



Cesare Montecucco

IL TETANO: UN PARADIGMA FRA MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

Discorso tenuto nell'adunanza solenne del 24 maggio 2015

nella Sala dello Scrutinio in Palazzo Ducale

Quando mi è stato chiesto di tenere il discorso ufficiale di chiusura del 177esimo anno accademico dell'Istituto avevo avuto la tentazione di intitolarlo "*Il tetano: una storia scientifica italiana*", tanto determinanti sono stati i contributi della medicina e della scienza italiana allo studio di questa malattia e delle sue cause. Valorizzare questi meriti passati poteva servire anche a diffondere un po' di ottimismo e di autostima, in questo periodo in cui la scienza nel nostro paese non gode di particolare considerazione. Tuttavia, alla fine, ho scelto di fare un discorso d'interesse più generale. Sono così arrivato al titolo attuale, leggendo il quale, posso immaginare, che qualcuno si sia chiesto: il tetano un paradigma, perché? Cercherò di rispondere a questa domanda, ma per farlo dovrò prima andare molto indietro nel tempo. Il tetano, infatti, ha accompagnato tutta la storia dell'uomo e, in realtà, oggi pensiamo che la sua origine si debba far risalire alla comparsa dei vertebrati. Ma non vi spaventate, non partirò da 500 milioni di anni fa: mi limiterò a raccontarvi la storia del tetano estraendone alcune riflessioni sia scientifiche che sociali.

Già in alcuni papiri egizi ed indiani, datati intorno al 1500 avanti Cristo, si fa cenno ad una malattia caratterizzata da spasmi e contratture muscolari. Ma è nel V secolo avanti Cristo che a questa malattia viene attribuito il nome di tetano (da τέτανος, contrattura in greco) e ne vengono descritti dettagliatamente i sintomi. La definizione del tetano come malattia, così come la conosciamo oggi, coincide con l'inizio della letteratura medica, letteratura che ha origine nell'isola di Kos, una piccola isola greca molto vicina alla costa dell'attuale Turchia. Lì operò una delle persone più straordinarie di tutta la storia umana: Ippocrate, il primo medico, anzi il medico per antonomasia. Ippocrate aveva sviluppato un grande interesse per le malattie e la sofferenza fisica e, allo stesso tempo, era dotato di un eccezionale spirito di osservazione, capace di raccogliere i più piccoli dettagli. Dettagli che cercava di inserire in un quadro clinico generale dal quale trarre poi, attraverso ragionamenti e riflessioni rigorose, diagnosi, rimedi e prognosi. E' proprio dall'instancabile processo di lettura attenta dei fenomeni unita allo sforzo di generalizzazione che Ippocrate ha distillato i suoi famosi aforismi.

Tornando alla prima definizione del tetano, quello che Ippocrate notò e descrisse in dettaglio fu lo strano caso del capitano di una nave che, sette giorni dopo essersi schiacciato la mano destra, manovrando l'ancora, iniziò a sviluppare contratture muscolari e una rigidità della lingua che gli impediva di parlare. In seguito le mascelle si contrassero fino a far digrignare i



denti, facendogli assumere un'espressione che Ippocrate definì "riso sardonico". Poi irrigidì il collo, piegandolo all'indietro, e il corpo cominciò ad essere scosso da spasmi, cioè da contrazioni, via via più violente, di tutta la muscolatura scheletrica. Sei giorni dopo il manifestarsi dei primi sintomi, il capitano morì. Questa è la prima descrizione di quella noi oggi chiamiamo paralisi spastica, cioè una paralisi in cui il paziente non si può muovere, pur avendo tutta la muscolatura scheletrica contratta, mentre la coscienza di sé rimane intatta. La ragione della sua immobilità è che i muscoli antagonisti, che lavorano uno contro l'altro (come ad esempio i muscoli flessori ed estensori di una gamba o di un braccio), si contraggono contemporaneamente.

Questa non fu che la prima delle molte occasioni in cui Ippocrate ebbe a che fare con il tetano. È proprio grazie alla sua lunga esperienza, che coniò in proposito uno dei suoi famosi aforismi: *spasmi che intervengono a causa di una ferita sono fatali*. La paralisi spastica viene descritta nuovamente, arricchita di ulteriori dettagli, nel I secolo dopo Cristo, da Areteo di Cappadocia, che vi aggiunse le sue personali emozioni di dolore e impotenza di fronte *"..a tale inumanità, a tale terribile visione, a tale sofferenza cui nessuno è in grado di dare un lenimento"*. Il tetano, per la chiarezza dei sintomi e l'evidenza spasmodica della sua paralisi, diventa un modello, una sorta di **paradigma** della malattia nervosa. E tale rimarrà per ventiquattro secoli fino a che, come tra poco vi racconterò, avverrà un cambiamento clamoroso. Col passare dei secoli, la malattia viene descritta e ridescritta innumerevoli volte, perché era orribile non solo per i terribili dolori che causava ma anche per il suo esito, quasi sempre infausto. Oggi si stima che, dalla descrizione di Ippocrate fino alla scoperta di una cura, i morti per tetano siano stati nell'ordine di centinaia di milioni.

Dicevo che la malattia è stata descritta e ri-descritta ed è interessante andare a rileggere alcuni di questi documenti perché ne emergono due elementi chiave: uno di reale interesse per la comprensione del manifestarsi della patologia e l'altro che attiene maggiormente all'interpretazione delle sue cause. Sul fronte prettamente medico l'elemento di interesse è la conferma della convinzione di Ippocrate che all'origine di tutti i casi di tetano vi sia una ferita. Una ferita di qualsiasi tipo, dai tatuaggi alle incisioni rituali (tra cui la circoncisione) fino alle coltellate, le ferite di guerra, le amputazioni, i traumi meccanici di varia natura con lacerazione della cute, ecc. Al contrario, per quanto riguardava le cause del tetano l'incertezza regnava sovrana. La concatenazione degli eventi, il rapporto tra ferita e malattia non era chiaro, tanto da far metter in dubbio, talvolta, anche il ruolo della ferita come elemento scatenante. Vi faccio un esempio, tra i moltissimi possibili. In un articolo comparso nel XVIII secolo su *The Provincial* (vecchio nome della prestigiosa rivista medica inglese contemporanea *The Lancet*) si descrive il caso un guardacaccia che, camminando in un bosco, posa il piede su una tavola di



legno proprio nel punto in cui sporge un vecchio chiodo arrugginito, che, ovviamente, lo trafigge. Tornato a casa, il guardacaccia si lava con cura con acqua e sapone. La ferita guarisce ma, trentacinque giorni dopo, iniziano delle contratture facciali che poi degenerano nella classica paralisi spastica del tetano. In pochi giorni il guardiacaccia muore. Il medico della contea, che ha seguito il caso, decide che la storia sia degna di pubblicazione, ma ha lo stesso problema che abbiamo noi oggi nello stendere un articolo: renderlo interessante ed accettabile per la pubblicazione. Cosa facciamo noi di solito? Cerchiamo di mettere in luce gli aspetti che ci sembrano più nuovi e originali, finendo per speculare sul significato dei nostri risultati. Così fece anche quel medico. Infatti, innanzitutto sottolineò il fattore tempo, cioè i 35 giorni intercorsi fra la ferita e la comparsa dei primi sintomi; poi evidenziò che la ferita era perfettamente guarita al momento del debutto della malattia e, infine, si lanciò in qualche speculazione. Visto che della ferita erano persino scomparse le tracce, sollevò dei dubbi sulla possibile correlazione fra ferita e malattia. Non osò affermarlo *apertis verbis* ma, con un elegante giro di parole, insinuò che forse Ippocrate ed Areteo non avevano completamente ragione. Certo trarre deduzioni serie da un solo caso non è possibile, però è ben vero che spesso le singolarità ci dicono qualcosa..... A partire da questo scritto, l'elenco dei lavori in cui si mise in dubbio che la malattia potesse insorgere in seguito ad una ferita è lunghissimo.

Invece, sul fronte delle cause, vennero indicati i fattori più diversi: dal clima umido alle correnti fredde, dal susseguirsi di giornate piovose e soleggiate, ai più svariati tipi di alimenti, senza tralasciare vaghe cause interne, costituzioni particolari, conformazioni corporee, ecc.. Naturalmente da questo carosello di cause possibili, e, vorrei sottolineare, tutte indefinite, conseguivano anche i più svariati rimedi: dai bagni in acqua calda a quelli in acqua fredda, fino a quelli in acqua calda poi gradualmente raffreddata, dai bagni di vapore all'uso di farmaci. Per questi ultimi però sorgeva il problema della somministrazione: come introdurre il farmaco se la mascella del paziente affetto dal tetano è contratta e difficilissima da aprire? Ecco allora escogitare l'apertura di pertugi fra i denti, in cui somministrare il linimento principe: l'alcol etilico. Metodi e risultati vennero documentati con cura, incluso il fatto che dosi d'alcol che avrebbero steso un cavallo non portavano al paziente alcun beneficio di rilievo. A lungo si procedette così, a tentoni, somministrando tra gli altri mercurio, esedrina, digitale, ammoniaca e laudano. I ricchi potevano permettersi un trattamento a base di grani d'oppio, ma neanche questo provocava il benché minimo miglioramento. Nell'elenco dei rimedi non manca l'uso delle sanguisughe: una sorta di rimedio universale, allora comunemente adottato per moltissime malattie. Si arrivò a casi estremi come quello del Dr. De Haen, un medico viennese di origine olandese, che, in ventiquattrore, estrasse con sanguisughe ben 3,7 litri di sangue facendo morire il paziente: naturalmente non di tetano.



Il tetano era frequente fra i soldati in guerra, soprattutto dopo l'introduzione delle armi da fuoco. Nelle battaglie venivano impiegati chirurghi e questi non potevano non venire attratti dai sintomi del tetano e spinti a porvi rimedio. Una delle prassi più comuni, frutto della cultura medica del tempo, era l'amputazione. Se, ad esempio, le contratture partivano localmente, da una mano, si amputava la mano; se interessavano tutto il braccio, si amputava il braccio, senza però riuscire mai a cambiare sostanzialmente il decorso della malattia. Uno di questi chirurghi è diventato famoso: il Dr. Charles Bell, uno scozzese. Nel 1809 si offrì volontario per curare i 28.000 reduci dalla battaglia persa a La Coruña contro Napoleone e si occupò poi, nel 1815, dei 55.000 feriti della battaglia, questa volta vinta, di Waterloo. La fama però non gli derivò dai suoi meriti di chirurgo sul campo, dato che gli si attribuisce una mortalità post intervento, del 92 %. Non derivò nemmeno dall'essere uno dei padri fondatori della Middlesex Hospital Medical School di Londra, quanto piuttosto dall'incredibile talento di pittore e ritrattista. I suoi disegni si usano ancora oggi per illustrare la paralisi spastica del tetano nell'adulto, tanto sono vividi e precisi.

Un capitolo a parte merita poi la forma più odiosa di tetano, il *tetanus neonatorum*, che colpisce i neonati, i quali sono normali alla nascita ma a 4 - 6 giorni di vita smettono di succhiare il latte, hanno un pianto flebile e contrazioni ai muscoli del viso, delle mascelle e poi via via degli altri muscoli, sino a diventare talmente rigidi da restare in posizione perfettamente orizzontale anche se tenuti per i soli piedi. Di solito muoiono entro due settimane, tra forti dolori. Vita e morte: ambedue orribili. A questo punto voglio spendere una parola per dire come non sia in alcun modo scusabile che queste morti infantili continuino ad avvenire ancor oggi in alcune parti dell'Africa e dell'Asia. Il tetano neonatale persiste a causa di tradizioni tribali riguardanti il taglio del cordone ombelicale e la cauterizzazione della relativa ferita, nel totale disinteresse, dei governi nazionali e delle case farmaceutiche, di mettere a punto sistemi adeguati di vaccinazione delle madri, gli uni per le difficoltà e i costi organizzativi, le altre per lo scarso o nullo rientro economico. Il tetano neonatale, oltre ad essere particolarmente crudele ha, in passato, sconvolto intere comunità nelle parti più diverse del mondo e il suo manifestarsi ha sempre avuto a che fare con le modalità di taglio del cordone ombelicale. Un caso emblematico di questo è quanto avvenne a Santa Kilda, un piccolo arcipelago roccioso sperduto nel Nord Atlantico circa 40 miglia ad Est delle Ebridi. Hirta, l'isola maggiore di Santa Kilda, è un luogo isolato e impervio, racchiuso dalle scogliere più alte della Gran Bretagna, dove nidificano milioni di uccelli marini, soprattutto sule e fulmari. Ci sono indicazioni che la presenza dell'uomo in queste isole risalga al 4000 a.C. Quel che è certo è che nel 1930, al momento dell'evacuazione degli ultimi abitanti, esse erano abitate stabilmente da almeno 2000 anni. Le comunità presenti erano di origine gaelica e vivevano miseramente,



catturando uccelli e le loro uova, allevando pecore e coltivando patate e qualche cereale. La prima descrizione della comunità di Santa Kilda, è di Martin Martin, che vi arrivò da solo nel 1697. Martin era un viaggiatore appassionato e un osservatore attento ma nei suoi scritti non accenna al *tetanus neonatorum*. Ne parla invece, qualche anno più tardi (1763), il reverendo Kenneth Macaulay, descrivendo una malattia dei neonati, chiamata localmente "malattia dell'ottavo giorno", i cui sintomi corrispondono proprio al tetano neonatale. Il reverendo riporta anche le modalità di taglio del cordone ombelicale, effettuato da una sorta di levatrice, designata a questo compito, con un coltello arrugginito e seguito dall'avvolgimento del cordone ombelicale in uno straccio imbevuto di un olio estratto dal grasso degli uccelli marini. Questa stessa levatrice è ricordata per aver partorito 14 figli e averne persi 12 a causa della "malattia degli otto giorni". Per questa malattia moriva allora il 67% dei neonati, ma nel tempo il massacro continua, colpendo oltre l'80% dei piccini. La comunità è sgomenta ma accetta gli eventi come l'ineluttabile volontà di Dio. Il risultato netto è che la popolazione decresce progressivamente. Ad un certo punto viene anche inviato un medico che conclude che il cordone ombelicale deve venir tagliato con un coltello pulito, sterilizzato dal fuoco, e poi avvolto in un tessuto precedentemente bollito. Questa indicazione però non viene accolta. Col tempo la popolazione si riduce progressivamente e, tra morti premature ed emigrazioni in Australia, nel 1930 rimangono 36 abitanti che vengono evacuati e portati in Scozia. Questa di Santa Kilda è uno dei tanti esempi di come una malattia ed usanze insane, unite alla miseria, possa portare all'estinzione di una comunità potenzialmente autosufficiente.

Mentre la comunità di Santa Kilda sta declinando, nell'Europa continentale sta avvenendo una grande rivoluzione scientifica e medica, anche grazie ai fisici, che avevano perfezionato i microscopi ottici, e ai chimici, che avevano prodotto una grande varietà di nuovi coloranti per tessuti, alcuni dei quali si erano rivelati utilissimi nella colorazione di tessuti biologici. I medici, esaminando ferite, escreti, organi di pazienti e di diversi animali affetti da malattie come colera, antrace e tisi, iniziano per la prima volta a distinguere dei piccolissimi organismi che si evidenziano con alcuni dei coloranti utilizzati dai patologi per i tessuti. Le osservazioni si susseguono, per diverse malattie, in diversi paesi d'Europa. In questo campo, un precursore fu Filippo Pacini, che, durante l'epidemia di colera del 1835 in Toscana, scopre che sulla mucosa intestinale dei morti per colera si trovavano miliardi di organismi a forma di virgola appena visibili al microscopio, tanto erano piccoli: pochi milionesimi di metro (micron). A Parigi, Louis Pasteur, intorno al 1850 inizia a dimostrare il ruolo determinante dei microorganismi nei processi di fermentazione della birra ma anche in malattie dell'uomo e di animali, sia vertebrati che invertebrati. A Berlino, nel 1876, Robert Koch mette in relazione l'antrace con un organismo allungato, grande una decina di micron, e quindi sufficiente ad



essere fotografato dai nuovi microscopi sviluppati dalla Zeiss. Non vi furono dubbi su questa scoperta perché, allora come oggi, vedere è credere: il potere di convincimento della foto è straordinario.

Queste scoperte, nel loro complesso, portano ad una vera e propria svolta nella storia dell'umanità perché dimostrano che moltissime malattie anche mortali, spesso nella prima infanzia, sono causate da piccolissimi organismi: è la rivoluzione microbiologica. Con essa cambia improvvisamente anche la storia del tetano. Il cambiamento, in questo caso, è partito da studi italiani e, lasciatemi dire, non è casuale che questo sia avvenuto nel nostro paese, dato che, dopo l'unificazione, le nostre Università sono state caratterizzate da un fermento di idee nuove e ricerche originali; in tutti i campi: dalla matematica alla fisica, dalla chimica alla medicina ed ai vari settori dell'ingegneria. Nel novembre del 1883, all'Ospedale Mauriziano di Torino, muore di tetano un giovane, ricoverato per una ferita al collo, sulla quale si era formata una piccola pustola acneica. Antonio Carle, un patologo generale di trent'anni, allievo del grandissimo patologo Bizzozero, e l'assistente Giorgio Rattone, di ventisette anni, rimuovono la pustola, ne fanno un omogenato in acqua e iniettano il materiale ottenuto in 12 conigli: a 4 nel nervo sciatico, a 4 nel midollo spinale e a 4 in una zampa. Tutti gli animali sviluppano il tetano e ne muoiono, tranne uno. Ma Carle e Rattone non si fermano qui: dai conigli iniettati nel nervo sciatico, prelevano sangue e nervo sciatico e ne fanno due omogenati distinti. Li iniettano in altri conigli, ma solo gli animali iniettati con l'estratto di nervo svilupperanno il tetano e ne moriranno. Da questi esperimenti, i due ricercatori deducono che la causa della malattia è un agente infettivo trasmissibile, che ad un certo punto del decorso si localizza dentro i nervi. Carle e Rattone pubblicano questa loro scoperta in un breve articolo che modificherà radicalmente il modo di guardare al tetano: da malattia dovuta a scompenso nervoso interno a malattia causata da un agente patogeno esterno. Il cambio di paradigma è avvenuto. La malattia rimane un prototipo di malattia nervosa, ma viene dimostrato che il danno nervoso consegue all'entrata nei nervi di uno sconosciuto piccolissimo organismo infettivo.

Di questa scoperta vorrei sottolineare almeno due aspetti che si presentano frequentemente nei cambi di paradigma scientifici:

- 1) gli artefici sono giovani e non sono influenzati da pregiudizi scientifici;
- 2) l'osservazione iniziale è piccola piccola, un dettaglio, una minuzia, qualcosa che è passato inosservato molte altre volte in precedenza, o peggio, è stato notato e scartato come un particolare di nessuna importanza. Nel nostro caso, contrariamente alla dottrina prevalente, Carle e Rattone hanno pensato che il tetano poteva anche non essere una malattia di origine nervosa e soprattutto che quella piccola macchiolina d'acne a margine di una ferita poteva



avere una qualche importanza. Quando in scienza avviene un cambio di tale rilevanza, un sovvertimento della visione generale, questo innesca in rapida successione una cascata di nuove scoperte da cui, nel caso della ricerca in biomedicina, può emergere una cura. Infatti, dopo la scoperta di Carle e Rattone, Arthur Nicolaier a Gottingen, dimostrò che l'agente del tetano si trova nel terreno, mettendo così in relazione terreno e sporcizia con la possibile contaminazione delle ferite. Sempre in quel periodo, a Berlino un altro giovane, il giapponese Shibasaburo Kitasato, isolò dal terreno un batterio che cresce solo in assenza di ossigeno, è una specie che fa parte della famiglia degli anaerobi, scoperti pochi anni prima da Pasteur. Kitasato dimostra che questo batterio forma spore, cioè minuscole forme microbiche, che non si replicano ma sono capaci di resistere a condizioni fisiche e chimiche estreme. Strutture così piccole da rimanere sospese a lungo nell'aria, proprio come le piccole particelle oleose che intrappolano pollini e quant'altro ed inquinano l'aria nella nostra stessa pianura padana.

Nel frattempo, nel 1884, a Parigi nell'Istituto Pasteur, due giovani allievi di Pasteur, Roux e Yersin, scoprono, per caso, che il responsabile di un'altra importante patologia mortale dell'infanzia, la difterite, non è proprio un batterio, ma un suo prodotto, una piccola tossina capace di passare attraverso i filtri di ceramica che trattengono i batteri. Dopo le scoperte di Carle e Rattone, di Nicolaier e Kitasato, fu quasi ovvio pensare che anche nel tetano, potesse essere coinvolta una tossina. Per cui, non appena pubblicati i metodi per coltivare in laboratorio il batterio anaerobio di Kitasato, quattro gruppi di ricerca attivi in paesi europei diversi, nel giro di pochi mesi, evidenziarono che la vera causa del tetano è una tossina, subito denominata **tossina tetanica**. Dimostrarono anche che questa tossina è il più potente veleno noto, visto che per uccidere un uomo adulto sono sufficienti una ventina di miliardesimi di grammo. Fra i quattro laboratori cui si deve la scoperta della tossina, uno è italiano: è il laboratorio di Guido Tizzoni e della sua assistente, la libero-docente Giuseppina Cattani, nell'Istituto di Patologia Generale dell'Università di Bologna. La Cattani è la prima donna che appare in pubblicazioni di microbiologia medica, è la prima ad essere ammessa all'Accademia di Medicina di Bologna, è idonea a concorsi di Patologia Generale, ma non verrà mai chiamata in cattedra! Tutto questo mentre Tizzoni diviene famosissimo, tanto da essere nominato Senatore del Regno. Non ci sono dubbi sul ruolo svolto dalla Cattani nella scoperta della tossina tetanica, né negli studi seguenti, volti a trovare un antidoto alla tossina stessa: ma questo non è sufficiente a chiamarla in cattedra! A suo modo, Giuseppina Cattani è un caso emblematico del talento e, al tempo stesso, della difficoltà delle donne ad accedere ai ruoli superiori nell'Accademia. Lei, finirà per ricoprire il ruolo di medico-dissettore nella Congregazione della Carità della sua città natale, Imola, dove morirà nel 1914.



Sul fronte del tetano, in meno di sette anni la fase eroica del cambio di paradigma si conclude. A partire dal 1890 tutto è chiaro: il tetano è causato da un batterio anaerobio presente nell'ambiente (terra, acqua, aria), in forma di spore. Se queste entrano in una ferita anaerobia, o se ne vengono introdotte dall'uomo stesso (come avviene nel trattamento rituale del cordone ombelicale cauterizzato, in certe tribù africane, con sterco di capra o altri animali, ricchissime sorgenti di spore), esse germinano i batteri, produttori della potente tossina. È la tossina tetanica che, in qualche modo, causa la paralisi spastica prolungata che porta quasi sempre a morte.

Tuttavia, a voler essere precisi, ancor prima della conclusione di questa entusiasmante fase di ricerca del colpevole, ne inizia un'altra forse ancor più interessante: quella dello studio su come procedere per disarmarlo. Se è la tossina la causa del tetano, allora gli scienziati hanno qualcosa su cui lavorare per trovare un antidoto. Non sono pochi quelli che si lanciano nell'avventura di generare un'antitossina tetanica ma chi ottiene il risultato fondamentale sono Emil von Behring assieme a Kitasato che, in un brevissimo articolo, giusto due pagine, pubblicato nel dicembre 1890, descrivono come iniettando tossina tetanica trattata col disinfettante iodoformio, in animali anche molto grandi come i cavalli, ne inducano uno stato di immunità anti-tossina. In altre parole, si poteva iniettare tossina tetanica negli animali divenuti immuni, senza provocarne le contrazioni spastiche e tanto meno la morte. I due ricercatori mostrarono che l'attività anti-tossina tetanica si trova nella frazione liquida del sangue ed è trasferibile da un animale immune ad uno non immune. E' nata così la sieroterapia anti-tetano, anzi, più in generale, è nata la sieroterapia tout court. Per questo studio Emil von Behring riceverà, nel 1901, il primo premio Nobel per la Medicina. Kitasato no e non se ne conosce la ragione.

L'invenzione di von Behring e Kitasato si diffonde, ma la consacrazione definitiva di questo nuovissimo presidio terapeutico contro il tetano la dà la prima guerra mondiale, in cui la mortalità dovuta a questa malattia diminuisce di molto rispetto alle guerre precedenti, proprio grazie alla sieroterapia. Tutte le nazioni in guerra producono i loro antisieri in cavalli e li iniettano nei feriti. Tuttavia sorge subito un altro problema, totalmente inatteso. L'iniezione di siero di cavallo nell'uomo non è sempre efficace e, anzi, al contrario può provocare delle reazioni financo mortali. Ancora una volta tetano rivela la sua natura di caso problematico: un siero equino anti-tetano che protegge perfettamente i cavalli può causare la morte nell'uomo. Quasi un paradosso, una reazione inspiegabile al tempo. Certo il siero rimane un eccellente rimedio, ma si capisce che non è completamente sicuro. Questo rimette in moto la ricerca di una terapia definitiva. Una ricerca che dura poco e la cui scoperta chiave avviene un po' per caso. Il direttore dello stabilimento per la produzione di sieri anti-tetano e anti-difterite



dell'Istituto Pasteur assume un veterinario, Gaston Ramon, esperto dell'uso della formaldeide come conservante alimentare, allo scopo di migliorare le preparazioni di tossine da usare nei cavalli. Nel 1920, Ramon si mette all'opera, dopo aver allestito un piccolo laboratorio, nella sede di Garches, fuori Parigi, dove l'Istituto Pasteur tiene gli animali, si mette all'opera. Utilizzando la formaldeide, scopre che, in effetti, questa preserva le tossine, sia tetanica che difterica. Tuttavia, osserva anche un altro importante effetto della formaldeide: se lasciata abbastanza a lungo assieme alle tossine, le trasforma in derivati privi di tossicità, ma ancora capaci di suscitare negli animali una reazione di immunità. Addirittura la tossina tetanica trattata con formaldeide da Ramon è almeno 10 volte più efficace nell'indurre protezione di quella trattata con iodofornio da von Berhing. Qui lo studio del tetano dimostra in modo lampante un altro aspetto delle scienze sperimentali: il ruolo della fortuna, del caso o, se preferite, della serendipity. Si lavora per raggiungere un risultato e se ne ottiene un altro, di valore molto maggiore. Si va per finferli e si trovano porcini: certo bisogna aver occhi preparati a vederli. Non c'è dubbio che Ramon sappia distinguere i suoi porcini, eccome se li distingue! Inietta le sue tossine trattate con formaldeide in tutti gli animali che gli capitano a tiro: topi, ratti, conigli, cavie, ovini e cavalli. La protezione dalla malattia si ripete: invariabilmente. Ha chiaramente fatto una grande scoperta che cambia la vita dell'uomo: ha scoperto i vaccini, contro il tetano e contro la difterite! È talmente confidente nei suoi risultati da iniettarsi le tossine inattivate. Poi, passato un po' di tempo, si inietta anche le tossine tetanica e difterica naturali e rimane sano come un pesce: le patologie non insorgono. Tetano e difterite sono state finalmente e definitivamente sconfitte. I risultati eccezionali di Ramon vengono immediatamente confermati da gruppi di ricerca inglesi e tedeschi, che stavano lavorando in competizione con lui. Tuttavia la scoperta di questi vaccini viene ritenuta di insufficiente rilevanza dalla giuria del Premio Nobel. Uno dei macroscopici errori di questa giuria, a dispetto della fama mondiale del premio stesso.

Ad essere, invece, consci del valore della scoperta di Ramon sono i medici militari, sebbene con qualche distinguo. Ne sono pienamente convinti i medici dell'Esercito italiano, dell'Armee Française e della Wehrmacht: col risultato che nessun caso di tetano si è verificato nei loro eserciti, durante la seconda guerra mondiale. I medici inglesi, invece, vaccinarono l'80 % dei militari e lasciarono il restante 20 % come controllo, col risultato che il primo gruppo non registrò casi di tetano mentre il secondo sì. La US Army venne colta impreparata dall'inizio del conflitto, ma poi a partire dal 1941 tutti i suoi soldati furono vaccinati. A guardarla dal punto di vista della vaccinazione, la seconda guerra mondiale è un esperimento con un campione sperimentale a numerosità elevata e risultati altamente significativi: risultati che convinsero il mondo intero a rendere obbligatorie le vaccinazioni antitetano ed antidifterite, a cui anche tutti



noi siamo stati sottoposti. Purtroppo, la procedura è complessa perché richiede iniezioni del vaccino ripetute con scadenze ben definite, cosa che può fare solo un servizio sanitario efficiente. È grazie a questa combinazione di ricerca scientifica e organizzazione sociale che oggi tetano e difterite sono sostanzialmente scomparse, permamendo in alcune aree del mondo in cui la vaccinazione antitetanica ed antidifterica non viene effettuata o viene effettuata in modo parziale. La conclusione dopo miliardi di dosi iniettate è che questi vaccini sono molto efficaci e non danno effetti collaterali.

A questo punto, un concetto importante da sottolineare è che i vaccini non sono come gli antibiotici. L'antibiotico viene somministrato quando la malattia infettiva è in atto, mentre il vaccino viene somministrato prima, allo scopo di prevenire un'eventuale malattia, che non necessariamente colpirebbe, in futuro, il soggetto nel caso non venisse vaccinato. Questa è una differenza fondamentale tra farmaci e vaccini. Un vaccino è un presidio che viene usato senza poter sapere se il vaccinato, in seguito, sarebbe mai incorso nella malattia. Si vaccina per prevenire l'eventualità di malattia e non per curare una malattia in atto. Ne consegue che, per sottoporsi a vaccinazione è necessario avere fiducia dell'autorità sanitaria che afferma che il vaccino preverrà la malattia. Questo della fiducia nella scienza medica è un nodo importante e mi fa arrivare a quanto accennavo nel titolo, riguardo al tetano come esempio emblematico dell'attuale situazione sociale.

Considerato che la malattia è praticamente scomparsa, si sta moltiplicando il numero delle persone che si chiedono perché mai dovrebbero vaccinare i figli, esponendoli ad una procedura inutile e magari pericolosa. Questo clima di diffidenza/sfiducia istituzionale, anche nei riguardi della comunità medica e scientifica, sta crescendo in Italia, spinto spesso dalla rete internet, che amplifica casi paradossali, ma sarebbe meglio dire delinquenziali. Un esempio per tutti è come quello del medico inglese Andrew Wakefield che nel 1998 pubblicò un lavoro che evidenziava una correlazione positiva tra vaccini e autismo. Nessun laboratorio riuscì a replicare i suoi dati, scatenando la richiesta di indagini accurate su quella ricerca. Da queste emerse non solo la disonestà e crudeltà del protocollo sperimentale adottato ma anche quanto i risultati fossero inficiati da un preciso interesse economico personale: Wakefield era stato finanziato da uno studio legale specializzato in cause medico-legali contro il sistema sanitario inglese. La cosa vergognosa è che lo scritto di questo medico sia stato pubblicato dalla rivista Lancet. Certo la pubblicazione fu ritirata e Wakefield è stato espulso dal Royal College of Physicians e non può più praticare la medicina ma tutto questo non ha avuto risonanza paragonabile a quella dei suoi dati scorretti. Il danno all'immagine dei vaccini è stato sanato in ambiente scientifico ma non a livello sociale: ancor oggi vi sono diversi siti web che indicano come i vaccini provochino autismo e altri danni



(<http://autismovaccini.org/>; <http://autismovaccini.org/>; <http://www.mednat.org>, ecc). A queste posizioni estreme si uniscono quelle apparentemente meno drastiche ma non meno destabilizzanti che provengono anche da forze politiche. Ad esempio il sito web del Movimento 5 Stelle, sollecita a ridurre al minimo l'obbligo di vaccinazione, per evitare i rischi legati agli effetti collaterali e non fare regali alle multinazionali farmaceutiche. Su questo argomento credo sia giusto spendere qualche parola anche riguardo alla situazione del nostro territorio, dove, governatore Giancarlo Galan, il parlamento regionale ha emanato una legge che elimina l'obbligo vaccinale nella Regione Veneto. La Legge Regionale n.7, del 23.3.07, è divenuta operativa il primo gennaio del 2008. Questa legge, nella sua essenza, stabilisce che la vaccinazione non è più obbligatoria, anche se impegna la Regione Veneto a garantire ai cittadini la fornitura dei vaccini. Contestualmente la Regione Veneto finanzia un gruppo dell'ASL 20 di Verona che si dedica a condurre una "Indagine sui Determinanti del Rifiuto dell' Offerta Vaccinale nella Regione Veneto". Ad oggi, l'ultimo documento prodotto da questo gruppo è del 2011. E' molto dettagliato e riporta diversi dati di grande interesse sulle posizioni pro- e contro-vaccinazione, gli effetti collaterali dei vaccini e anche alcune informazioni sugli aspetti socio-psicologici legati alla scelta di vaccinare. Mi manca il tempo per riferirveli con dovizia di particolari, ma è interessante notare che la decisione di non vaccinare viene presa più frequentemente dalla madre che dal padre e che la percentuale di madri laureate è molto più alta fra coloro che decidono di non vaccinare. A questo si aggiunge che, per chi decide di non vaccinare i propri figli, la fonte d'informazione determinante, non è il parere del pediatra né l'esperienza della comunità o della ASL, ma è quanto letto su internet. Se è vero, come è vero, che il tetano è scomparso dal Veneto, è altrettanto vero che non sono scomparse le spore del tetano. Esse rimangono presenti, intorno a noi, in grande numero. Si può quindi predire che, all'aumentare del numero di individui non vaccinati, prima o poi si verificheranno casi di tetano in bambini-adolescenti, anche se la sieroterapia che è molto efficace e non pericolosa rimane disponibile nelle Unità di Pronto Soccorso. È in questo scenario che il tetano torna ad essere un paradigma, cioè il caso esemplare di una malattia risolta in modo brillante dalla scienza che rischia di tornare tra di noi, per la diminuita confidenza, stima nella scienza, anche quando questa ha dato una ottima prova di se.

Vorrei infine concludere questa presentazione con una nota positiva, che mi tocca personalmente. A partire dagli anni '50 del secolo scorso, la scienza ha considerato il tetano un problema risolto e lo ha passato all'industria. Come succede sempre in questi casi, i finanziamenti sono stati destinati ad altri problemi scientifici. Fin da allora, e ancor più oggi, la ricerca scientifica biomedica è stata guidata dalla necessità di risolvere un problema di malattia/salute e non più dalla curiosità, dal desiderio di capire. Io, nei ristretti limiti del



possibile, non ho condiviso questa scelta. Semplicemente e brevemente, ho pensato che se la tossina è un prodotto dell'evoluzione del batterio finalizzato alla morte dell'ospite ed ha un così potente effetto neuro-paralitico, allora la conoscenza del suo meccanismo d'azione a livello cellulare e molecolare potrebbe far scoprire qualche proprietà fondamentale della neurofisiologia umana. Così è stato: quando nel 1991-92 abbiamo scoperto il bersaglio molecolare della tossina tetanica abbiamo di fatto identificato una proteina fondamentale per la trasmissione dell'impulso nervoso, una proteina che risiede sulle vescicole sinaptiche e media la loro fusione con conseguente rilascio del neurotrasmettitore. Questa scoperta ha fornito, tra l'altro, la prova definitiva della correttezza della teoria del rilascio del neurotrasmettitore in *quanti* costituiti dal numero di molecole di neurotrasmettitore presente in una singola vescicola sinaptica. Ancora una volta il tetano si è dimostrato un esempio paradigmatico di come, studiando il modo d'azione dei patogeni, si possano scoprire aspetti fondamentali della vita di quegli esseri che i patogeni stessi attaccano.

Mi auguro che queste mie note vi abbiano convinto del ruolo del tetano nella medicina, nelle scienze e anche nella società. È rimasto per secoli e secoli la malattia nervosa per eccellenza per poi diventare l'esempio di un gruppo di malattie completamente diverse: quelle causate da tossine prodotte da batteri. Ha segnato il paradigma per la vaccinologia e oggi, purtroppo, sta divenendo un emblema del rapporto fra società e medicina: un rapporto delicato in cui sta scemando la fiducia reciproca. La comunicazione della cultura, la divulgazione scientifica, il guadagnare rispetto e credibilità alla scienza sono aspetti cruciali delle società avanzate. Aspetti che come Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti, ci toccano particolarmente da vicino. Rendere accessibili al pubblico i risultati della ricerca è un lavoro che medici e scienziati non sono abituati a fare, ma che si rende invece sempre più necessario, dato che tanto più grandi e complesse si fanno le scoperte della scienza moderna e tanto più da vicino queste toccano aspetti fondamentali della vita e della morte.