

## VII.

### SULLE ALTERAZIONI DEGLI ORGANI CENTRALI NERVOSI IN UN CASO DI COREA GESTICOLATORIA ASSOCIATA AD ALIENAZIONE MENTALE

(RIVISTA CLINICA, 1874)

Il problema della natura anatomica della corea gesticolatoria è tuttora fra quelli, ai quali l'anatomia patologica non seppe dare una soddisfacente risposta. Le alterazioni finora riscontrate e descritte furono così svariate, per sede e per natura, da autorizzare presso taluno il dubbio, che, per quanto riguarda la patogenesi della corea, esse non abbiano significazione alcuna. Infatti quelle descritte, ora furono alterazioni del cervello o dei suoi involucri, ora alterazioni del midollo spinale o delle rispettive meningi, talora alterazioni del canal osseo vertebrale, e non di rado infine i reperti furono affatto negativi. -- Tale varietà ed incostanza dei reperti spiega come la corea non abbia potuto ancora trovar posto nella classificazione anatomica delle malattie, e figuri fra quelle di ignota sede, accanto all'isterismo, alla catalessi, all'eclampsia, ecc., e come, in base ad argomenti teorici, taluno la ritenga una *nevrosi periferica* (Jacksch), altri una *pura nevropatia di conducibilità* (Cantani).

Se non che addentrandoci alquanto nello studio dei casi pubblicati ad illustrazione dell'argomento, ci facciamo accorti che da una parte sonvi numerosi dati clinico-eziologici comprovanti la natura centrale della malattia, e dall'altra che il numero dei casi nei quali si rinvennero alterazioni dei centri nervosi non è così esiguo, nè i reperti tanto contraddittorî, come venne asserito.

Quanto alle alterazioni anatomiche, lo studio della letteratura che vi si riferisce ci fa conoscere come frequentissimamente siasi rinvenute alterazioni delle membrane cerebrali, spesso iperemie od infiltrazioni sierose del cervello o del midollo spinale, e non di rado altre diverse alterazioni, come tumori, rammollimento, tubercoli, in questa o quella regione od or-

gano del cervello: ad esempio, vennero riferiti casi di alterazione delle eminenze quadrigemelle, casi di tubercoli dei peduncoli cerebellari e dei lobi del cervelletto, di rammollimento di queste ultime parti, e perfino un caso di tumore della ghiandola pineale, casi tutti che diedero origine alle ipotesi che la corea dipendesse da questo o da quell'organo cerebrale interessato. Epperò soltanto col dare uno sguardo alla letteratura che si riferisce all'anatomia patologica della corea, anzichè vedere mancanza di dati dimostranti la natura centrale della medesima, scorgiamo come nella gran maggioranza dei casi siansi rilevate dimostrabili grossolane alterazioni. In proposito, per dimostrare cioè non essere poi tanto scarsi, come venne asserito, i risultati dell'anatomia patologica, basterà ricordare la raccolta d'osservazioni di Sée e di Hughes.

Il primo<sup>(1)</sup>, sopra 84 casi di corea, nei quali potè eseguire l'autopsia, ne rinvenne 32 in cui esistevano più o meno spiccate anomalie delle membrane cerebrali: ispessimenti, intorbidamenti, essudati di recente o di antica data, tubercoli cerebrali ed iperemia, come pure, benchè di rado, processi infiammatori del midollo spinale e dei suoi involucri; nella massima parte degli altri casi trovava iperemie semplici, infiltrazioni sierose delle meningi, focolai di rammollimento; in 16 casi soltanto non iscopriva alterazione di sorta. - Hughes <sup>(2)</sup> in 10 casi terminati colla morte, insieme ad altre affezioni organiche, come pericardite, endocardite, insufficienza valvolare, verificava costantemente l'esistenza di iperemia generale del cervello, e quasi costantemente anche iperemia del midollo spinale.

Voglio altresì ricordare per ultimo il caso osservato nella clinica del professore Tommasi <sup>(3)</sup>, nel quale si notava iniezione intensa ed infiltrazione sierosa delle meningi cerebrali, iperemia delle circonvoluzioni che apparivano ove più resistenti e tenaci, ove più molli e cedevoli.

Ciò non di meno rimane pur sempre un certo numero di casi, riguardo ai quali si fece esplicita menzione di reperti affatto negativi. Però se in proposito vogliasi considerare che per molti di essi non vennero eseguite minuziose indagini microscopiche, e che i nostri mezzi d'indagine,

(1) SÉE De la chorée, etc. - Mémoires de l'Acad. de Med. XV, pag. 373, 1850

(2) HUGHES. Guy's Hospital Reports, 1846.

(3) Nota di Cocco e Maisto nella traduzione del Trattato delle malattie del sistema nervoso di Hasse, pag. 187.

per quanto in quest'ultima serie d'anni i progressi della tecnica microscopica e della chimica patologica siano stati considerevoli, sono ancora grossolani, non sembrerà infondato il dubbio che taluna volta importanti alterazioni siano rimaste inavvertite. Il caso che intendo esporre può convalidare simile dubbio. In esso varie importanti alterazioni sarebbero rimaste inosservate senza minuziose indagini microscopiche e senza l'impiego di particolari, finora ignoti, mezzi d'indagine. Il cervelletto, ad esempio, sarebbe giudicato affatto normale, non soltanto in seguito all'esame ad occhio nudo, ma anche dopo le prime osservazioni microscopiche; mentre poi, col moltiplicare queste ultime, mi fu dato scoprire una ben avanzata alterazione, vale a dire la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje.

Se poi vogliasi ancora riflettere alla grande distanza che, in linea della chimica composizione, corre tra la cellula nervosa normale e la cellula nervosa ormai ridotta all'infimo stato di ammasso calcareo o di corpo omogeneo (qual si presenta nello stato di sclerosi); se vogliasi riflettere cioè alle molte gradazioni di chimici mutamenti esistenti tra quei due estremi, gradazioni che sfuggono, ora, tanto alla più acuta lente microscopica, quanto alla più fina indagine chimica, ben fondato apparirà l'annunciato dubbio circa il valore dei pretesi casi a reperto negativo.

Nel campo degli studi clinico-eziologici non meno numerosi si incontrano i fatti che comprovano la natura centrale della corea.

Per riguardo all'etiologia accennerò soltanto quasi di volo: 1.° l'ereditarietà della corea al pari delle malattie cerebrali in genere; 2.° la sostituzione ereditaria tra la corea e molteplici altre malattie interessanti il sistema nervoso centrale (epilessia, apoplezia, alienazione mentale, ecc.); 3.° l'insorgenza della malattia per cause che influiscono essenzialmente sul cervello, come le cause morali in genere, e soprattutto lo spavento.

Esaminando poi i sintomi che figurano nel quadro clinico dei casi descritti, vi troviamo accennato: frequente unilateralità dei disordini motori, diminuzione della sensibilità, non rare paralisi, grande estensione dei disordini motori, ineguale dilatazione delle pupille: e nelle forme acute, cefalea e vomito, coesistenza di sconcerti psichici in diverso grado e diversa forma (dalla semplice eccitabilità morale e dalla difficile coordinazione delle idee alla vera mania ed anche alla demenza), i quali sintomi depongono tutti in favore della natura centrale, anzi cerebrale della corea.

Il fatto della frequente anzi, secondo alcuni, costante coincidenza dei disordini psichici e dei coreici, parmi che soprattutto meriti attenzione, sia per la significazione fisiologica che per avventura ad esso spetterebbe, sia perchè nello stesso fatto avrebbesi uno dei precipui argomenti in favore della natura cerebrale della corea.

Una tale coincidenza delle alterazioni psichiche e delle motorie era da lungo tempo conosciuta <sup>(1)</sup>, ed era ben noto ancora che le alterazioni motorie compagne alla psicosi ponno assumere forme diverse, come l'estatica, la catalettica, l'isterica ed eziandio la coreica. Però soltanto in un'epoca recente si pensò a far spiccare la relazione fisio-patologica che passa tra queste due serie di disordini, e furono le osservazioni in questi ultimi anni accumulate da Arndt <sup>(2)</sup>, da Wilks <sup>(3)</sup>, da Roussel <sup>(4)</sup>, da Huntington <sup>(5)</sup>, da Jones <sup>(6)</sup>, da Clouston <sup>(7)</sup> ed anche da Mayer <sup>(8)</sup>, che ampiamente dimostrano quella relazione.

Ora per avventura può sembrare troppo azzardato il concetto di Arndt, secondo il quale i disordini psichici ed i motori si troverebbero sulla stessa

<sup>(1)</sup> Su questo argomento il Wunderlich, fino dal 1854, si espresse come segue (Handb. d. Pathol. u. Therapie. Stuttgart 1854): « *L'eccitabilità del carattere manca in nessun caso, non di rado anzi è il primo sintomo della malattia, ed essa raggiunge spesso un grado veramente insopportabile... però egli accade che nella maggior parte dei casi, dopo la cessazione della corea, quest'alterazione del carattere, l'ottusità dell'intelligenza ed anche l'indebolimento della memoria a poco a poco si dissipano* ».

<sup>(2)</sup> R. ARNDT. Chorea und Psychose. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vol. I, disp. 3<sup>a</sup> 1868-1869.

<sup>(3)</sup> SAMUEL WILKS. Med. Times, pag. 117, 1868.

<sup>(4)</sup> ROUSSEL. Med. Times 1866. - Su 79 casi di corea da lui studiati R. ne annoverò 38 con sconcerti mentali.

<sup>(5)</sup> G. HUNTINGTON. On chorea. Philad. med. and surg. Reporter, p. 15, 1872. H. osservò il più delle volte sopravvenire alla corea l'alienazione mentale, spesso con tendenza al suicidio.

<sup>(6)</sup> C. H. JONES. Clinical lecture on cases of chorea. Med. Pres. and circular. Jan. 10, p. 25, 1872. - L'autore osservò insorgere contemporaneamente accessi di corea e di esaltazione maniaca.

<sup>(7)</sup> CLOUSTON. Journ. of ment. Scien. 1870. - Clouston in due casi, di individui affetti da reumatismo, vide contemporaneamente insorgere la corea e la mania, scomparendo, in tale insorgenza, i sintomi del reumatismo.

<sup>(8)</sup> MAYER. Chorea und Manie. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten, vol. I, 1871. - Le osservazioni di Mayer concorrono a provare la frequente concomitanza della corea e delle psicosi, sebbene egli neghi l'origine cerebrale della prima.

linea, e potrebbero a vicenda sostituirsi. Ma, ad ogni modo, comprovato che la corea e le psicosi quasi costantemente s'associano, sorge spontanea l'idea che le due sorta di disordini siano sintomi diversi di una stessa alterazione cerebrale. E ormai più che verosimile apparirebbe tale idea dopo le recenti esperienze di Fritsch e Hitzig, Nothnagel e Ferrier, esperienze tendenti a dimostrare che le stesse circoscritte regioni della corteccia cerebrale *contengono i centri che presiedono ai movimenti volontari ed alle manifestazioni esterne dell'intelligenza.*

I fatti clinici da me ora appena toccati hanno per sè tanto valore, che sebbene nei trattati, tranne singole eccezioni, la corea venga descritta quale malattia d'ignota sede anatomica, tuttavia vagliando le opinioni dei singoli patologi si può scorgere una manifesta inclinazione ad ammetterne la natura centrale; anzi può dirsi già costituito un gruppo d'autori, i quali tale opinione decisamente professano, avvalorandola con importanti osservazioni.

Niemeyer <sup>(1)</sup> classifica bensì la corea tra le nevrosi diffuse a sede anatomica ignota, ma si mostra propenso ad attribuirle un'origine cerebrale; infatti, mentre adduce come argomento favorevole all'opinione dell'origine periferica l'assenza di sconcerti psichici, argomento che ora non ha più valore di sorta, dichiara in pari tempo che l'estensione dell'eccitamento morboso a gran parte dei nervi motori del sistema cerebro-spinale, il riposo dei muscoli durante il sonno e durante la narcosi pel cloroformio, favoriscono l'opinione dell'origine centrale.

Anche l'Hasse <sup>(2)</sup>, nel suo trattato, annovera la corea tra le malattie di ignota sede, ma evidentemente, egli pure oscilla tra le varie opinioni. Innanzi tutto, egli dice, i sintomi accennano ad un'affezione del midollo spinale e del cervello, però, avendo le autopsie dato risultati variabili, od insufficienti o negativi, non si può ritenere dimostrato il rapporto tra i reperti descritti e la corea, e nemmeno può essere esclusa l'esistenza di una speciale relazione tra quelli e questa. Descrivendo i sintomi, egli osserva che le funzioni psichiche nella massima parte dei casi non sono

<sup>(1)</sup> F. NIEMEYER. Patologia e Terapia speciale. Trad. di Cantani. Milano 1866.

<sup>(2)</sup> HASSE. Krankheiten d. Nervenapparat. Erlangen 1869.

alterate, ma poi soggiunge che colla lunga durata del male si manifesta qualche indebolimento dell'intelligenza, mancanza d'attenzione, diminuzione della memoria, impossibilità a seguire un ordinato svolgersi delle idee, e qualche volta vera mania, ovvero demenza, i quali sintomi, per altro, vorrebbe attribuire alla secondaria anemia e debolezza generale.

In modo alquanto più esplicito si esprime il Tommasi <sup>(1)</sup>. Egli crede che i centri nervosi partecipano più o meno alla malattia, « perocchè tra l'altro, non saprebbe intendere come accada, che le cause morali debbano

operare unicamente sulle fibre e sui gangli periferici». Discorrendo poi di un caso da lui osservato, così egli s'esprime: «Questo contraddice, mi pare, alla dottrina che la corea sia unicamente una nevrosi periferica: qui infatti, oltre alla periferia, non si può mettere in dubbio la centralità del processo; essa è provata dall'eclampsia, dal vomito, dalla febbre, dalla cefalea, dalla eccitazione sensifera della midolla cervicale, proprio dove pare abbiano origine i nervi ciliari che si diffondono al muscolo radiato dell'iride (regione ciliare di Budge).»

Cantani, avendo voluto riferire la corea, come l'isterismo ecc., alle nevrosi di conducibilità, nè potendo negare, in alcuni casi, l'esistenza di alterazioni cerebrali, dovette distinguere due sorta di corea, l'una idiopatica

(corea di S. Vito), che sarebbe una pura nevropatia di conducibilità, l'altra sintomatica dipendente da malattie del cervello, distinzione, questa, che in nessun modo può dirsi autorizzata nè dal punto di vista clinico, nè, molto meno, dal punto di vista anatomico.

Fra gli autori che recentemente sostennero esplicitamente l'origine centrale della malattia in discorso vediamo far parte il Wunderlich, l'Arndt, il Ritter, il Jackson ecc.

Ricordo innanzi tutto il Wunderlich <sup>(2)</sup>, il quale ritiene affatto fuori di dubbio l'origine cerebrale della corea, tant'è ch'egli, l'unico per quanto io sappia, nel suo trattato di patologia e terapia collocò senz'altro la corea fra le malattie del cervello.

Quanto all'Arndt <sup>(3)</sup> vedemmo com'egli, con un'argomentazione che

<sup>(1)</sup> S. TOMMASI. Sommario della clinica medica di Pavia, pag. 59, 1865.

<sup>(2)</sup> Loco citato.

<sup>(3)</sup> Loco citato, pag. 509.

difetta soltanto per a vere una troppo scarsa base anatomica, essendosi quasi esclusivamente fondato sui dati clinici, non si peritasse a sostenere che la corea e le alterazioni psichiche sono manifestazioni diverse derivanti dalle stesse alterazioni cerebrali.

Non meno reciso nel sostenere l'origine cerebrale della corea, benchè appoggiato soltanto ad ipotesi, fu il Ritter (<sup>1</sup>). « Nella corea, scrive quest'autore, non sussiste più la legge della conducibilità isolata, però le alterazioni costituenti la base anatomica della malattia devono essere ricercate in una località del sistema nervoso ove tutte le fibre che presiedono ai movimenti disordinati trovansi stipate l'una presso l'altra, e ciò sembra supponibile soltanto nel cervello». Tra le possibili ipotesi circa il modo con cui questo sconcerto può succedere, forza abnorme dell'eccitamento, diminuzione del potere di isolazione, Ritter ammette la seconda. A suo credere l'essenza della corea consisterebbe in ciò, che l'isolamento delle fibre nervose motorie troverebbesi diminuito in un punto qualunque del cervello.

Più oltre ancora si spinse non ha guari Hughling Jackson (<sup>2</sup>). Questi non solo non pone in dubbio l'origine cerebrale della corea e della epilessia, ma ammette altresì che ambedue derivino da alterazioni della corteccia delle circonvoluzioni. E volendone spiegare in qualche modo il meccanismo, sostiene essere tanto le convulsioni epilettiche, quanto i disordinati movimenti coreici dipendenti essenzialmente da *lesioni di scaricamento* dei centri corticali ; questi centri mantenuti, da una causa qualsiasi (per es. tumori che comprimono la superficie), in uno stato di irritazione o di tensione eccitatoria, darebbero luogo a scariche di eccitazioni periodiche e brusche (epilessia), oppure a brevi intervalli e quasi continue (corea) (<sup>3</sup>).

(<sup>1</sup>) Gedanken über die anatomische Grundlage der Chorea. Memorabilien. n. 10, 172.

(<sup>2</sup>) H. JACKSON. A study of convulsion. Memoria tolta dal Transactions of the St. Andrews medic. Grad. Associat. Vol. III, 1870. - Idem. The West Riding Lunatic Asyl Reports. Vol. III, 1873. Med. Times and Gazette, May 10, 1873.

(<sup>3</sup>) Che l'epilessia possa aver origine da lesioni della corteccia delle circonvoluzioni cerebrali, venne non ha guari sperimentalmente dimostrato da Hitzig (V. Ueber Production von Epilepsie durch experimentelle Verletzung der Hirnrinde, a pag. 271 del libro Untersuchungen über das Gehirn. Berlin 1874). Le esperienze vennero da lui

Senza più oltre dilungarmi in citazioni, da questa breve rassegna parmi si possa dedurre:

1.° La grande maggioranza dei patologi esser proclive a ritenere la corea gesticolatoria come originata da alterazioni dei centri nervosi, e più precisamente del cervello, abbenchè in generale siano ritenute insufficienti le prove anatomiche dimostranti una tale dipendenza.

2.° Una tale opinione intorno alla deficienza di prove doversi attribuire piuttosto alla creduta contraddizione dei reperti, che al numero dei casi con reperto negativo.

Ma dal fatto che assai diverse per sede e per natura furono le più volte accennate alterazioni, possiamo noi veramente dedurre ch'esse non abbiano valore di sorta nella spiegazione della patogenesi della corea?

Una tale conclusione poteva per avventura sussistere allorchè la fisiologia non prestavasi in alcun modo a trovare le relazioni esistenti tra le singole alterazioni riscontrate ed i sintomi più caratteristici della malattia; ma i termini della questione sono affatto cambiati dopo le recenti conquiste intorno alle funzioni del cervello, conquiste che si devono alla fisiologia ed alla patologia sperimentale. Finchè, ad esempio, era credenza invalsa appo i fisiologi che la corteccia delle circonvoluzioni cerebrali fosse l'organo esclusivo delle funzioni psichiche, doveva attribuirsi poco o nessun valore alle alterazioni delle meningi, che pur sono le più frequenti, e della stessa corteccia cerebrale, essendo che *non ispiegavano fisiologicamente la corea* <sup>(1)</sup>. Ed ancora si comprende come, dominando l'idea che alla coordinazione dei movimenti fosse deputato un or-

eseguite sui cani, esportando e cauterizzando piccole porzioni di sostanza corticale in corrispondenza dei punti che egli stesso e Fritsch designarono quali centri d'innervazione per le estremità anteriori e posteriori. Gli accessi epilettici comparvero dopo 15 giorni e 3 mesi dall'operazione. Però in proposito di questi lo stesso Hitzig si fa di nuovo i seguenti quesiti, ai quali s'è proposto di rispondere con ulteriori sperienze:

Quali punti della corteccia reagiscono in questo modo? Quali sono le vie delle degenerazioni secondarie? Conducono queste, come dovrebbero supporre stando a Meynert, ai corni d'Ammon, oppure al midollo allungato?

(1) CANTANI. Addizioni al trattato di Patologia del Niemeyer. — Osservazioni riguardanti il caso studiato nella clinica di Pavia, del quale addietro ho fatto menzione.

gano speciale del cervello, si ricercassero le alterazioni causali dei disordini motori soltanto nell'ipotetico organo coordinatore.

Le esperienze istituite con metodi diversi da Fritsch e Hitzig (1), da No-

(1) FRITSCH und HITZIG. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Archiv. f. Anatomie u. Physiologie, pag. 300, 1870.

- HITZIG. Ueber die Resultate der elektrischen Untersuchung der Hirnrinde eines Affen. Berliner klin. Wochenschr, n. 6, 1874. - Idem. Untersuchungen über das Gehirn. Berlin, 1874. - In questo interessante libro, testè pubblicato, trovansi riprodotte tutte le antecedenti pubblicazioni dell'autore sull'argomento.

Hitzig ritiene fuori di dubbio che circa la metà della sostanza nervosa componente gli emisferi cerebrali si trovi in relazione immediata coi movimenti muscolari. I singoli centri motori della corteccia cerebrale del cane, da lui e da Fritsch ben determinati, sono i seguenti: 1.° Nella parte laterale della circonvoluzione prefrontale, là ove incomincia il suo rapido declivio, il centro pei muscoli della nuca; 2.° nel limite esterno della circonvoluzione post-frontale, il centro per gli estensori e gli adduttori degli arti toracici; alquanto più all'indietro, verso la sutura coronaria, il centro presiedente ai movimenti di rotazione e di flessione degli arti medesimi; 3.° nella stessa circonvoluzione post-frontale, ma più verso la linea mediana ed un po' all'indietro, il centro motore per gli arti posteriori; 4.° nella porzione mediana della circonvoluzione soprasilvica, per l'estensione di circa mezzo centimetro, il centro d'innervazione pel facciale.

Affinchè le qui accennate osservazioni potessero, con sicuro fondamento, avere un'applicazione alla fisiologia ed alla patologia del cervello umano, Hitzig sottopose all'eccitazione elettrica anche il cervello della scimia, il quale, com'è dimostrato, presenta grandissima somiglianza con quello dell'uomo. Da queste esperienze sarebbe risultato, che tutti i sopraindicati centri motori nella scimia si trovano nella circonvoluzione che sta all'innanzi del solco di Rolando, cioè nella circonvoluzione centrale anteriore, e precisamente colla seguente disposizione. - In vicinanza immediata della linea mediana, alla distanza di soli 3 millim. dalla medesima, il centro per le estremità posteriori; 3 millim. più all'esterno ancora il centro per le estremità anteriori; quasi 7 millim. più all'esterno il centro pei nervi della faccia, e finalmente in vicinanza della fossa del Silvio, a 6 millim. dal suo margine, in direzione della linea mediana, ed a 12 millim. di lontananza dal precedente centro, il centro d'innervazione pei movimenti della bocca, della lingua, della mascella. - Ammessa l'analogia tra il cervello della scimia e quello dell'uomo, devesi pure ammettere che anche in questo debbansi ritenere motorie le circonvoluzioni centrali anteriori. - Che ciò sia di fatto sarebbe dimostrato dalle osservazioni clinico-anatomo-patologiche recentemente ad illustrazione dell'argomento pubblicate dallo stesso Hitzig (\*), da Wernher (\*\*), da Bernhardt (\*\*\*),

(\*) HITZIG. Ueber einem interessanten Abscess der Hirnrinde. - Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vol. 3, fasc. 2.

(\*\*) WERNHER. Verletzung des Lobus frontalis des linken Grosshirnhälfte, ein Beitrag zur Localisation der Gehirnfunktionen. Virchow's Arch., vol. 46.

(\*\*\*) BERNHARDT. Klinische Beiträge zur Lehre von den oberflächlichen Affectionen des Hirns beim Menschen. Arch. f. Psychiatrie IV, n. 3, 1874.

thnagel <sup>(1)</sup>, da David Ferrier <sup>(2)</sup>, non escluse quelle dello Schiff <sup>(3)</sup>, modificando radicalmente le opinioni intorno al modo di funzionare della so-

da Löffler (\*) e da Simon (\*\*). Infatti, dando uno sguardo a queste osservazioni, non si può a meno di rilevare che le lesioni della parte alta dei lobi parietali sono in generale accompagnate da disordini motori delle estremità, mentre le lesioni della base del lobo parietale determinano disordini di motilità nei muscoli della bocca e della lingua.

<sup>(1)</sup> H. NOTHNAGEL. Experimentelle Untersuchungen über die Functionen des Gehirns. Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. und Phys. 1 Abt., val. 57, 1873, pag. 184; 2 Abt., vol. 58, pag. 420. - Idem. Krampfhaftige Bewegungen bei Verletzung der Hirnrinde. Centralblatt f. d. med. Vissensch. pag. 548, 1873. - Idem. Extirpation beider Nuclei lenticulares. Centralblatt 1873, p. 882.

L'importanza delle ricerche di Nothnagel è tanto maggiore, inquantochè egli pervenne a risultati eguali a quelli di Fritsch e Hitzig, battendo una via affatto diversa. - Il metodo di Nothnagel consiste nel praticare delle iniezioni di una soluzione d'acido cromico nelle parti superficiali del cervello, con che produconsi delle circoscritte disorganizzazioni del tessuto nervoso. Mediante questo metodo egli avrebbe trovato: 1.° Un centro per la sensibilità muscolare (ad alterazioni della stessa, almeno, l'autore riferisce taluni sconcerti da lui osservati) in un luogo situato nella parte anteriore degli emisferi, ad una distanza dalla punta di 12 millim. nei piccoli animali, di 14 in quelli di media grandezza, e di 16 nei grandi; ed alla distanza di 2 millim. dal solco mediano; 2.° un vero centro di innervazione motoria in un punto situato più all'innanzi ed a lato del centro antecedente; 3.° Nothnagel osservò poi che le lesioni nei diversi punti della sostanza midollare degli emisferi, e soprattutto degli strati, che circondano il corno d'Ammon, producono paralisi di questo o quel determinato gruppo di muscoli, a seconda del punto leso; 4.° ledendo un circoscritto punto situato in vicinanza dell'estremità posteriore degli emisferi, Nothnagel vide che gli animali vengono presi da movimenti crampi di straordinaria veemenza, che si manifestano con salti e sbalzi perfino dell'altezza di  $\frac{1}{2}$  ad 1 metro; 5.° finalmente coll'esportazione dei nuclei lenticolari lo stesso autore ottenne che gli animali passassero in uno stato identico a quello, ben conosciuto, che si verifica negli animali privati di ambedue gli emisferi.

<sup>(2)</sup> D. FERRIER. Experimental researches in cerebral physiology and pathology. The West Riding Lunatic Asylum Med. Reports, 1873. III, 30-96. - Idem. The localisation of functions in the brain. Paper read the Royal Soc. London, 1874.

Dalle esperienze di Ferrier non solo risulterebbe ampiamente confermata l'esistenza dei centri motori corticali designati da Fritsch e Hitzig, ma altresì verrebbero dimostrati altri numerosi centri, esistenti tanto nei lobi frontali e parietali, quanto negli occipitali. Però, siccome le esperienze dell'autore inglese evidentemente non sono condotte con tutto il desiderabile rigore, noi esitiamo ad accettarne le conclusioni.

<sup>(3)</sup> M. SCHIFF. Lezioni di fisiologia sperimentale compilate dal prof. P. Marchi.

(\*) LOFFLER. Generalbericht über den Gesundheitsdienst im Feldzug gegen Dänemark, 1864. Berlin 1867.

(\*\*) SIMON. Zur Pathologie der Grosshirnrinde; Berl. klin. Wochenschr, n.4 e 5, 1873.

stanza grigia delle circonvoluzioni cerebrali, aprirono nuove vedute anche circa la patologia delle stesse parti.

Il fatto capitale risultante dalle esperienze ora citate consisterebbe nell'aver dimostrato che la coordinazione dei movimenti non è funzione di un organo speciale o di una circoscritta regione del cervello, ma è funzione quasi generale della sostanza grigia, in guisa che per ogni muscolo o gruppo di muscoli, destinato ad un dato ordine di movimenti, esista un particolare centro direttivo nella corteccia delle circonvoluzioni, massime frontali e parietali. Ciò ammesso, avrebbesi, a mio avviso, la chiave per ispiegare in modo soddisfacente la patogenesi della corea; e la notata varietà di sede, di natura e di estensione delle alterazioni, anzi che implicare contraddizione, servirebbe a spiegare con leggi fisiologiche la varia estensione della corea stessa. Infatti, come esistono molteplici centri di coordinazione o di direzione dei muscoli, così si potrà supporre che, in rapporto alla topografia di tali centri, le alterazioni capaci d'indurre disordini motori abbiano sede diversa, siano circoscritte o diffuse a seconda che ai disordini motori prende parte questa o quella serie di muscoli, e che la corea è parziale o generale. - Esistendo poi nel cervello alcuni centri, ad es. i corpi striati, dai quali la generalità, o quasi, dei muscoli viene innervata, si ponno eziandio ammettere casi di corea generale prodotta da particolari alterazioni di questi soli centri. In armonia a queste premesse, noi vediamo che di fatto ora la gran maggioranza dei casi di corea può esser spiegata in base ad una sola legge fisiologica.

Il fatto che i centri direttivi pei muscoli della bocca, della lingua, del collo, del tronco e delle estremità hanno sede nella sostanza grigia delle circonvoluzioni, fa tosto pensare che la causa prossima più frequente dei disordini motori della corea consista in alterazioni delle circonvoluzioni medesime. I risultati dell'osservazione parrebbero appoggiare tale congettura, dappoichè, come vedemmo, le alterazioni riscontrate nella maggioranza dei casi furono residui di antiche o recenti infiammazioni nelle

2a ediz. Firenze, 1873. § 6. Appendici, p. 523. - Lo Schiff, per altro, si dichiara d'accordo coi fatti esposti da Fritsch e Hitzig, ma non già colle loro conclusioni, a queste, anzi, muove una serie di obiezioni, le quali però parmi siano da Hitzig vittoriosamente combattute nelle ulteriori di lui pubblicazioni.

meningi, alle quali, stante l'intimità dei rapporti istologici, indubbiamente devono di regola altresì accompagnarsi alterazioni della corteccia.

Se vi sono organi nei quali, per le concordi risultanze delle ricerche anatomiche e fisiologiche, si potrebbe supporre l'esistenza d'un centro di fisiologica coordinazione di quasi tutti i movimenti del corpo, e, per conseguenza, date talune alterazioni, altresì dei disordini coreici, questi sarebbero i corpi striati. Essi anatomicamente altro non sono che il principio di ciascun emisfero cerebrale, le parti cioè del cervello da cui le fibre, passato il talamo ottico, s'irradiano per formare gli emisferi, o viceversa sono i centri di convergenza della massima parte dei fasci nervosi derivanti dalla sostanza grigia delle circonvoluzioni. Coerentemente a questi dati anatomici, le esperienze fisiologiche dimostrano, che, ledendo gravemente o stimolando uno di questi corpi, viene o paralizzata od eccitata la massima parte dei muscoli del lato opposto (esperienze di Schiff, di Ferrier, di Nothnagel ed anche di Fournier). - Nella letteratura medica non mancano invero alcuni fatti di alterazioni dei corpi striati, che possono figurare quali cause della corea, però tali fatti sono molto meno numerosi di quello che le premesse anatomiche e fisiologiche farebbero supporre. In proposito ci è dato segnalare soltanto l'osservazione di Aitken, riferita da Todd <sup>(1)</sup>, il quale in un caso di corea generale avrebbe trovata considerevole diminuzione del peso specifico di ambedue i corpi striati, e specialmente del sinistro; e l'altra di Foot <sup>(2)</sup> di corea unilaterale con rammollimento del corpo striato del lato opposto a quello affetto.

Quanto ai talami ottici la letteratura non riferisce alcun caso di corea attribuibile a qualche loro alterazione, il che sarebbe in armonia colle osservazioni dei recenti sperimentatori. Infatti tanto allo Schiff quanto a Ferrier sarebbe risultato che l'eccitazione elettrica di essi talami non dà luogo a fenomeni motori. E Nothnagel osservò succedere disordini motori soltanto col ledere le parti profonde, il che sarebbe facile a spiegarsi; essendo dimostrato che i fasci motori provenienti dai corpi striati passano

<sup>(1)</sup> TODD. Lectures on chorea. Lancet, April 1843. - V. HASSE. Trattato delle malattie del sistema nervoso, tradotto, pag. 191.

<sup>(2)</sup> A. W. Foot. Unilateral chorea, disease of the corpus striatum and optic thalamus on the side opposite to affected. The Dublin journal of medical science. Octobre 1873.

attraverso ed al disotto dei talami medesimi. Questa circostanza spiega probabilmente le contraddizioni esistenti tra i diversi fisiologi intorno alle funzioni di essi organi, che taluni ritengono esclusivamente sensorie, altri sensorie e motorie.

Le eminenze quadrigemelle, oltre l'influenza che esercitano sulla visione e sui movimenti dell'iride e del bulbo oculare (Schiff, ecc.), sono ben anche centri d'innervazione, se sono attendibili le esperienze di Ferrier, pei muscoli estensori della testa, del tronco e delle membra. Si sa d'altronde che al disotto ed ai lati di esse decorrono e s'intrecciano dei fasci provenienti dai vari centri corticali del cervello, fasci che passano poi a formare il midollo spinale. Si comprende pertanto come le loro alterazioni possano dar luogo a disordini motori generali, e fors'anche alla corea (casi di Serres).

Difficili a spiegarsi, col solo appoggio delle recenti esperienze, ci sembrano i casi che figurerebbero come dipendenti da alterazione del cervelletto (Schule) e de' suoi peduncoli. E invero le esperienze di Ferrier ci additano il cervelletto soltanto qual centro di coordinazione pei globi oculari, ed i singoli suoi lobi come deputati a regolare gli assi ottici. È vero bensì che in tale funzione regolatrice degli assi ottici si può ritenere implicata un'influenza sul mantenimento dell'equilibrio del corpo, e quindi sui movimenti in generale; e puossi ancora pensare ad un' altra azione analoga a quella sull'equilibrio, esercitata dalle fibre acustiche originarie dal cervelletto. Ma evidentemente tutto questo non basta ancora per ispiegare la dipendenza della corea da alterazioni puramente cerebellari, perciò volendosi ad ogni modo ammettere la possibilità che una tale dipendenza in qualche caso possa esistere, è d'uopo supporre altre ragioni.

Egli è forse movendo dai dati anatomici che in proposito si potrà arrivare a qualche conclusione. La nozione anatomica che le fibre derivanti dalla corteccia cerebellare, passando pei processi restiformi, vanno a formare il cordone cuneiforme di Goll (Meynert) <sup>(1)</sup>, richiama tosto alla mente le risultanze degli esperimenti di Wagner, di Flourens, di Lussana

(1) TH. MEYNERT. Skizze der menschlichen Grosshirnstammes nach seiner Aussenform und seinen inneren Bau. Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vol. IV, p. 387, 1873.

e Lemoigne, di Goltz, di Budge, ecc., e la serie di osservazioni patologiche concordi nel dimostrare che le gravi lesioni di quest'organo producono disordini motori particolari analoghi a quelli che si manifestano nell'atassia locomotrice, cioè in quella forma nosologica che riconosce per causa la sclerosi de' cordoni cuneiformi di Goll (Pierret e Charcot) <sup>(1)</sup>.

Ora, la conoscenza dei particolari rapporti anatomici esistenti tra il cervelletto ed i cordoni di Goll, e l'analogia delle manifestazioni che si notano nelle lesioni ed affezioni degli stessi due organi, fa naturalmente supporre che l'influenza, ormai quasi concordemente ammessa, sebbene in diversi sensi, esercitata dal primo sui movimenti, sia analoga a quella esercitata dagli stessi cordoni cuneiformi. Non tratterebbesi propriamente dell'azione coordinatrice nel senso voluto dagli sperimentatori dianzi citati, funzione, questa, che ora devesi ritenere esercitata dai molteplici centri di sostanza grigia; ma ad ogni modo un'azione in senso più o meno analogo non gli può esser negata. In considerazione dei suaccennati rapporti anatomici appare verosimile che al cervelletto incomba un'azione regolatrice de' movimenti, in quanto esso è un centro delle impressioni di senso. Alla corteccia cerebellare arriverebbero, per la via delle radici posteriori (cordoni di Goll) e del *processus cerebelli ad medullam oblongatam* (peduncolo cerebellare inferiore) le sensazioni (che potrebbero essere le semplici sensazioni tattili di tensione o pressione della cute), che vengono successivamente sviluppate dai movimenti. Il cervelletto reagirebbe a queste sensazioni con opportune accomodazioni dei movimenti medesimi, e l'impulso regolatore verrebbe trasmesso al midollo spinale per la via del *processus cerebelli ad pontem* (peduncolo cerebellare medio). - In proposito non devesi dimenticare che una parte dei fasci nervosi provenienti dal cervelletto e formanti il peduncolo cerebellare medio, vanno ad unirsi ai peduncoli cerebrali, e che i fasci del peduncolo cerebellare superiore, andando a far parte della corona radiata, stabiliscono una connessione diretta tra il cervello ed il cervelletto, connessione che probabilmente in qualche modo influisce sulla coordinazione dei movimenti <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> PIERRET. Considerations anatomiques et pathologiques sur le faisceau posterieur de la moelle épinière. Arch. de la Physiol. norm. et path., 1873.

<sup>(2)</sup> L'opinione da molti fisiologi ora abbracciata, che il cervelletto sia l'organo per mezzo del quale l'individuo può orientarsi ed equilibrarsi nello spazio, starebbe in ar-

Ammissa pel cervelletto questa qualsiasi azione direttiva sui movimenti, viene di conseguenza che non si può negare la possibilità, sebbene la spiegazione resti ad ogni modo oscura, che in qualche caso la corea riconosca per causa un'alterazione del medesimo organo.

Relativamente al midollo spinale, le esperienze di Pflüger, di Auerbach e di Goltz <sup>(1)</sup> intorno alla sua attività autonoma, - esperienze che dimostrano come indipendentemente dal cervello si possano eseguire contrazioni muscolari combinate ed armonizzate in debita serie per uno scopo speciale, ed in modo così perfetto da far credere ad alcuni fisiologi che il midollo possa non soltanto fungere quale coordinatore, ma posseda altresì una specie di sensorio - parimenti non permettono di negare in modo assoluto la possibilità (sostenuta da Romberg, Stiebel, Jaccoud, ecc.) che le forme coreiche in alcuni casi abbiano origine anche da alterazioni di esso midollo.

Crediamo ora superfluo dilungarci in disquisizioni intorno al modo d'effettuarsi o intorno al meccanismo dei disordini motori della corea, chè evidentemente si potrebbero soltanto esporre delle ipotesi più o meno verosimili. Infatti, che i disordini in discorso provengano da scariche successive di eccitazione centrifuga per un permanente stato di irritazione dei centri corticali (Jackson), o da trasmissione dell'eccitamento dall'una all'altra fibra nervosa per difetto di isolazione (Ritter), oppure da mancanza di sincronismo e di proporzione d'azione delle singole cellule o dei

monia coi dati anatomici da me accennati. Nel cervelletto trovansi, infatti, riunite fibre nervose per la vista, per l'udito ed altresì per la sensibilità tattile, le quali fibre indubbiamente hanno tutte una parte nell'esercizio dell'accennata funzione. Parlano con tutta evidenza in questo senso le recenti esperienze di Hitzig (*Untersuchungen über das Gehirn*, pag. 261), e per vero nell'istesso senso si potrebbero interpretare anche quelle di Schiff, Lussana, Renzi, Flourens, ecc.

(1) È ben nota la seguente esperienza di Pflüger: ad una rana decapitata si tocchi un punto qualunque della cute con un acido; l'animale subito cerca allontanare l'agente doloroso con una zampa, e questi movimenti di difesa sono assai regolari, ed hanno tutta l'impronta dei semplici movimenti riflessi. Ma sono possibili anche dei cambiamenti: se, per esempio, si taglia l'arto che di solito viene adoperato per la pulitura, l'animale, dopo inutili tentativi col moncone, si rimane da quelle prove, sembra inquieto e come (al dire di Pflüger) se cercasse altro spediente; alla fine per ottenere lo scopo adopera un altro arto.

singoli gruppi cellulari, ovvero finalmente da un aumento dell'azione riflessa dei centri di sostanza grigia, sono quesiti ai quali la fisiologia patologica per ora non può dare alcuna positiva risposta. - Forse ciascuna di queste ipotesi potrà avere in alcuni casi la sua applicazione. Nei casi derivanti da processi infiammatori delle meningi, con partecipazione della corteccia, ovvero da semplici iperemie, o da incipienti neoplasmi, si comprende la possibilità d'un aumento di tensione nervosa dei centri e delle scariche di eccitazione, come vorrebbe Jackson, o meglio di un'esagerata attività riflessa, in modo che una serie di movimenti associati venga a complicare e disturbare i movimenti intenzionati. Si potrebbe del pari comprendere, come, essendo ineguale la diffusione dell'iperemia e la partecipazione della corteccia al processo infiammatorio, debba conseguentemente variare l'intensità d'azione dei diversi gruppi cellulari, od anche mancare il sincronismo necessario perchè i numerosi muscoli deputati all'esecuzione di un movimento qualsiasi cooperino allo scopo in opportuna misura. - Il corrispondente anatomico di questi casi sarebbe semplicemente la tumefazione degli elementi, che suole caratterizzare il primo stadio del processo infiammatorio. - Mancanza di sincronismo e sproporzione di attività dei diversi gruppi cellulari potrebbero ben anche aver ragione di essere, quando si hanno già postumi dell'infiammazione, quali sarebbero l'iperplasia del tessuto connettivo interstiziale, il raggrinzamento, la degenerazione adiposa, l'adiposo-pigmentaria e calcarea delle cellule gangliari. Così pure si comprende come i detti effetti possano verificarsi qualora fossero parzialmente alterati od interrotti i rapporti che esse cellule hanno tra loro e colle fibre nervose, in conseguenza di atrofia del prolungamento destinato a mantenere tali rapporti.

Infine un difetto di isolamento delle fibre nervose, decorrenti stipate l'una presso l'altra, potrebb'esser accampato nei casi nei quali un processo infiammatorio o di rammollimento interessa gli strati midollari. La base anatomica di siffatto disordine funzionale parrebbe debba consistere nella scomparsa, più o meno estesa, della guaina midollare, avvegnachè tale scomparsa soglia essere una delle prime manifestazioni del processo infiammatorio interessante le fibre nervose. Se non che il fatto che la diminuzione o scomparsa della guaina midollare valga ad ingenerare la trasmissione dell'eccitamento dall'una all'altra fibra, per ora non può dirsi appoggiato dalla fisiologia.

Riassumerò quanto ho sin qui esposto facendo insieme un rapido richiamo dell'architettura del sistema nervoso centrale secondo il concetto di Meynert (<sup>1</sup>).

Qual base del sistema nervoso puossi considerare l'estesa superficie rappresentata dalla corteccia del cervello e del cervelletto. In questa superficie ha origine o terminazione un doppio sistema di fibre nervose, cioè fibre a conducibilità centrifuga (motorie), e fibre a conducibilità centripeta (sensifere); esse, riunite in fasci, convergono verso i gangli della base del cervello, cui attraversano dopo essersi probabilmente messe in comunicazione colle cellule nervose, che fanno parte dei gangli stessi, e subito dopo si riuniscono per formare due grossi distinti cordoni (peduncoli cerebrali), i quali, poi, alla lor volta, si congiungono e si fondono, costituendo i cordoni midollari del midollo allungato e spinale, da dove stabilitasi, per quanto pare, una connessione anche colle cellule gangliari di queste regioni, ed aggiuntosi nuovo contingente di fibre somministrate dalle stesse cellule gangliari, ha luogo il generale irradiazione delle fibre per la formazione del sistema nervoso periferico.

Se pertanto si dovesse argomentare da questi semplici dati anatomici, saremo indotti ad ammettere che i disordini motori della corea possono derivare da alterazioni di tutti i diversi centri di origine e di convergenza delle fibre nervose motrici, quali sarebbero la corteccia delle circonvoluzioni, i gangli della base, la sostanza grigia del midollo spinale, e fors'anco da alterazioni risiedenti lungo il decorso delle fibre stesse, almeno là dove trovansi riunite in grossi fasci. A convalidare questa conclusione contribuiscono: 1.<sup>o</sup> la fisiologia, coll'aver dimostrata la diretta eccitabilità dei diversi centri di sostanza grigia, e l'esistenza di particolari centri direttivi per i diversi gruppi muscolari; 2.<sup>o</sup> i dati clinici, risultando da essi che nella corea v'ha quasi costantemente alterazione delle

(<sup>1</sup>) TH. MEYNERT. Studien über die Bedeutung des zweifachen Rückenmarksursprunges. Sitzungsber. der k. k. Acad. d. Wissensch. in Wien F. o di Ottobre 1869. - Beitrage zur Theorie der maniacal. Bewegungerscheinungen. Arch. f. Psychiatrie 1870. - Vom Gehirne d. Saugethiere nello Stricker's Handb. d. Lehre v. d. Geweben 1872. - Skizze der menschlichen Grosshirnstammes. Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Vol. IV, 1873.

funzioni cerebrali, anche dalla sfera psichica e sensoria; 3.° da ultimo le ricerche anatomo-patologiche. Nè il fatto della diversa sede delle alterazioni anatomo-patologiche riscontrate nei vari casi di corea, nè la loro più frequente esistenza nelle meningi e corteccia, può ora, come pel passato, ritenersi contraddittorio, dappoichè sarebbe pel contrario in piena armonia colle risultanze fisiologiche già riferite.

Ad onta di ciò i casi, per quanto limitati, in riguardo ai quali si fece esplicita menzione di reperti negativi, tengono ancor viva un'ombra di dubbio, dubbio che sussiste ad onta che gli stessi reperti negativi, non paiano rigorosamente attendibili. Pertanto la questione può dirsi tuttora aperta, e la sua soluzione è ora del tutto riservata all'osservazione microscopica, alla quale spetta il compito di far tesoro dei nuovi casi che avessero a presentarsi, valendosi per lo scoprimento delle fine modificazioni di struttura delle armi perfezionate forniteci dalla moderna tecnica microscopica.

Egli è appunto quale contributo agli studi di fina anatomia patologica, che io riferisco la seguente osservazione. L'importanza di essa parmi emerga, e dalla rarità del caso, e dalla forma spiccatamente tipica della corea, dalla lunga durata della malattia (10 anni), di modo che le alterazioni ebbero campo di accentuarsi, e dalla natura e distribuzione delle alterazioni, ed ancora dall'aver io potuto mettere a profitto, pel rilievo delle alterazioni esistenti nella fina trama nervosa, una particolare reazione chimica da me stesso trovata studiando i tessuti nervosi normali.

*OSSERVAZIONE. - Abuso di alcoolici e di venere nella giovinezza. A 32 anni comparsa della corea, dapprima ad eccessi alternati con periodi di eccitazione maniaca, di poi continua ed accompagnata da progrediente indebolimento della memoria, perdita dell' affettività e della sensibilità sessuale, idee di persecuzione. Morte a 42 anni per polmonite. - Reperto: grossa pseudo-membrana stesa sull'emisfero destro; generale rilevante ingrossamento della pia; mediocre atrofia delle circonvoluzioni frontali e temporali; sclerosi, degenerazione adiposo-pigmentaria, atrofia ecc. delle cellule gangliari delle stesse circonvoluzioni; degenerazione calcarea diffusa delle cellule nervose dei corpi striati e delle grosse cellule di Purkinje del cervelletto; sclerosi secondaria discendente dei cordoni posteriori e laterali del midollo spinale.*

Pirovano Antonio di Oreno, villaggio su quel di Milano, figlio di madre isterica e di padre sano e robusto, sorti da natura costituzione sana, ingegno sveglio, carattere irrequieto. Appartenendo a famiglia benestante, venne avviato agli studi, dai quali

discretamente avvantaggiò ad onta della poca applicazione, ed ottenne laurea di belle lettere. Applicatosi all'istruzione, non andò guari che la tendenza alla vita disordinata, di cui già nella prima giovinezza aveva dato segno, cominciò a prendere il sopravvento, e dapprima con qualche riserbo, di poi senza alcun ritegno esso si abbandonò a sfrenati abusi di venere e di bacco. Intorno alle prime manifestazioni morbose, come anche intorno al preciso modo d'esordire della corea, non fu possibile raccogliere esatte informazioni. Si poté soltanto sapere che la corea incominciò verso il 32° anno accompagnata al suo esordire da uno strato di eccitazione maniaca: che nei primi 2 o 3 anni avevansi periodi di completa remissione tanto dei fenomeni motori quanto degli psichici, e che 2 o 3 volte durante le esacerbazioni si dovette per la opportuna cura inviare il paziente all'ospedale Fate-Bene-Fratelli di Milano. - Per ottenere notizie alquanto precise dobbiamo arrivare fino al 1870, cioè 6 o 7 anni dopo l'incominciamento della malattia. A quest'epoca il Pirovano dovette essere ricoverato nel privato manicomio Dufour in Milano. Ivi si rilevava che i movimenti coreici non avevano tregua, e che esisteva indebolimento della mente, incapacità a tenere un discorso regolare, benchè il paziente desse alle interrogazioni risposte assennate, e difficoltà ad articolare le parole. Dopo alcuni mesi di cura col bromuro di potassio ottenutosi un leggero miglioramento, il paziente volle essere rinvio a casa, ove poté soggiornare per circa due anni, continuando nelle alternative di leggier miglioramento e di recrudescenza, non mai però di completa cessazione della malattia; ed anzi si può argomentare si verificasse un graduale peggioramento, giacchè verso la fine del 1872 il Pirovano venne condotto al manicomio *Senavretta*, accompagnato da un rapporto medico, nel quale è detto che da circa 3 mesi il coreico Pirovano era in preda a delirio furioso con grida incessanti, insonnio, urla, minacce a parenti ecc. Del resto alla *Senavretta* rilevavasi: denutrizione estrema, color terreo della cute, contrazioni muscolari generali, e specialmente delle braccia che avevano tregua soltanto durante il sonno, querimonie continue, improvvisi accessi di furore. Riescita inutile la cura del bromuro, dell'oppio, della belladonna, delle doccie ecc., i parenti il 15 Gennaio 1873 lo fecero trasportare a questo nostro ospizio degli Incurabili in Abbiategrasso.

Ecco il rilievo dei sintomi, che durante i 9 mesi di soggiorno in questo stabilimento venne fatto dall'egregio collega dotto Tragella, al cui comparto il Pirovano era aggregato: nessun gruppo di muscoli volontari è risparmiato dalla malattia; alla faccia si nota un incessante corrugarsi ed appianarsi della fronte e delle sopraciglia, un'ammiccare delle palpebre, un rotare dei bulbi oculari, uno stiramento in ogni senso delle labbra e di tutto il contorno della bocca. Il tronco ed il collo senza posa si piegano ora all'innanzi, ora all' indietro, ora dai lati in tutte le guise possibili. Più di tutto ancora sono in movimento i muscoli delle estremità superiori, le quali vengono gettate di qua e di là, ora a sbalzi ed ora con innumerevoli contorcimenti, continuando ad alternarsi nelle articolazioni del cubito, della mano e delle dita la flessione e l'estensione, la pronazione e la supinazione, l'abduzione ecc. Le estremità inferiori sono alquanto meno interessate, ma pure anch' esse si trovano nell'impossibilità di eseguire con regola i movimenti intenzionali, ed è specialmente nel camminare che in esse si appalesa la mancanza d'armonia e di proporzione nelle contrazioni dei singoli muscoli, sicchè l'individuo incede dondolando, scalpitando ora su un fianco ora sull'altro, e ad ogni tratto s'arresta, quasi voglia raccogliere forza direttrice, poi di nuovo s'avvanza e

di solito a passi precipitosi ed a sbalzi, dimodochè sembra debba ad ogni tratto cadere al suolo. Del resto si riproducono nel Pirovano i fenomeni che si osservano di regola nei coreici, cioè l'esacerbarsi dei disordini motori allorchè si crede oggetto di attenzione, e quando s'accinge ad eseguire qualche movimento volontario, nonchè la tranquillità sebbene non assoluta, durante il sonno ecc.

Dal punto di vista delle funzioni cerebrali psichiche i fenomeni più salienti furono perdita della memoria de' nomi degli oggetti e delle persone, mentre era ben conservata la memoria dei fatti; *sospettosità* spinta a tal grado da potersi qualificare per delirio di persecuzione; egli vede nemici in tutti quanti lo avvicinano, sospetta che tutti si occupino di lui e congiurino per fargli male, reclama ad ogni tratto pei mali trattamenti di cui asserisce di essere oggetto, sopra tutto entra in furore se vede qualcuno a parlar sottovoce. Talora, senza causa di sorta o per pretesi maltrattamenti, scoppia in veri accessi di furore, durante i quali minaccia e tenta offendere chi l'avvicina. Altri fatti meritevoli di nota furono: alternative di voracità enorme e di rifiuto ostinato del cibo, perdita completa della *sensibilità* sessuale (ciò che nei momenti di calma venne dichiarato dallo stesso paziente), perdita della *affettività* in generale, non dando giammai la più piccola dimostrazione d'affetto e di speciale simpatia pei parenti o per le persone che l'avvicinavano prodigandogli attenzioni e cure.

Lo stato qui descritto si mantenne per tutto il tempo durante il quale il Pirovano stette in questo ospizio. Verso la metà dell' ottobre 1873 ammalò improvvisamente di polmonite, e ben presto comparvero i sintomi di suppurazione polmonare, sopravvenendo collasso e morte il 19 ottobre, all'età di 42 anni, 9 mesi dall'ingresso nell'ospizio degli Incurabili, 10 anni dalla comparsa della corea.

**AUTOPSIA.** - *Abito esterno.* - Corpo di media statura estremamente emaciato: scheletro ben proporzionato, cute di color terreo, sottile. Alla regione sacrale piccola piaga da decubito del diametro di un centesimo, intorno alla quale la pelle per la circonferenza di vari centimetri è annerita. Tessuto connettivo sottocutaneo quasi completamente privo d'adipe, muscoli di color rosso-cupo e asciutti.

*Capo.* - Cranio di forma regolare, pesante, con numerose infossature, massime in prossimità della fontanella anteriore, prodotte da usura per ingrossamento delle granulazioni del Pacchioni; diploe scarsa, pallida. Dura madre notevolmente ispessita d'aspetto tendineo, tenacemente aderente tanto alla base quanto alla volta, con vasi turgidi. Il seno longitudinale superiore contiene un coagulo molle sanguigno-fibrinoso.

La superficie interna della dura madre aderisce mediante numerosi vasi alla pia. Levata la dura madre, nell'emisfero cerebrale destro scorgesi una pseudo-membrana, evidentemente di antica data, resistente, stipata, dello spessore, verso il mezzo, di 8 mill., la quale dal lobo frontale, cui per intero riveste, formandogli una specie di cappuccio, s'estende fino in prossimità del corpo calloso. Il massimo spessore della pseudo-membrana lo si nota in corrispondenza delle circonvoluzioni fronto-parietali; all'indietro ed all'innanzi essa va mano mano assottigliandosi, e diventa infine una esilissima, molle e trasparente membranella, che presenta scarse aderenze colla dura, mentre invece è piuttosto tenacemente adesa alla pia madre sottostante. Generale rilevante ispessimento della pia madre, e tale ispessimento è più che altrove spiccato in corrispondenza dei lobi frontali e parietali, fin verso la scissura di Silvio e posteriormente, in minor grado, fin sulle circonvoluzioni occipitali; le parti ispessite della pia madre hanno insieme un aspetto

madreperlaceo, e sono assai resistenti, tuttavia si svolgono senza produrre lacerazioni dalle circonvoluzioni. Vasi meningei in genere, e particolarmente le vene, turgidi e tortuosi. Le circonvoluzioni della superficie superiore degli emisferi, le fronto-parietali in particolar modo, e in qualche grado anche quelle della superficie esterna, verso la fossa di Silvio, appaiono divise da ampie anfrattuosità, laonde devonsi ritenere atrofizzate o raggrinzate in ragione della diversa ampiezza delle solcature. (Il massimo dell'atrofia corrisponderebbe alle circonvoluzioni frontali 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup>, ed alle circonvoluzioni prefrontali: verrebbero in seguito le circonvoluzioni temporali trasversali). Sostanza corticale del cervello di colore grigio-rossastro carico, con limiti poco marcati rispetto alla sostanza bianca e con vasi molto spiccati. Sostanza midollare di color bianco-sporco con punteggiature sanguigne abbondanti, infiltrata di siero. Volta a tre pilastri molto rammollita. Ventricoli laterali distesi notevolmente da siero torbido; ependima alquanto ispessito ed irregolare; vasi ad esso sottostanti turgidi. Gli oggetti contenuti nei ventricoli offrono una generale diminuzione della consistenza, causata da imbibizione sierosa. Talami ottici poco pronunciati, a superficie alquanto irregolare; però spaccati, il loro tessuto non offre sensibili alterazioni. Veggonsi invece, già ad un primo sguardo, molto alterati ambedue i corpi striati, e massime il sinistro. In questo notansi in primo luogo varie chiazze, la più grande delle quali, che trovasi verso il mezzo del corpo striato, del diametro di 6-8 mill., e tutte irregolari, distinte dal circostante tessuto d'aspetto normale sia per essere leggermente depresse, sia pel colore più rossigno splendente, sia perchè offrono una consistenza molto minore del normale tessuto di sostanza grigia. Praticata una spaccatura longitudinale di tutto il corpo striato, appare che alle chiazze superficiali corrisponde un'alterazione del tessuto del corpo striato medesimo, estesa parecchi millimetri in profondità, e la modificazione del tessuto consiste nella grande diminuzione di consistenza, di guisa che in seguito al taglio i bordi si abbassano, nel colore rossigno splendente, e in generale nell'aspetto gelatinoso quale s'osserva nel tessuto del glioma o meglio nelle neoformazioni o trasformazioni infiammatorie della sostanza grigia degli organi nervosi centrali. Nella metà superiore della superficie di sezione dello stesso corpo striato le normali alterne strie midollari e grigie o non si scorgono, o appena se ne vede traccia; nella metà profonda le si vedono bensì, ma però molto meno distinte che nello stato normale. L'ependima che riveste il medesimo corpo striato oltre essere, come già venne notato, rammollito ed ispessito, nella sua parte anteriore presenta un'estesa e tenace aderenza di antica data colla corrispondente parete del corno anteriore del ventricolo laterale. Praticata una serie di sezioni longitudinali del cervello, parallelamente al piano mediano, si rileva che una striscia della sostanza midollare della larghezza di quasi un centimetro, che emana dal mezzo della superficie esterna del corpo striato, offre l'aspetto cinereo trasparente caratteristico della degenerazione grigia. Simile striscia la si scorge ben distinta, in mezzo alla sostanza bianca del centro ovale, fino alla distanza di 1 ½ centimetro, poi va rapidamente scomparendo, tanto che a 2 centim. quasi non ne rimane più traccia.

Le alterazioni qui descritte del corpo striato sinistro si rinvennero anche nel destro, solo che in questo erano alquanto meno spiccate, cioè le isolette d'aspetto gelatinoso erano meno estese in larghezza e profondità, e meno pronunciata era la striscia di degenerazione grigia della sostanza midollare del centro ovale.

Proseguendo nell'esame anatomico del cervello si notarono numerose cisti del diametro di un grano di miglio ad un cece nei plessi coroidei, e sviluppo considerevole dei vasi sanguigni di questi organi. Volume della glandola pineale alquanto maggiore del normale; in essa però si notano due piccole cisti e numerose concrezioni calcaree. Ependima del 3° o 4° ventricolo e della fossa romboidale alquanto ingrossato e rugoso, però molle per imbibizione sierosa; vasi di queste parti turgidi e tortuosi; strie acustiche poco distinte.

Riguardo al *cervelletto*, col più attento esame non si riuscì a scoprire che un considerevole turgore dei vasi meningei, ed una generale diminuzione di consistenza da infiltrazione sierosa. Accurate sezioni in vari sensi del nodo del cervello e del midollo allungato nulla fecero rilevare di anormale.

L'esame di vari gangli intercostali e del plesso semilunare diede del pari un risultato negativo, o al più in alcuni si notò una pigmentazione delle cellule gangliari un po' più ricca che normalmente.

*Midollo spinale.* - La dura madre abbenchè sia alquanto ispessita in tutta la sua lunghezza, e presenti qua e là alcune aderenze colla pia, pure appare uniforme e liscia. La pia madre è parimenti alquanto ispessita, i suoi vasi arteriosi e venosi turgidi di sangue e tortuosi; essa aderisce molto più che nello stato normale alla sostanza del midollo spinale. Quest' ultima, in causa probabilmente dell'infiltrazione sierosa, offre in generale un notevole rammollimento; sulle sezioni trasversali, praticate a brevi tratti di distanza, riesce poco distinta demarcazione fra la sostanza grigia e la bianca; questa col suo colore bianco-grigio splendente dà a divedere esservi un leggier aumento del connettivo interstiziale. Il colore grigiastro in alcuni punti è così spiccato, da far supporre che ivi il connettivo interstiziale abbia acquistata una prevalenza sulle fibre nervose. La porzione, che presenta più spiccata la colorazione grigia, trovasi nel midollo cervicale, ed ivi è con sufficiente precisione limitata alla parte interna dei cordoni posteriori, vale a dire ai cordoni cuneiformi di Goll; dalle porzioni superiori del midollo cervicale discendendo verso le inferiori, si rileva che la colorazione grigia dei cordoni di Goll, riesce manifesta, però meno delimitata dall'antecedente, anzi ora è più pronunciata verso l'innanzi (cordoni antero-laterali), ora verso l'indietro (cordoni postero laterali). Anco in questa località l'alterazione va decrescendo dall'alto al basso, epperò mentre nella parte superiore del midollo cervicale la bordatura grigiastria si rileva con tutta evidenza, nel suo 3° inferiore invece ogni differenza dallo stato normale è quasi scomparsa.

*Polmoni* aderenti ambedue alle coste per fimbrie di tessuto cellulare tenaci, di antica data. Lobo inferiore del polmone sinistro disteso, duro, fragile, affatto privo d'aria; superficie esterna di color rosso-cupo. Superficie di sezione ove di colore rosso cupo (epatizzazione rossa), ove di color grigiastro (epatizzazione grigia). Parenchima del lobo superiore del polmone sinistro e di tutto il polmone destro intensamente iperemico, però dappertutto soffice, crepitante, aereato. In tutti gli altri visceri del petto ed in quelli dell'addome nessuna alterazione degna di particolare menzione.

*Esame microscopico del cervello, cervelletto e midollo spinale.* - Un tal esame venne eseguito tanto mediante dilacerazioni a fresco e dopo lieve indurimento col bicromato di potassa, quanto mediante sezioni ottenute da pezzi completamente induriti col bicromato e coll'alcool. S'aggiunse poi lo studio col mio metodo della colorazione

nera, metodo che consiste nel produrre una particolare delicatissima reazione chimica sui vari elementi costitutivi dei tessuti nervosi, coll'immersione prolungata dei pezzi, già induriti col bicromato, in una soluzione di nitrato d'argento (1 %)

*Circonvoluzioni cerebrali.* - Le alterazioni che appresso io verrò esponendo, riguardano le circonvoluzioni che presentavansi in massimo grado alterate, vale a dire le circonvoluzioni fronto-parietali superiori. Quanto alle altre circonvoluzioni, basterà il notare che le parietali posteriori apparvero notevolmente attaccate dalle stesse alterazioni, ma però in grado molto minore delle frontali. Alquanto meno alterate si rinvennero le temporali e quelle prospicienti la fossa del Silvio; seguivano le circonvoluzioni dell'*insula*, e da ultimo le occipitali, le quali apparvero pressochè intatte.

Ecco quanto trovo registrato nel mio protocollo relativamente alle circonvoluzioni fronto-parietali: *Vasi* in genere, e particolarmente i capillari, zeppi di globuli sanguigni; pareti loro ispessite, con corrispondente aumento e maggior spiccatezza dei nuclei; avventi zie linfatiche sensibilmente ispessite, con numerosi elementi cellulari appiattiti, molti dei quali carichi di pigmento giallo o di granulazioni adipose, applicati all'interna loro superficie; spazi linfatici perivascolari in generale molto ampi, sparsi di gozzi e stringimenti, e contenenti numerosi corpuscoli linfatici, di cui buon numero carico di granuli di pigmento o di adipe. Dalle pareti dei canali perivascolari (guaina anista) veggonsi partire numerose e robuste fibre connettive, come s'osserva nei casi di sclerosi cerebrale.

Per ciò che riguarda *lo stroma connettivo* interstiziale della corteccia, spicca innanzi tutto la robustezza degli elementi cellulari a molteplici prolungamenti, tanto che essi possono ottenere isolati in quantità molto maggiore che nei cervelli normali. Insieme però evidentemente esiste anche un aumento numerico degli stessi elementi, e di più in essi notasi ingrossamento e maggior spiccatezza dei contorni del rispettivo nucleo; alcune presentano doppio nucleo. L'aumento numerico e la maggior robustezza degli elementi connettivi appare nel modo più evidente dopo un' immersione di 4-6 giorni in un'attenuata soluzione di bicromato di potassa. Lo strato connettivo superficiale, soprattutto, è così pronunciato, da potersi ottenere nel campo microscopico lunghe serie continue delle robuste, pigmentate, appiattite cellule da me descritte, cogli innumerevoli loro prolungamenti in parte molli e flessuosi, in parte rigidi e splendenti. - Le *cellule gangliari* si presentarono in svariati modi alterate, prevalendo nei diversi punti ora l'una alterazione ora l'altra. Innanzi tutto l'attenzione viene fermata sulla difficoltà estrema con cui, non soltanto a fresco, ma altresì dopo 2-6 giorni di immersione nelle tenui soluzioni di bicromato, ci riesce di ottenere isolate qualcuna di tali cellule: s'ottengono invece dei corpi o affatto informi (riconoscibili per residui di cellule gangliari per la forma del nucleo, pel particolare aspetto granuloso della sostanza che circonda il nucleo medesimo, o per qualche accenno alla forma fusata o piramidale propria delle cellule nervose della corteccia), oppure ritraenti, quanto alla forma, il normale tipo delle cellule gangliari, ma raggrinzati, carichi di granuli di pigmento o di granuli adiposi, con scarsi ed assottigliati prolungamenti. In alcuni punti si notò prevalenza delle cellule aventi i caratteri che sogliono riferire alla così detta sclerosi delle cellule gangliari, cioè aspetto omogeneo quasi cereo, nucleo poco appariscente, contorni spiccati, sottigliezza dei prolungamenti, grande fragilità, e finalmente difficilissima colorazione col carmino. In talune località prevalevano le cellule apparentemente affatto inalterate.

L'esame delle sezioni ottenute da pezzi induriti col bicromato di potassa colorate con carmino, poco fece aggiungere al qui descritto reperto; soltanto permise di rilevare con maggior chiarezza l'abbondanza delle cellule connettive, massime alla superficie della corteccia e lungo i vasi, e l'indeterminatezza dei contorni delle cellule gangliari, specialmente di quelle a piccolo e medio diametro della metà esterna.

Dettagli nuovi e più interessanti vennero invece rilevati coll'impiego dell'accennato metodo della colorazione nera.

Venne da me dimostrato <sup>(1)</sup> che lasciando per 24-48 ore dei pezzi di normale tessuto nervoso, induriti col bicromato di potassa o di ammoniaca, in una soluzione di nitrato d'argento (1 %), nei pezzi medesimi, per una reazione chimica intorno alla quale ora credo superfluo intrattenermi, si colorano in nero ora le cellule, ora le fibre nervose, ora le cellule connettive, ora parte degli uni e parte degli altri elementi, le quali diversità nel modo di verificarsi della reazione dipendono dal diverso periodo di indurimento a cui si trovano i pezzi trattati colla soluzione argentea.

Come nei cervelli normali si possono, con sufficiente esattezza, determinare, ciò che venne da me fatto, le leggi a norma delle quali si verificano le diverse modalità della reazione, così parmi si possa calcolare qual altro dei dati dimostranti una patologica alterazione, la non riuscita o la riuscita incompleta della stessa reazione, dietro eguali procedimenti. - Ora nel caso che io sto descrivendo si verificò appunto il fatto che la reazione in alcuni pezzi delle circonvoluzioni o mancò quasi affatto, o si verificò in modo irregolare, mentre in altri, date le stesse precise condizioni, ebbe luogo nel solito modo. Ciò per quanto riguarda la riuscita della reazione in generale. Venendo poi ad uno studio più dettagliato, rilevaronsi altre particolarità che mi sembrano degne di nota, cioè: 1.° mancanza od irregolarità della reazione, più marcate in una certa serie di elementi che in altri. La qual differenza apparve marcatissima facendo un confronto tra le cellule fusiformi, che abbondano nella metà profonda della corteccia, e le cellule piramidali, che prevalgono nella metà esterna; nelle prime la reazione riesce in generale assai più completa e regolare che nelle seconde: 2.° ineguale distribuzione delle alterazioni negli stessi pezzi. Gruppi di cellule gangliari aventi tutti i caratteri delle normali, vedevansi qua e là disseminati in mezzo a zone ove esistevano i segni delle più avanzate alterazioni; 3.° assottigliamento, gibbosità, rientranze in grado più o meno pronunziato del corpo di molte cellule, anche delle località altrimenti poco o punto alterate. Prolungamenti protoplasmatici in gran parte bernoccoluti, tortuosi, assottigliati, spesse volte filiformi.

Ancora più rimarchevoli, per la significazione fisiologica della parte interessata, mi sembrano le alterazioni osservate nel prolungamento nervoso (prolungamento *cylinder axis*).

Questo prolungamento, nelle sezioni dei pezzi di cervello normale trattati col mio metodo, offre quali caratteri a lui particolari la regolarità, la levigatezza, il decorrere per lunghi tratti (fin 6-700  $\mu$ ) in linea retta, il dar origine, a 20-30  $\mu$  di distanza dal

(1) GOLGI. Sulla struttura della sostanza grigia del cervello. Gazzetta med. Lomb. 1873. - Sulla fina anatomia del cervelletto. Archivio per le malattie nervose, 1874.

punto d'origine. a numerosi filamenti emananti ad angolo retto, i quali, al pari di quelli di 2°, 3°, 4°, ordine che da essi emanano, essenzialmente riproducono i caratteri del filamento d'origine. - Nel caso patologico che sto descrivendo, oltrechè, in relazione alla notata atrofia dei corpi gangliari, la reazione nera del prolungamento *cilinder-axis* riesci molto più raramente che nei cervelli normali, si rimarcarono le seguenti differenze: sottigliezza considerevole esistente spesso fin dal punto d'origine, assottigliamento progressivo più rapido che normalmente, meno ricca ramificazione, difficoltà assai grande a poterlo seguire fino a considerevoli distanze (ciò che, al pari della povertà della ramificazione, probabilmente è inerente all'assottigliamento notato, il quale fa sì che la reazione risulti meno completa), decorso spiccatamente serpentino, e ingrossamenti o nodosità sparse tanto lungo il prolungamento nervoso propriamente detto, quanto lungo le sue diramazioni.

Le fibrille nervose provenienti dalla sostanza midollare, nella zona di passaggio da questa alla grigia, si presentano anch'esse, almeno in certo numero, in analogia alle alterazioni del prolungamento *cilinder-axis*, più gracili, d'aspetto meno omogeneo, con alcune nodosità.

Per ciò che riguarda le cellule connettive sia della corteccia sia della sostanza midollare, mercè il mio metodo, venne posto nella maggiore possibile evidenza e il loro aumento numerico e la insolita robustezza, sì del corpo cellulare che dei suoi prolungamenti, e le numerose connessioni colle ispessite pareti vasali, connessioni che non di rado vedevansi accadere mediante espansioni larghe quanto i capillari sanguigni, nonchè la forma appiattita lamellare, per ciò che riguarda le cellule della sostanza bianca.

*Corpi striati.* - Ancora più gravi e più estese, come già s'ebbe a rilevare nel reperto macroscopico, furono le alterazioni riscontrate in questi organi. Le cellule gangliari ben conservate si rinvennero in numero cospicuo soltanto nella parte profonda della sostanza grigia; in tutta la metà superiore l'alterazione delle cellule gangliari era pressochè generale, e vi si trovarono rappresentate tutte le alterazioni accennate per la corteccia. Di più, in vicinanza della superficie, e verso i confini delle descritte isole di tessuto gelatinoso di ambedue i corpi striati, esistevano varie estese strisce di sostanza grigia, in cui le cellule gangliari, coi principali loro prolungamenti, trovavansi in istato di completa degenerazione calcarea, chiaramente riconoscibile sia pel particolare splendore e per l'aspetto grossolanamente granuloso, sia pel disciogliersi della sostanza splendente dietro l'aggiunta di acido cloridrico o solforico, la quale soluzione avveniva senza sviluppo di bolle di gaz, ciò che fa ammettere che l'impregnazione fosse fatta da fosfato di calce, sia, finalmente, per la formazione dei caratteristici cristalli di solfato di calce dietro l'aggiunta dell'acido solforico. - Scomparendo la sostanza splendente e grossolanamente granulosa, restava ancora la cellula inalterata quanto alla forma, ma differente per l'aspetto, presentandosi affatto liscia ed omogenea: in alcune tuttavia, col carmino potevasi ancora dimostrare la presenza del nucleo. Nelle stesse zone contenenti le cellule calcarizzate si scorgevano poi fascetti di fibre nervose prese dalla stessa degenerazione, *cilinder-axis* sprovveduti in maggior o minor estensione di guaina midollare, e con ingrossamenti ove circoscritti e ripetuti, ove estesi (ipertrofia varicosa), discreto numero di cellule adipose granulari, enorme quantità, in taluni punti più vicini alla superficie, di corpuscoli amiloidei. Quanto alle isolette d'aspetto gela-

tinoso, esse risultarono con grande prevalenza costituite da elementi connettivi, con tutte le gradazioni di forma, che sogliono verificarsi nelle neoformazioni connettive cerebrali, vale a dire dalle piccole cellule tondeggianti alle cellule così dette aracnoidi.

La struttura puramente connettiva, però si manifesta soltanto nel centro delle isolette; mano mano verso la periferia si riscontrano, in quantità sempre maggiore, fasci di fibre nervose, in parte normali e in parte nei suaccennati modi alterate, cellule gangliari, in genere, raggrinzate e riccamente pigmentate, od in istato di degenerazione calcarea, gruppi di cellule adipose granulari.

Risultati quasi eguali diede l'esame delle strisce grigie emananti dai lati dei corpi striati. Anche in esse, cioè, risultò la prevalenza degli elementi connettivi di forma diversa; insieme però, si rinvennero soltanto fibre, delle quali alcune poche normali, le altre sprovviste di guaina midollare e spesse di varicosità, o con degenerazione adiposa più o meno avanzata del *cilinder-axis*, ed altresì, alcune poche, con degenerazione calcarea.

Lo studio delle sezioni, opportunamente eseguite, dei corpi striati fece soltanto mettere in maggiore evidenza il graduale passaggio del tessuto di sostanza bianca e grigia nelle isolette gelatinose e nelle strisce grigie, in modo da poter arguire che la trasformazione fosse avvenuta per una graduale formazione interstiziale di elementi connettivi e conseguente atrofia degli elementi nervosi.

*Cervelletto.* - Il rilievo delle alterazioni istologiche di quest'organo richiedette diligentissime e ripetute osservazioni, trattandosi non già di focolai, ma di alterazioni di elementi isolati e sparsi. - Infatti le prime osservazioni, con preparati per dilacerazione, diedero risultati affatto negativi. Continuate ciò non di meno le indagini trovavasi in grado rilevante diffusa una già molto avanzata alterazione, qual è la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje; successivamente scoprivansi poi alcune altre alterazioni meno appariscenti, ma non senza importanza. - La degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje presentavasi qua e là disseminata senza alcuna legge; soltanto pare risiedesse con qualche predilezione verso il fondo delle circonvoluzioni di primo ordine. In nessun punto apparivano colpiti dall'alterazione più corpi gangliari riuniti, anzi estremamente raro fu il caso di vedere interessata un'intera cellula coi suoi prolungamenti. Con discreta frequenza invece presentavano la degenerazione i prolungamenti protoplasmatici, e massime la loro parte più periferica. Il prolungamento centrale (*cilinder axis*) ben di rado lo si vide preso dalla degenerazione calcarea, ed in ogni caso per brevi tratti, cioè non più di 10-20  $\mu$  - Le altre diverse alterazioni qua e là riscontrate nel cervelletto furono: maggior sviluppo che d'ordinario delle così dette fibre radiate dello strato molecolare; cellule connettive dello strato dei granuli più facilmente isolabili ed in numero maggiore che nello stato normale, ed in gran parte cariche di granulazioni pigmentarie. - Delle fibre nervose che attraversano lo stesso strato rugginoso, alcune presentano lungo il loro decorso varie piccole nodosità e talune appaiono tempestate da granulazioni adipose. Cellule di Purkinje in generale difficilmente isolabili in causa della fragilità estrema del protoplasma e dei prolungamenti, e forse altresì per avviata decomposizione molecolare analoga a quella, più avanzata, delle cellule nervose della corteccia cerebrale.

Le alterazioni rilevate coll'aiuto della reazione argentea corrispondono a quelle del cervello, colla differenza però del grado e dell'estensione, qui molto minore.

Innanzitutto è da notarsi la riescita capricciosa della reazione, per ciò che riguarda le cellule di Purkinje; in alcuni punti essa aveva luogo pressochè come nel cervello normale, e le cellule vedevansi perciò in eleganti serie annerite, insieme alla ricca e bizzarra ramificazione dei prolungamenti protoplasmatici; in altri punti invece la reazione o aveva del tutto fallito, od era riescita in modo irregolare ed incompleto, ed ivi i corpi cellulari apparivano raggrinzati e bernoccoluti in modo da risultarne le più svariate deformazioni: del resto talune cellule deformate vedevansi qua e là frammischiate anche alle cellule normali.

- Il prolungamento *cylinder-axis* seguiva all'incirca le sorti del corpo cellulare; frequentemente esso apparve non così omogeneo, regolare e levigato come normalmente, ma bensì sparso di nodosità e tortuoso e più o meno assottigliato, in qualche caso tempestato da fine granulazioni, e con diramazioni meno abbondanti che normalmente. Dall'insieme dell'esame però risultò l'impressione che il prolungamento *cylinder-axis* fosse in generale alterato meno frequentemente ed in minor grado che il corpo delle cellule ed i prolungamenti protoplasmatici.

- Le fibre nervose che, venendo dai raggi midollari, nell'attraversare lo strato dei granuli, complicatamente ramificandosi, formano un intricatissimo plesso reticolare, in alcuni punti parvero anch'esse assottigliate, insolitamente serpentine, granulose.

- Quanto alle cellule connettive, la colorazione nera ne fece particolarmente risaltare l'aumento nello strato dei granuli in genere, ed ancora più nella zona di confine tra questo strato ed il molecolare, ove vedevansi addossate, strettamente oltre il solito, alle cellule di Purkinje. Anormalmente robusti apparvero in generale i loro prolungamenti, ma soprattutto più robusti, più numerosi, più riccamente ramificati apparvero quelli che, partendo dalla superficie periferica delle stesse cellule connettive, attraversano lo strato molecolare, arrivando fino alla periferia dello strato medesimo, per ivi ripiegarsi orizzontalmente.

*Midollo spinale.* - Qui l'esame microscopico colla dilacerazione e colle sezioni per la sostanza bianca fece rilevare soltanto: 1.° un sensibile generale aumento del connettivo interstiziale e la presenza di una quantità considerevole di corpuscoli amiloidei; 2.° sclerosi, o degenerazione grigia ben dichiarata dei cordoni posteriori, e più particolarmente dei cordoni laterali di Goll, e dei cordoni laterali della porzione cervicale.

- La distribuzione ed estensione della sclerosi risultò esattamente, quale venne descritta nell'esposizione del reperto macroscopico.

Per la sostanza grigia venne notato: straordinaria fragilità del corpo e dei prolungamenti delle cellule gangliari, ricca pigmentazione della massima parte delle medesime cellule, maggior robustezza e facile isolabilità delle cellule connettive a molteplici prolungamenti.

Non poté esser fatto lo studio col mio metodo del nitrato d'argento per inesatta conoscenza della tecnica relativa.

Giunto ora alla valutazione della serie dei reperti da me descritti, parmi debbasi innanzitutto considerarne il valore dal punto di vista della patologia generale. Sotto questo riguardo, evidentemente essi nell'insieme devonsi riferire ai processi regressivi. Rispetto alle cellule nervose, la de-

generazione calcarea e la decomposizione molecolare probabilmente rappresentano l'ultimo stadio dell'alterazione; mentre invece l'aspetto più omogeneo ed il lieve assottigliamento ne rappresentano l'inizio. Il tutto, se ancora argomentasi in base alle leggi di patologia generale, deve considerarsi quale uno stadio secondario di alterazioni irritative od infiammatorie preesistenti.

Il maggior sviluppo degli elementi connettivi, poi, parrebbe possa essere insieme causa ed effetto delle alterazioni degli elementi nervosi. Gli immediati rapporti esistenti tra quegli elementi ed i vasi sanguigni fanno naturalmente supporre che essi abbiano subito per i primi l'influenza dell'alterazione dei processi osmotici, che deve accompagnare l'aumentata pressione sanguigna endovasale nell'iperemia delle meningi e del cervello. Le modificazioni nutritive che in tali condizioni verificansi nelle cellule connettive (modificazioni che s'appalesano coll'intorbimento ed aspetto più granuloso del protoplasma, colla tumefazione dell'intera cellula, colla maggior spiccatezza, aumento del diametro e probabilmente scissione del nucleo, ecc.) è ben naturale si propaghino od esercitino una qualsiasi altra influenza sugli elementi nervosi, coi quali esistono rapporti tanto intimi. - Le alterazioni degli elementi nervosi si svolgerebbero per proprio conto, passando per le diverse fasi, dalla tumefazione iperplastica all'atrofia e degenerazione calcarea od adiposa o pigmentaria. In ragione diretta del progresso dei processi di regressione degli elementi nervosi s'avanzerebbe lo sviluppo dello stroma connettivo. - Le alterazioni da me trovate nel soggetto, che fu argomento di questa relazione si ponno adunque considerare come risultati di un'encefalite interstiziale a lento decorso.

A questo punto parmi non affatto inutile il far rilevare la notevole analogia esistente tra le alterazioni trovate in questo caso di corea e quelle già da molti osservatori descritte come caratteristiche della paralisi generale progressiva degli alienati. - Infatti, l'ispessimento delle meningi, l'atrofia delle circonvoluzioni, massime frontali e parietali, l'aumento del connettivo interstiziale, l'ispessimento e l'aumento dei nuclei delle pareti vasali, la sclerosi, la degenerazione adiposa e pigmentaria, la decomposizione delle cellule gangliari della sostanza grigia cerebrale, di cui feci parola nel mio caso, sono altrettante alterazioni che trovano esattamente il loro riscontro nel quadro, che della demenza paralitica venne fatto da

Meschede <sup>(1)</sup>, Meynert <sup>(2)</sup>, Meyer <sup>(3)</sup>, Magnan e Mierjeiewsky <sup>(4)</sup>, Obersteiner <sup>(5)</sup>, Lubimoff <sup>(6)</sup>, B. Tuke e Rutherford <sup>(7)</sup>, ecc.

Un tale avvicinamento del quadro anatomo-patologico delle due malattie parmi abbia tanto maggior valore, inquantochè per la paralisi progressiva già sarebbe dimostrato che le accennate alterazioni, cioè la sclerosi e la degenerazione delle cellule gangliari, l'ingrossamento delle pareti vasali, l'iperplasia del connettivo interstiziale, ecc., dagli autori ora citati riferite come caratteristiche della stessa malattia, altro non sono che una ultima fase delle alterazioni che si dovrebbero veramente considerare proprie della demenza paralitica <sup>(8)</sup>.

Più significativa ancora potrà apparire l'analogia dei reperti da me ora rilevati, se vogliasi altresì riflettere ai punti di contatto anche clinici esistenti tra la corea e la paralisi progressiva. In proposito mi limiterò a

<sup>(1)</sup> MESCHEDÉ. Graue Degeneration der subcorticalen Markschichten des grossen Gehirns bei paralytischen Geisteskrankheit. Centralblatt f. med. Wissensch. N. 7, 1868. - Ueber die fettige und. fettig.-pigmentöse Degeneration der Ganglienzellen des Gehirns in der paralytischen Geisteskrankheit. Virchow's Arch. vol. 34, pag. 81 e fascicolo di Novembre, pag. 100, 1872.

<sup>(2)</sup> MEYNERT. Studien über das pathologisch-anatomische Material der Wiener Irrenanstalt. Vierteljahrsschrift für Psychiatrie, 1868.

<sup>(3)</sup> L. MEYER. Die pathologische Anatomie der Dementia paralytica. Virchow's Arch. vol. 58, pag. 310, 1873.

<sup>(4)</sup> MAGNAN. Des relations entre les lésions du cerveau et certaines lésions de la moelle et des nerfs dans la paralysie générale. Gazette des Hopitaux, 1871. - MAGNAN et MIERJEIEWSKY. Des lesions des parois ventriculaires et des parties sousjacentes dans la paralysie générale. Archives de phys. norm. et path. T. S. - MAGNAN. De la lesion anatomique de la paralysie générale. Thèse, 1866.

<sup>(5)</sup> OBERSTEINER. Zur pathologischen Anatomie der paralytischen Geisteskrankheit. Virchow's Archiv. vol. 52, pag. 519.

<sup>(6)</sup> LUBIMOFF. Studien über di Veränderungen des geweblichen Gehirnbaues und deren Hergang bei der rogressiven Paralyse der Irren. Virchow's Arch. vol. 57, pagina 371, 1873.

<sup>(7)</sup> B. TUKE. On the morbid histology of the brain and spinal cord as observed in the insane. Brit. med. chir. Review, 1873.

<sup>(8)</sup> MEYER, che recentemente prese ad illustrare un tal punto, non esita a qualificare le dette alterazioni come secondarie, ed appoggiandosi ai reperti ottenuti in 20 casi di paralisi a decorso brevissimo, egli sostiene che veramente caratteristiche della paralisi progressiva siano soltanto le alterazioni di natura irritativa, e più precisamente la proliferazione delle cellule del connettivo perivasale; da questa alterazione, nelle forme a lungo decorso, si svilupperebbero le altre.

ricordare il caso della clinica del prof. Tommasi (1865), nel quale si ebbero vere alternative dei sintomi della mania paralitica progressiva, compreso il delirio di grandezza, e quelli della corea. Del resto nelle già citate memorie di Arndt e di Meyer trovansi registrate varie osservazioni di tal genere; e d'altra parte ognuno che abbia studiato il decorso della paralisi progressiva, può aver notato come, massime negli stadi avanzati della malattia, i disordini motori assumano talora sembianze coreiche. - La ragione per cui da alterazioni identiche per natura risultano due forme nosologiche sotto molti rapporti tanto diverse, forse devesi ricercare nella diversa distribuzione delle stesse alterazioni o nell'essere prevalentemente interessata questa o quella provincia cerebrale, oppure questa o quella serie di elementi. - In proposito si potrebbero citare le osservazioni di Meschede e di Lubimoff, ed anche di Magnan e Mierzejewski, le quali proverebbero come nella demenza paralitica spesso l'aumento degli elementi connettivi prevalga nelle parti profonde della corteccia, ove predominano le cellule gangliari fusiformi, mentre nel mio caso invece era prevalentemente interessata la metà esterna, quella cioè, nella quale predominano le cellule piramidali.

Premesse queste brevi esplicazioni intorno all'interpretazione da me data ai riferiti reperti, parmi utile riassumere con rapidi tratti l'intero quadro del caso che fu argomento della presente relazione.

*Dati eziologici.* - Probabile influenza ereditaria per l'isterismo esistente nella madre; abuso di venere e di alcoolici.

*Successioni morbose anatomiche.* - Meningite diffusa ed endomete dei ventricoli laterali; contemporaneamente, per diffusione, encefalite interstiziale o parenchimatosa inegualmente distribuita e prevalente nella sostanza grigia delle circonvoluzioni frontali e temporali e nei corpi striati; iperplasia del connettivo interstiziale; sclerosi, degenerazione adiposa, pigmentaria e calcare degli elementi nervosi, quali esiti del processo infiammatorio; probabili iperemie ricorrenti.

Al quesito: quali rapporti esistano tra queste alterazioni ed i sintomi della corea, io mi limiterò a rispondere, non potendo dare altra risposta più positiva, ricordando come fossero a prevalenza interessate precisamente quelle regioni cerebrali, che la fisiologia ci addita quali principali centri

motori e psico-motori, cioè *le circonvoluzioni fronto-parietali del cervello, i corpi striati, il cervelletto.*

Del resto è ovvio il supporre che le alterazioni infiammatorie primitive dei vari centri di sostanza grigia siano state accompagnate da corrispondenti disordini funzionali psichici o motori, i quali siano poi andati scemando col dissiparsi delle prime; che le ricorrenti iperemie siano state accompagnate da recrudescenze degli stessi disordini; e finalmente che disordini psichici e motori siansi fatti permanenti e progressivi col pronunciarsi delle alterazioni regressive. Ma resta pur sempre difficile a spiegarsi il meccanismo dei disordini coreici. - Fra tutte le ipotesi su tal argomento accennate, più verosimile, pel caso concreto, mi par quella, che farebbe dipendere i disordini coreici da mancanza di sincronismo o da sproporzione di attività dei diversi gruppi cellulari o delle diverse zone cerebrali. - Essa almeno, nel nostro caso, potrebbe valere tanto pel periodo acuto o di irritazione, quanto pel periodo ultimo, quando esistevano le forme di avanzato deperimento degli elementi. Qual dato positivo qui avrebbsi almeno la dimostrata distribuzione saltuaria delle alterazioni.

Dal punto di vista puramente anatomo-patologico, nel caso ora riferito parmi meritevole di particolare considerazione la degenerazione calcarea a delle cellule gangliari dei corpi striati e del cervelletto.

La degenerazione calcarea delle cellule nervose degli organi centrali, in genere è da molto tempo conosciuta; primi la descrissero Förster <sup>(1)</sup>, pel midollo spinale, e Virchow <sup>(2)</sup>, pel cervello. Quest'ultimo autore, che studiò l'alterazione più particolarmente in riguardo alla genesi, ritiene che il processo, di calcificazione appartenga a quel gruppo di manifestazioni da lui descritto quale una delle particolarità delle parti morte entro l'organismo. Il medesimo autore, poi, avendo rilevato che la degenerazione si verifica con straordinaria frequenza in seguito ad influenze traumatiche sulle ossa craniche, ammise che la necrosi degli elementi sia una delle

<sup>(1)</sup> FORSTER. J11. med. Zeit. III, t. 6, fig. 5. - Atlas d. mikrosk. path. Anat., t. 15, fig. 8.

<sup>(2)</sup> VIRCHOW. Arch. f. path. Anat. und Phys., val. IX, pag. 620, 1856. - Verhandl. d. Berliner med. Gesellsch., pag. 253. - Verkalkung abgestorbener Gehirnzellen. Arch. f. path. Anat. u. Phys. vol. 50, p. 304, 1870.

conseguenze della contusione ed anche semplicemente della commozione della corteccia cerebrale.

Dopo questa osservazione di Virchow intorno alla degenerazione calcarea delle cellule gangliari del cervello nella letteratura medica vennero soltanto registrati i casi di Wiedemeister <sup>(1)</sup>, di Heschl <sup>(2)</sup>, di Zahn <sup>(3)</sup> e Klebs <sup>(4)</sup>. Il primo l'osservò nel focolaio di rammollimento necrotico esistente nella provincia di diffusione (superficie inferiore dei lobi frontali) di un'arteria embolizzata; il secondo la vide nella sostanza cerebrale circostante ad un tubercolo del ponte di Varolio; Zahn trovò la degenerazione calcarea delle cellule gangliari nel tessuto cerebrale circondante una gomma sifilitica di un bambino; Klebs finalmente rinvenne la stessa alterazione nella massa caseosa esistente nel cervelletto di un individuo morto per tubercolosi. In nessuno di questi casi si potè dimostrare che avessero influito cause traumatiche.

Nel caso nostro la calcificazione delle cellule gangliari dei corpi striati è, per sè, meritevole di qualche rimarco per la sua sede, non constando siasi altre volte riscontrata in detti organi, sebbene frequentissima ivi sia la estesa degenerazione calcarea delle pareti vasali <sup>(5)</sup>, e per la sua estensione, che in ambedue i corpi striati era veramente considerevole.

Quanto alla genesi, io ammetto volentieri, con Virchow, che, in generale, la degenerazione calcarea delle cellule gangliari degli organi centrali nervosi sia una delle particolarità delle parti morte entro l'organismo, ritenuto però che la necrosi degli elementi non sia soltanto di origine traumatica, ma possa avere diverse altre origini. Nel nostro caso la necrosi sarebbe, come già ho notato, un ultimo risultato di un processo infiammatorio cronico comune; mentre nel caso di Wiedemeister la necrosi sarebbe da intercettata nutrizione per embolismo arterioso, ed in quello di Heschl da compressione esercitata dal tubercolo, ecc.

(1) WIEDEMEISTER. Verkalk. d. Gehirnzellen. Virchow's. Arch vol. 50, p. 340, 1870.

(2) HESCHL. Wien. Wochenschr, n. 41, 1870.

(3) ZAHN. Verkalkte Ganglienzellen bei Syphilis congenita. Correspondenz-blatt der Schweizer Aertzte, n. 3, 1872.

(4) KLEBS. Bemerkungen über die Verkalkung der Ganglienzellen. (In continuazione della precedente osservazione di Zahn).

(5) GOLGI. Sulle alterazioni dei vasi linfatici del cervello. Estratto dalla Rivista Clinica di Bologna, pag. 33, 1870.

Più rimarchevole ancora parmi la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje. Il caso è fra i più rari, e infatti che offra con esso qualche analogia nella letteratura havvene uno solo, quello di Roth (<sup>1</sup>), il qual osservatore trovò la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje in un focolaio di rammollimento (probabilmente da interrotta circolazione) esistente alla superficie inferiore dell'emisfero cerebellare sinistro, in un uomo morto per tubercolosi miliare del polmone, fegato, reni e delle meningi.

La singolarità del mio reperto parmi che soprattutto risulti dal modo di distribuzione dell'alterazione, cioè dal riscontrarsi essa non già in focolai, come costantemente venne finora osservato da Virchow, da Wiedemeister, da Heschl e dallo stesso Roth, ma disseminata in singoli elementi, o porzioni di elementi isolati. Tal modo di distribuzione rende per vero alquanto difficile lo spiegarne la genesi, perchè non saprebbe si comprendere come possa accadere una necrosi di elementi in quella guisa disseminata; ma ad ogni modo intorno a ciò la più verosimile spiegazione sarebbe ancora quella che farebbe considerare il deperimento, e forse la necrosi e la successiva degenerazione calcarea delle cellule gangliari, come le conseguenze ultime di un lento processo infiammatorio interstiziale.

Finalmente credo debbasi ancora prender nota del fatto, da me rilevato, che la degenerazione calcarea trovavasi di molto più diffusa nelle fine e periferiche diramazioni dei prolungamenti protoplasmatici, che nei grossi tronchi e nel corpo cellulare e prolungamento nervoso. Un tale fatto parrebbe in relazione col modo d'invasione della degenerazione; parrebbe indicare, cioè, che l'alterazione incominciasse alla periferia dello strato molecolare o nelle ultime diramazioni dei prolungamenti protoplasmatici, e di là procedesse verso le parti più centrali.

(<sup>1</sup>) ROTH. Verkalkung der Purkinje'schen Zellen des Cerebellum. Virchow's Archiv, vol. 53.