il suo nome non primeggia tra quelli di coloro che introdussero ed applicarono tale misura curativa nelle malattie da infezione, ciò dipende dal fatto che le argomentazioni da lui addotte non risultano convalidate da indispensabili prove ed esperienze personali che, con suo grande rincrescimento, “circostanze particolari” - queste sono le sue precise parole - non gli avevano consentito di realizzare.

Di fronte alle teorie che allora si contendevano il campo, quella fagocitaria di Metschnikoff e quella chimica, prospettata da Pasteur, dell'esaurimento da parte dell'ospite di una eventuale sostanza necessaria allo sviluppo dei microrganismi, le conclusioni della disamina critica del nostro si esprimono con una visione realistica e con una perentorietà stupefacenti:

- I. L'immunità acquisita è data essenzialmente da causa chimica.
- II. Questa causa chimica è legata strettamente alla vita dei microrganismi infettanti e condizionatamente alla reazione dell'organismo infetto.
- III. Questa causa chimica è data da sostanze che si possono trovare circolanti nell'organismo.
- IV. Queste sostanze hanno la loro massima intensità d'azione e rispettivamente la loro massima attività vaccinante e facoltà d'attenuazione alla fine dell' infezione, appena superata la crisi, ed è perciò in questo momento che noi dobbiamo cercare per adoperarle a scopo profilattico ed abortivo delle varie malattie infettive.

La dissertazione della tesi di Antonio Cesaris Demel porta la data del 5 luglio 1890, solo nel dicembre dello stesso anno comparve la comunicazione con la quale Behring, in collaborazione con Kitasato, rendeva noti i primi risultati delle sue ricerche sulla preparazione del siero antitetanico.

L'amarezza che pervase l'animo del nostro dovette certamente essere grande, se ancora a distanza di molti anni si registrano alcuni suoi ritorni nostalgici a quella tesi. Non sappiamo quali furono i motivi che si opposero alla realizzazione della parte sperimentale. La espressione da lui usata di "circostanze particolari" è troppo generica per azzardare una qualsiasi supposizione. Forse elementi chiarificatori potrebbero scaturire da considerazioni sullo stato della ricerca scientifica universitaria nel nostro paese, ove ancora oggi la prorompente laboriosità di molti giovani volenterosi e dotati viene troppo spesso soffocata da un'inconcepibile grettezza formalistica e da una erronea valutazione dei meriti individuali. È motivo di sgomento pensare quale profonda trasformazione di mentalità deve ancora avverarsi, prima che in Italia si raggiunga la meta ambitissima di allineare dei giovani ricercatori tra i quali vi sia taluno che, a somiglianza dell'americano Lederberg, sia capace di laurearsi premio Nobel in medicina poco più che trentenne! Ma non v'è dubbio che per raggiungere vette del genere bisogna anche avere il coraggio di ammettere quanto Cheronis (2) scriveva lo scorso anno in un articolo intitolato *The philosophy of laboratory instruction*: «Nel nostro sistema di educazione di massa l'insegnante è in prima istanza una guida necessaria per gli studenti di talento medio o al di sotto della media, mentre spesso costituisce una remora per gli studenti dotati» (p. 103).

Antonio Cesaris Demel non ebbe a perdersi di coraggio, ma con volontà inflessibile si avviò alla carriera scientifica sotto la guida di un maestro tra i più qualificati, Pio Foà, direttore dell'Istituto di anatomia patologica dell'Università di Torino. Quivi lavorò intensamente durante dieci anni finché, nel 1900, fu nominato, in seguito a pubblico concorso, titolare della cattedra di Cagliari. In questo periodo eminentemente formativo della sua lunga carriera egli tornò ad occuparsi di problemi di batteriologia e di immunità, forse, non solo per assecondare una particolare, personale inclinazione, ma anche perché tale argomento di ricerca era allora considerato tra i più fertili e promettenti, e soprattutto per le immediate possibilità applicative nei confronti del malato. Egli, infatti, non era un ricercatore chiuso nel suo laboratorio ed insensibile ai richiami dell'umana sofferenza, ma ogni suo studio era decisamente ispirato a recare benefici pratici di ordine diagnostico e terapeutico. Così la serie di studi concernenti l'identificazione di caratteri differenziali tra *Escherichia coli* ed *Eberthella typhi* hanno, tra l'altro, quale preciso intento quello di tentare la preparazione di un efficace siero terapeutico contro l'infezione tifoide. D'altro canto, le ricerche batteriologiche sulle encefaliti e sulla corea costituiscono un apporto valido alla identificazione etiologica di talune forme infettive del sistema nervoso centrale. Va ancora annoverato il pregevole contributo alla dimostrazione dell'azione congestiva ed emorragipara dello stafilococco aureo.

Ma pur dedicandosi precipuamente alla microbiologia, egli non trascurò dal prestare la massima attenzione all'indagine morfologica necroscopica, riferendo su alcune osservazioni di casistica rara o poco nota. Così, essendogli occorso di studiare un rabdomioma del cuore descrisse accuratamente i caratteri delle cellule muscolari atipiche che «da allora- come ricorda Norman nel trattato di neuropatologia diretto da Greenfield - sono note come cellule aracniformi». Alla stessa guisa non mancò dal dedicarsi ad indagini di patologia sperimentale.

Pertanto, fin da quel tempo, egli andò rivelando quella completezza di formazione che il Rondoni ebbe poi a magnificare nei seguenti termini: «Demel fu un vero e completo patologo, fu anzi un patologo generale altrettanto che un anatomo-patologo. Dotato di estese conoscenze nel campo fisiopatologico ed anche di grande abilità nelle tecniche relative [...] egli non poteva restare un puro settore, per quanto abile, ed un illustratore di casistica anatomo-patologica, per quanto abbondante».

Tra i lavori di patologia sperimentale di questo primo decennio di attività mi piace soffermarmi a ricordare uno tra i meno noti, ma per altro di estremo interesse, soprattutto odierno, quello cioè recante il titolo: «Della rapida comparsa del grasso negli infarti renali in rapporto ai bioblasti di Altmann», dato alle stampe nel 1895.

A mio avviso esso si impone alla massima considerazione per vari motivi: testimonia della scelta felice del materiale di studio, rivela una particolare finezza tecnica nella condotta dell'esperimento, porta a conclusioni antesignane nei riguardi della moderna biologia submicroscopica. Il fine principale della ricerca è quello di stabilire se alla genesi del grasso intracellulare partecipino direttamente o meno i corpuscoli indicati da Altmann come bioblasti, oggi più comunemente noti con il termine di mitocondri. La steatosi veniva provocata realizzando una condizione di grave ipossia attraverso la legatura di un ramo arterioso. Si seguivano poi nel tempo gli eventi regressivi a carico dell'epitelio dei tubuli renali con una metodica che consentiva di colorare i mitocondri in rosso con la fucsina ed i lipidi in nero con l'acido osmico.

«Uno dei fatti che risultarono degni della massima attenzione - così si esprime testualmente l'Autore - è l'assoluta indipendenza che questo grasso così formato dimostra d'avere coi bioblasti di Altmann. Infatti, se questa dipendenza ci fosse, si dovrebbero trovare tutte o per lo meno qualcuna delle forme di passaggio dai granuli rossi fucsino-fili ai granuli neri di grasso, sia che questa trasformazione avvenga in totalità, sia che avvenga concentricamente per imbibizione di grasso dalla periferia [...] Le goccioline di grasso si mostrano in questo caso assolutamente indipendenti dai granuli fucsino-fili, e per la loro disposizione, che le troviamo specialmente raggruppate alla parte libera della cellula, dove normalmente i granuli fucsino-fili sono in minor quantità, e per la loro forma di rado riproducibile la forma del granulo [...] Non bisogna quindi ai granuli, per lo meno nel caso che fu oggetto del nostro studio - così continua l'Autore - dare una importanza eccessiva nella biologia cellulare e ad essi soli esclusivamente legare tutti i vari processi che nella cellula, sia per la sua funzione, sia per alterazioni che la tocchino, si possano svolgere.

Qui la formazione del grasso, il suo trasformarsi dallo stato sciolto allo stato corpuscolare, avviene esclusivamente in dipendenza della sostanza intergranulare, e pur trovandosi sciolto per la nota scomposizione dell'albumina, non viene dai granuli assimilato. Le alterazioni che nei periodi successivi di tempo avvengono nei granuli, per la morte completa della cellula, non indicano affatto una loro compartecipazione diretta al processo di degenerazione grassa, dipendente dall'arresto di ossidazione, per la circolazione interrotta».

Queste conclusioni così chiare e precise sono tanto più motivo di meraviglia quanto più si pone mente al fatto che allorquando, in questi ultimi anni, la microscopia elettronica affrontò il tema della patologia

degli organuli cellulari, vari autori, probabilmente ignari di ricerche preziose come quella qui ricordata, riproposero il problema dell'origine del grasso dai mitocondri, mentre l'attuale orientamento avvalorava la tesi che l'accumulo dei lipidi dipenda da altri componenti del citoplasma.

A chiusura del commento alla presente ricerca di Antonio Cesaris Demel mi sembra opportuno ricordare come il mio aiuto e collaboratore, il professore Vittorio Marinozzi, abbia trovato in essa una notizia di notevole interesse attuale in ordine a spiegare quei reperti della steatosi al microscopio elettronico che vanno sotto la denominazione di "figure a coccarda". Si tratta di goccioline di grasso di entità piuttosto rilevante che all'impregnazione osmica si appalesano discontinue per un'area concentrica incolore. Se si fa riferimento alle vedute oggi ritenute valide che l'osmio colora i lipidi in quanto reagisce con i doppi legami degli acidi grassi insaturi, un reperto del genere trova difficoltà ad essere spiegato. Invece Antonio Cesaris Demel riferisce in proposito una nozione che verosimilmente deve essersi perduta nel tempo: «In questi periodi avanzati [...] ed in talune cellule, compare un aspetto lacunare distinto, e qui certamente le lacune indicano la preesistenza di grassi raccolti, ma che scompaiono col trattamento, indicato, dalle sezioni. Infatti, l'acido osmico fissa l'acido oleico e l'oleina, ma il primo viene poi sciolto dallo xilolo e dall'alcool lasciando le sopracitate lacune».

Verso la fine del periodo formativo che lo porterà alla cattedra di Anatomia patologica di Cagliari, Antonio Cesaris Demel inizia ad occuparsi con passione di un argomento che sarà poi la spina dorsale della sua produzione: l'ematologia. L'originalità del suo pensiero lo porta a concepire lo studio morfologico del sangue in una forma diversa da quella perseguita dalla scuola più rappresentativa di quel tempo, quella tedesca di Pappenheim. Egli non ritiene proficua l'indagine su elementi fissati e colorati con metodi atti a fornire ottime immagini descrittive, ma inadeguati per procedere a rilievi strutturali. Sostiene invece l'opportunità di realizzare lo studio delle cellule ematiche, mantenendole in vita e ricorrendo all'uso di coloranti per così dire fisiologici, cioè i coloranti vitali. È anche suo convincimento che le tecniche di esame debbano di volta in volta rispondere al preciso intento di consentire in forma specifica l'analisi delle strutture alle quali ci si intende riferire. In altri termini Antonio Cesaris Demel sostiene decisamente la necessità dello studio citochimico vitale del sangue e di esso diverrà uno dei cultori più illustri.

Richiamano dapprima la sua attenzione quelle peculiari figure segnalate da vari autori in taluni globuli rossi trattati con il rosso neutro e che successivamente dovevano rivelarsi appartenenti alla sostanza granulo-filamentosa.

Tutti sappiamo oggi il valore clinico oltre che dottrinale della scoperta del significato dei reticolociti e non è il caso che io qui mi attardi ad illustrarlo. Ritengo invece più opportuno farvi partecipi del contributo originale del nostro, riferendo alcuni passi della prima nota, in collaborazione con Pio Foà, presentata all'Accademia Medica di Torino in data 10 novembre 1899. Ciò mi consentirà di offrirvi un saggio del preciso indirizzo di vedute espresso fin d'allora dall'ancor giovanissimo ricercatore.

«Lo scopo principale di questa breve nota preliminare - così è detto testualmente - è quello di richiamare l'attenzione degli ematologi e segnatamente dei clinici e dei farmacologi sulla eventuale presenza nel sangue circolante di eritrociti, i quali, presentano numerose granulazioni grossolane

tingibili istantaneamente a fresco col rosso neutrale.

La nostra attenzione fu la prima volta attratta dalla presenza di numerosi eritrociti a granuli tingibili nel sangue circolante di un coniglio che avevamo reso anemico con un veleno potentemente emolitico. Ci nacque il dubbio che il fatto dipendesse dalla grave anemia...

Ma non tardammo ad avvederci che questa interpretazione non era sostenibile. Infatti, l'esame del sangue di alcuni uomini sicuramente e gravemente anemici, aveva sortito un risultato negativo quanto alla presenza negli eritrociti di granuli colorabili col rosso neutrale e d'altra parte lo studio del fegato di embrioni e quello del midollo delle ossa ci aveva dimostrato che in questi organi eritropoietici sono sempre assai numerosi gli eritrociti a granuli tingibili, onde ci fu forza concludere che il globulo il quale manifesta la suddetta proprietà non è il globulo anemico, sebbene il globulo giovane, neoformato, il quale è entrato da poco in circolo dopo aver perduto il suo nucleo...

Attesa la costanza e il valore pratico che può assumere il nostro reperto, noi assoggettammo al conteggio i globuli a granuli colorabili, e abbiamo visto che da 0,5-0,8% che presenta il sangue normale, esso può salire a 16-18% dopo tre salassi. Vedemmo, inoltre, il graduale ritorno ad una proporzione quasi normale dopo trascorso alcun tempo dall'ultimo salasso.

Da queste nostre prime ricerche - conclude la nota - risulta che la presenza di eritrociti a granuli tingibili nel sangue circolante è un indice del grado di funzionalità degli organi ematopoietici; indice più pronto e più largo che non sia l'eventuale presenza di normoblasti nel sangue, indice che merita di entrare nell'uso delle ricerche ematologiche, accanto a quella della emometria, del conteggio dei globuli e della isotonia del sangue» (3).

L'entusiasmo di Antonio Cesaris Demel per le ricerche ematologiche, così felicemente avviate, si esprime in forma prorompente nella prolusione al corso di Anatomia patologica con il quale inaugura il suo insegnamento a Cagliari. Quivi, non solo egli fa il punto sui problemi fondamentali aperti alla ricerca, ma si attarda ad esaminare i temi che, a suo avviso, sono più meritevoli di studio immediato.

Per altro, l'avvio alla realizzazione dei suoi progetti doveva subire dei ritardi, motivati da rapidi cambiamenti di sede di insegnamento. La sua permanenza a Cagliari fu, infatti, breve, appena tre anni, essendosi trasferito nel 1903 alla cattedra di Parma. Quindi nel 1904, in seguito alla morte prematura di Tito Carbone, fu chiamato all'Ateneo pisano.

Era questa una successione particolarmente difficile ed impegnativa per il lustro recato all'Istituto di anatomia patologica dai due predecessori immediati, Angiolo Maffucci e Tito Carbone. Il primo si era distinto per ricerche fondamentali sull'infezione tubercolare e per la scoperta del bacillo della tubercolosi aviaria. Inoltre si era acquistata una fama internazionale imperitura a seguito della descrizione della sindrome malformativa che a lui s'intitola e che - come ben noto - consta dell'associazione di una discondroplasia con emangiomi e fleboliti dei tessuti molli.

Tito Carbone - di cui ricorre quest'anno il primo centenario della nascita - proveniva dalla stessa scuola di Torino cui apparteneva Antonio Cesaris Demel. Si era soprattutto dedicato allo studio delle infezioni e la passione per questo argomento di studio era stata tale che la sua tragica fine rappresenta un vero

olocausto alla scienza ed alla ricerca della verità. Erano appena due anni che insegnava nel nostro Ateneo quando, nel portare a compimento l'indagine di un caso del quale aveva eseguito l'autopsia, contrasse la melitense che ne stroncò l'esistenza preziosa nel giro di pochi mesi. Ciò tuttavia non gli impedì di portare a termine il compito prefissatosi, quello di lasciarci una descrizione esemplare del quadro dell'infezione.

Il peso dell'eredità lasciata da sì illustri predecessori era ben noto ad Antonio Cesaris Demel, se nella sua prolusione tenuta il 6 febbraio 1905, egli non solo ebbe ad esaltare la loro memoria, ma addirittura formulò il voto che l'Università di Pisa si facesse promotrice di una testimonianza tangibile al loro indirizzo. «Ed ora - così egli si esprime - per obbedire ad un pensiero a lungo meditato e che aspettava solo l'occasione solenne, che oggi mi si offre, per essere manifestato, io m'auguro che anche a Pisa, da oggi si pensi a ricordare in questo Istituto i due perduti che altamente lo onorarono - Angiolo Maffucci e Tito Carbone».

La cognizione di questa gloriosa eredità fu certamente per lui sprone all'intenso lavoro di ricerca che contrassegnò la sua permanenza alla cattedra di Anatomia patologica del nostro ateneo, lavoro che ebbe per oggetto svariati argomenti. Primo fra tutti va annoverato quello concernente l'ematologia. Sarebbe certamente troppo lungo riassumere in questa sede il contenuto delle 28 note e memorie che raccolgono l'ampio contributo recato dal nostro a questo tema che tanto lo attrasse, sono quindi a chiedervi venia se mi limiterò a porre in rilievo solo alcuni dei risultati che, a mio avviso, si appalesano maggiormente significativi.

Egli continuò ancora ad occuparsi del problema della sostanza granulo-filamentosa dei reticolociti, sia analizzandone i caratteri e la natura mediante l'applicazione di varie metodiche di colorazione, sia approfondendone ulteriormente il significato biologico e, quindi, clinico. Affrontò poi decisamente il tema della patologia dei globuli bianchi. Attraverso un'osservazione accurata su materiale sperimentale egli poté stabilire che detti elementi, ed in particolare, i polimorfonucleati neutrofili circolanti, esaminati a fresco, si rivelano suscettibili di andare incontro a processi regressivi identici a quelli comunemente descritti a carico delle cellule parenchimali. Così, si può fra l'altro riconoscere un rigonfiamento torbido, una degenerazione idropica o vacuolare, una degenerazione grassa. In quanto ai granulociti neutrofili in degenerazione grassa presenti nel sangue, si pone il problema della loro origine. La steatosi si verifica direttamente negli elementi durante la loro permanenza in circolo ovvero è giustificato ritenere che siffatto processo si avveri su elementi temporaneamente usciti dal loro alveo a seguito di eventi flogistici localizzati?

Antonio Cesaris Demel risponde a questo duplice quesito istituendo i seguenti esperimenti. Da un lato realizza in taluni animali processi infettivi o tossici atti ad indurre steatosi, ma nel contempo incapaci di ingenerare focolai di flogosi, dall'altro provoca in ulteriori lotti di animali la formazione di ascessi entro i quali inietta della polvere finissima di carbone o un colorante, come il carminio. Osservando poi i leucociti presenti nel sangue circolante egli riconosce in tutti gli animali, cioè sia in quelli trattati nella prima che nella seconda maniera, la presenza di granulociti neutrofili in preda a steatosi. Per altro negli animali portatori di ascessi gli stessi granulociti contengono in alta percentuale particelle di carbone o di colorante fagocitate. In base a questa constatazione egli è portato a ritenere che, mentre in taluni casi

la steatosi è espressione di un processo regressivo verificatosi entro l'alveo circolatorio, in altri, invece, i vacuoli di grasso sono un evento che si verifica quando i granulociti neutrofili sono usciti temporaneamente dal circolo a seguito di processi flogistici localizzati, come testimonia il fatto che essi portano con sé materiale estraneo fagocitato immesso ad arte nell'interstizio.

Da queste osservazioni Antonio Cesaris Demel ricava due conclusioni fondamentali, una di ordine eminentemente dottrinale, l'altra di ordine applicativo clinico. Secondo la prima, l'attività diapedetica attiva dei granulociti deve intendersi non solo secondo l'accezione comune di fuoriuscita di detti elementi dal circolo, ma anche di rientro degli stessi nell'alveo precedentemente abbandonato. È quindi indispensabile suddividere tale processo in due momenti distinti: la esodiapedesi e la endodiapedesi.

La seconda conclusione viene lucidamente espressa nei seguenti termini: «Ora nel corso di queste ricerche io ho potuto convincermi che, quando esista un focolaio suppurativo nell'organismo, i leucociti che vi sono raccolti per essudazione, e che vi abbiano subite le ben note alterazioni degenerative, fino a trasformarsi in corpuscoli purulenti [...] possono dal focolaio suppurativo tornare in circolo, dove sono facilmente riconoscibili per i loro caratteri e dove sono la spia del processo suppurativo stesso dal quale derivano». Ne discende l'opportunità di «far estendere l'applicazione dell'esame del sangue col metodo della colorazione a fresco, come quello che non solo tante utili indicazioni ci può dare sullo studio dei vari elementi corpuscolari sanguigni in rapporto a stati anemici, discrasici, tossici o settici in corso [...] ma ci può anche fornire utili dati diagnostici e prognostici sopra focolai infiammatori dei quali per altri sintomi mancanti, potrebbe anche al clinico sfuggire la presenza».

In tema di ematologia Antonio Cesaris Demel rivolse ancora la sua attenzione alle piastrine. Si trattava di un tema, per così dire, di scuola, dato che Pio Foà se ne era già occupato ed era stato il primo in Italia ad accogliere favorevolmente la veduta di Wright dell'origine di questi elementi dai megacariociti. Il merito incontestabile del nostro è senza dubbio quello di aver fornito prove ineccepibili in favore della presente concezione. Molto felicemente scelse come animale da esperimento il gattino lattante nel quale la piastrinopoiesi si attua sia a livello del midollo osseo che della milza. Nel midollo l'attivazione del processo piastrinopoietico veniva suscitata a mezzo somministrazione di pirodina, mentre nella milza la tecnica più idonea era quella dell'asfissia. Gli fu così possibile ottenere figure veramente meravigliose, dimostranti la protrusione del citoplasma dei megacariociti entro i capillari e la risoluzione delle gittate citoplasmatiche in piastrine.

A chiusura di questi brevi accenni attinenti all'opera di Antonio Cesaris Demel nell'ambito dell'ematologia, sarà d'uopo ricordare che egli fu convinto assertore della necessità di applicare l'ultramicroscopio in campo oscuro all'indagine morfologica del sangue.

Un'altra serie di ricerche, personali e di allievi, che contraddistinguono l'attività del nostro in Pisa e che costituiscono indiscutibilmente una priorità, sono quelle concernenti la patologia del cuore isolato. La realizzazione di indagini del genere fu resa possibile dalla contemporanea presenza nel nostro ateneo di un fisiologo di valore, Vittorio Aducco, il quale in quell'epoca praticava ricerche sul cuore perfuso, facendo uso dell'apparecchio di Langendorff da lui stesso modificato. Secondo Antonio

Cesaris Demel lo studio del cuore isolato con intendimenti patologici doveva perseguire un duplice scopo. In primo luogo doveva provvedere all'analisi degli effetti fisio-patologici di sostanze diverse, ivi comprese le tossine batteriche, sul miocardio, allo scopo di trarre ragguagli sulla genesi delle varie forme di lesioni regressive proprie degli elementi muscolari. In seconda istanza un tale studio avrebbe dovuto recare elementi di estrema utilità sperimentale per il fisiologo nel senso di stabilire le modalità ed il tempo di comparsa delle alterazioni miocardiche inerenti alla perfusione e di definire così con esattezza i limiti di validità degli esperimenti concernenti l'attività del cuore normale.

Gli esperimenti, ed in particolare quelli attinenti al primo tipo di indagini, furono eseguiti sia su cuori di animali che su cuori umani prelevati dal cadavere, nei quali veniva ripristinata l'attività contrattile.

L'apparecchio di Langendorff-Aducco non essendo idoneo per osservazioni sul cuore dell'uomo, Antonio Cesaris Demel ne modificò il sistema, sì da rendere possibili le ricerche non solo su organi apparentemente normali, ma anche su cuori profondamente alterati nella loro morfologia a seguito di vizi valvolari cronici.

Tra i contributi raggiunti con l'uso di questa tecnica va ricordato quello dell'origine endogena dei lipidi nella degenerazione grassa delle fibrocellule del sincizio miocardico. Infatti, perfondendo il cuore con liquido non contenente praticamente lipidi si ottiene, con l'andar del tempo, comparsa abbondante di goccioline di grasso che, in assenza di una dimostrabile provenienza esogena, vanno ritenute derivate da alterato ricambio muscolare. Ma le ricerche di questa serie che assolutamente s'impongono per originalità, sono quelle sull'anafilassi in vitro. Antonio Cesaris Demel fu certamente tra i primissimi a saggiare gli effetti di antigeni sul cuore isolato di animali (coniglio e cavia) antecedentemente anafilattizzati. Dobbiamo aggiungere che con questi esperimenti fu ugualmente tra i primissimi a proporre il concetto di anafilassi in vitro, se si considera che la sua prima nota porta la stessa data (1910) di quella di Schultz sull'intestino di cavia, e precede di tre anni quella di Dale sul corno uterino del medesimo animale.

In questo Ateneo in cui lo studio della nefrologia viene perseguito con particolare competenza da Gabriele Monasterio e dalla sua scuola, mi piace ricordare come ad Antonio Cesaris Demel spettò la priorità di aver istituito ricerche sul rene isolato e perfuso. Ed ecco le proposizioni nelle quali egli sintetizza i suoi risultati:

«1. Nel rene isolato e funzionante fuori dell'organismo si vengono a mano a mano istituendo delle alterazioni dimostrabili istologicamente, tanto nel tessuto connettivo di sostegno (per imbibizione diffusa) quanto negli elementi epiteliali (degenerazioni varie).

2. L'imbibizione diffusa è tanto più pronta ad istituirsi e tanto più abbondante quanto minore è la vischiosità del liquido nutritizio, e maggiore la pressione con la quale arriva al rene e può ridursi (almeno fino al limite di quattro ore di durata) ad una quantità trascurabile quando il liquido nutritizio abbia la viscosità eguale o poco minore di quella del sangue.

3. Le alterazioni degenerative degli epiteli, che si verificano già nel rene semplicemente nutrito, si fanno più gravi con l'aggiunta di sostanze tossiche (sublimato, arsenico, tellurito di sodio) e la gravità e

l'estensione loro varia col variare del tossico, della sua concentrazione, della durata dell'esperimento.

4. Queste alterazioni degenerative conducono a vere e proprie lesioni glomerulari e dei canalicoli escretori ed alla produzione di veri e propri cilindri e ricordano le analoghe lesioni che si osservano nel rene spontaneamente o sperimentalmente, per azione degli svariati elementi tossici o settici.

5. Durante la circolazione artificiale, nel rene isolato si ha l'emissione per gli ureteri di un liquido il quale presenta caratteri che sempre più si avvicinano all'orina normale, quanto più il liquido nutritizio si avvicina per la sua composizione e la viscosità al sangue normale».

L'interesse che ancora oggi suscitano le ricerche ora citate sulla patologia degli organi isolati, deriva non soltanto dalla originalità di impostazione, ma anche dalla considerazione che esse sono il portato di una visione ampia dello studio della fenomenologia morbosa, avente quale presupposto fondamentale la collaborazione fra le varie discipline. Di questa visione che tutt'ora riveste carattere di palpitante attualità, Antonio Cesaris Demel ci ha lasciato un saggio magistrale nel discorso di apertura dell'ormai lontano anno accademico 1914-15.

Non posso resistere alla tentazione di citarne qui un passo tra i più significativi in ordine a farvi partecipi del suo pensiero veramente precorritore dei tempi. Dopo aver analizzato gli inconvenienti derivanti da una eccessiva, ma per altro indispensabile specializzazione tecnica, egli così afferma testualmente:

«Ma un rimedio a questi danni della specializzazione io credo esista e noi lo troveremo quando, coraggiosamente abbandonando le antiche ed ancora vigenti consuetudini, lasceremo il sistema di lavoro sino ad ora seguito. Fino ad oggi infatti noi siamo stati abituati a lavorare da soli, nella quiete dei nostri laboratori. Soli, nel senso assoluto della parola, quando circondando di mistero l'argomento dei nostri studi tutti escludiamo dal conoscerlo e dal seguirne lo svolgimento ed i progressi, soli nel senso più simpatico e meno ristretto quando, pur associando al nostro lavoro i giovani volenterosi che ci circondano e che ci sono di prezioso aiuto, raramente possiamo aver da questi consigli e lumi che valgano a rimuovere gli ostacoli che rallentano e talora arrestano il nostro cammino. Ma se invece non più soli, ma in parecchi già sperimentati cultori di varie discipline, in un più vasto e ben fornito laboratorio ci riunissimo col nobile intento di associare i nostri sforzi, di convergere le nostre energie intellettuali e tecniche al medesimo scopo, noi vedremmo quanto più rapido sarebbe il nostro progresso e quanto più abbondanti e saporosi frutti si trarrebbero dal nostro lavoro. Un fisiologo, un istologo, un chimico ad es. fusi insieme dalla comunità di intenti saprebbero ben vedere più addentro dal più semplice al più complesso problema biologico se imprendessero insieme a studiare, che non se lo studiassero isolatamente ed ammettiamo pure successivamente, valendosi l'uno dei trovati dell'altro, e la specializzazione dei singoli non sarebbe più un danno ma un inestimabile beneficio».

L'entusiasmo per lo studio dell'anafilassi, già dimostrato da Antonio Cesaris Demel nelle sue esperienze sul cuore isolato lo portò a sostenere nell'ultimo periodo della sua carriera la natura anafilattica dell'ulcera rotonda dello stomaco. L'amarezza che trapela dai suoi scritti per lo spirito polemico con il quale venne accolta questa «ipotesi o tema di lavoro» - come egli soleva definirlo - verrebbe oggi forse lenita se egli potesse prendere visione del massimo trattato americano di gastro-

enterologia diretto da H.L. Bockus in cui è detto testualmente: «Non esiste una buona dimostrazione indicante che i fattori allergici abbiano un ruolo nella malattia ulcerosa umana. Ciò nonostante, nel trattamento degli ulcerosi l'allergia non deve essere ignorata, poiché la sensibilità verso i cibi può presentarsi in associazione con l'ulcera peptica. In tali pazienti può essere difficile alleviare i sintomi dell'ulcera finché gli allergeni non siano eliminati dalla dieta».

Uno dei temi dell'ultimo Congresso della Società italiana di patologia, tenutosi nel maggio scorso a Perugia, e che ebbe per argomento i processi immunitari nelle piante, mi inducono a ricordare che Antonio Cesaris Demel esegui ricerche originali allo scopo di stabilire se i vegetali superiori fossero in grado di rivelare fenomeni di tipo anafilattico. La conclusione categorica con la quale si chiuse la relazione congressuale e l'ampia discussione che ne seguì, e cioè che le piante rivelano processi di difesa i quali non trovano riferimento nei processi immunitari degli organismi animali, collima con i risultati raggiunti dallo stesso Cesaris Demel in una nota pubblicata nel 1925, ove è detto: «Nei vegetali, almeno colle modalità sperimentali da noi seguite, non si ha la possibilità di ottenere la sensibilizzazione che si manifesti poi con quei fenomeni reattivi dell'organismo che siamo abituati a definire come fenomeni anafilattici e che sono costanti ad ottenersi negli animali opportunamente sensibilizzati, e che perciò nei vegetali non si possa parlare di anafilassi, che resterebbe quindi un fenomeno che si manifesta solo negli animali in rapporto allo loro struttura tanto diversa da quella dei vegetali».

L'interesse per le ricerche ematologiche non poteva far desistere Antonio Cesaris Demel dal rivolgere la sua attenzione alla milza. Egli fu strenuo oppositore delle vedute di Barcroft che la milza costituisca l'unico serbatoio di sangue, ed in particolare, di globuli rossi dell'organismo, atto a far fronte a situazioni di emergenza rappresentate da condizioni di anemia e di ipossia acute. Con ricerche intese ad analizzare quantitativamente le correlazioni tra contrattilità splenica e quota di emazie presenti in circolo egli si convinse di poter sostenere che l'entità della poliglobulia era superiore all'apporto ematico massimo suscettibile di essere fornito dalla milza.

Non si può rievocare l'opera di Antonio Cesaris Demel senza ricordare la lesione da lui descritta nel fegato umano ed indicata con il termine di infarto adiposo. Si tratta di una steatosi circoscritta a sede sottocapsulare, distribuita di regola in corrispondenza dell'inserzione epatica del legamento falciforme. Essa «[...] è dovuta - così egli riteneva - a coefficienti diversi, anatomici e funzionali che contemporaneamente agiscono e che concorrono a produrre un rallentamento tale del circolo e quindi della nutrizione, che pur non provocando la necrosi completa degli elementi determina in questi la manifestazione di fatti infiltrativi e degenerativi adiposi, che conducono alla completa trasformazione adiposa delle cellule epatiche, rispettando il connettivo di sostegno».

Quanto sono venuto fin qui riferendo sull'opera scientifica di Antonio Cesaris Demel è meno che una veduta panoramica, è soltanto una rapida presentazione di alcuni fra i caratteri di maggior rilievo, atti a fornire un'idea generica di quello che fu il lavoro fecondo di un uomo dotato di grande ingegno e di una fede incrollabile nei valori conoscitivi recati dall'osservazione e, soprattutto, dal metodo sperimentale. Una cognizione adeguata di tale opera non è concepibile se non attraverso la lettura diretta o, addirittura, lo studio degli abbondanti scritti che ne rappresentano il documento imperituro.

Se non temessi di peccare di presunzione mi permetterei di formulare la speranza e l'augurio che la commemorazione di questo insigne maestro dell'Ateneo pisano possa rappresentare un invito ad approfondire l'esame delle sue pubblicazioni. Questa non solo sarebbe la maniera migliore per onorarne la memoria, ma potrebbe certamente consentire la raccolta di dati preziosi per lo sviluppo di temi di ricerca da realizzare con intendimenti e con metodiche moderni.

E di spunti per indagini se ne troverebbero moltissimi!

Basterebbe ricordare quelle due interessanti ricerche pubblicate sotto i seguenti titoli Sulla neoformazione di tessuto elastico nella tonaca media dell'aorta e Dell'origine e del significato della neoproduzione elastica nei tessuti sclerotici, risalenti, rispettivamente, agli anni 1900 e 1904. Non v'è dubbio che le conclusioni di tali studi non sono oggi accettabili, se non altro per l'inadeguatezza delle tecniche applicate dato che, fra l'altro, all'uso della resorcina per la colorazione delle fibre elastiche non viene più attribuito significato specifico; tuttavia non si può neanche disconoscere che, tornando a realizzare la stessa ricerca con opportune metodiche istochimiche, condotte in parallelo con osservazioni ultrastrutturali, alcune delle idee e delle ipotesi formulate dal Nostro potrebbero costituire una guida sicura per il raggiungimento di risultati di notevole importanza sulla origine e sulla rigenerazione del tessuto elastico.

L'opera di Antonio Cesaris Demel non poteva non incontrare riconoscimento unanime. Ed il premio più ambito egli lo ricevette quando venne eletto membro del massimo consesso accademico nazionale, l'Accademia dei Lincei. La sua soddisfazione ed il suo giubilo non furono però motivati soltanto dalla nomina in sé, quanto e, forse, soprattutto dal fatto che la sua candidatura era stata presentata e caldeggiata da Ettore Marchiafava che di lui aveva una stima profonda. Nell'epistolario che attualmente conservasi presso l'Istituto di anatomia patologica della nostra Università ed al cui riassetto ha provveduto con encomiabile zelo la mia assistente signora de Matteis, sono contenute alcune lettere dell'insigne maestro della scuola romana. In una di esse, recante la data 8 febbraio 1930, si legge:

«Conosco bene la sua operosità scientifica e didattica, e i notabili contributi da lei dati al progresso della Patologia. E ricordo anche la stima e l'affetto che aveva per lei il rimpianto amico prof. Pio Foà, sentimenti ai quali io partecipavo. Sono quindi disposto di proporla al momento opportuno come socio corrispondente alla R. Accademia dei Lincei e dare il mio voto per la sua elezione».

Ma il valore dell'opera di Antonio Cesaris Demel non fu soltanto notorio ai cultori della materia. Molti furono coloro che espressero la loro estimazione, pur essendo maestri di altre discipline. Così, sempre nel suddetto epistolario, ho potuto trovare una lettera datata 27 maggio 1933 e recante la firma dell'illustre matematico Ugo Amaldi che si dichiarava sostenitore del nostro e pronto ad appoggiarne la candidatura a socio nazionale dell'Accademia dei Lincei. «Sarei veramente felice - così ivi è detto - se potessi anch'io in qualche modo contribuire ad un atto che ritengo di doveroso riconoscimento della tua lunga e nobile attività scientifica».

Sono parole di entusiasmo all'indirizzo di un uomo che aveva fatto della ricerca scientifica lo scopo della propria esistenza, ligio al principio, da lui stesso espresso in occasione della sua prolusione all'Università di Sassari «che val più un fatto nuovo e sicuro, per quanto in apparenza piccolo e

modesto, di cento teorie che pur avendo tutta la veste della genialità, ci allontanino dalla comprensione del vero». Principio che d'altra parte rappresenta il riconoscimento più schietto del valore indiscusso del metodo sperimentale nel processo conoscitivo sensibile, come chiarisce il nostro sommo Poeta in una terzina tanto più meravigliosa, in quanto composta in un'epoca ancora confusa ed oscurantistica, non certo idonea a consentire un orientamento preciso verso quelle che sono le vere basi della scienza.

Da questa istanza può deliberarti
Esperienza, se giammai la provi,
Ch' esser suol fonte ai rivi di vostr'arti.

Paradiso, Canto II, 94-96.

Antonio Ascenzi

Da: *Archivio italiano di anatomia e istologia patologica*, vol. 37 (1963), pp. 485-498.

(1) Antonio Cesaris Demel ebbe egli stesso molto cara quest'espressione e la ricordò accingendosi a commemorare all'Accademia dei Lincei la figura dell'insigne anatomo-patologo di Roma.

(2) N.D. CHERONIS, *J. of Chemical Education*, 39, 102, 1962.

(3) In talune pubblicazioni la paternità di questi risultati viene attribuita a Erb (*Virchow's Arch.*, 34, 138, 1865). Sarà forse opportuno precisare che questo autore non eseguì ricerche su emazie colorate, ma su globuli rossi emolizzati per azione dell'acido picrico o dell'acido acetico. Egli stabiliva l'età dell'eritrocita in base al fatto che negli elementi più giovani, così trattati, vedeva comparire minuti granuli.