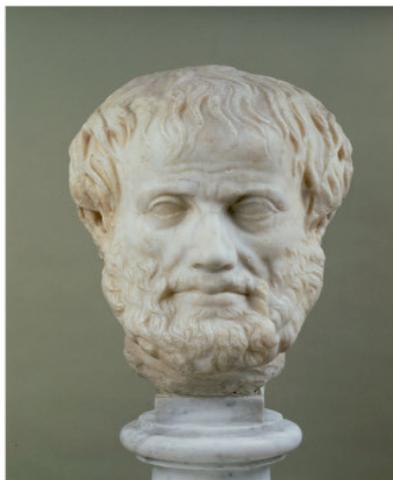


Breve storia della cardiologia

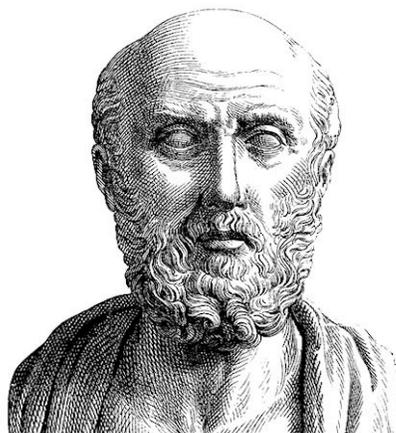
I primi scritti riguardanti l'apparato circolatorio risalgono all'antica **civiltà cinese**. Furono raccolti dalla tradizione orale e tramandati nel "Manuale di Medicina Corporea dell'Imperatore della Cina". Questo testo traccia i canoni della medicina cinese, ormai sistematizzata negli ultimi secoli prima di Cristo e costituisce anche la base per la pratica tradizionale dell'agopuntura. La tradizione cinese parla di due circoli di fluidi corporei separati: il sangue, pompato dal cuore e che scorre attraverso le arterie, vene e capillari e il Ch'i, una forma d'energia eterea pompata dai polmoni attraverso condotti invisibili in tutto il corpo. Le due circolazioni, del sangue e dell'energia eterea (Yin e Yang), sono interconnesse tra di loro: il flusso del sangue è mantenuto dal Ch'i, come il movimento del Ch'i dipende dal sangue. Sul Manuale dell'Imperatore viene riportato che "la funzione del sistema di canali nel corpo umano serve a favorire il normale passaggio del sangue e del Ch'i, in modo che le essenze vitali derivate dal cibo possano nutrire con Yin e Yang i visceri, sostenere i muscoli, i tendini e le ossa e lubrificare le articolazioni". I cinesi condussero esperimenti, rimuovendo i vasi sanguigni e stirandoli alla loro lunghezza massima per misurare la distanza percorsa dal sangue nel circolo (stimata 162 piedi). Ogni 24 ore il sangue percorre 50 volte il circolo (8.100 piedi al giorno), in questo tempo l'aria viene inspirata ed espirata 13.500 volte, il sangue percorre dunque 6 pollici ogni respiro. Il cuore era riconosciuto come pompa del sangue, ma il tempo di circolo era stimato 28,8 minuti (è in realtà 30 secondi), ma nemmeno Harvey millenni più tardi aveva stimato giusto. Willem ten Rhijne scrive nel suo trattato "Mantissa Schematica de Agopunctura" che la circolazione del sangue era uno dei cardini della medicina cinese, tramandata per molti secoli prima che la conoscessero gli europei. Anche Isaac Vossius conferma che i cinesi conoscevano la circolazione del sangue da 4.000 anni, ma in Europa avevano trascurato questi studi, rimanendo nell'ignoranza ed accettando le teorie Galeniche. Le conoscenze mediche dell'antico Egitto sono giunte alla nostra conoscenza soprattutto attraverso il Papiro di Eber (XVI sec AC) . **Gli antichi Egizi** conoscevano la connessione tra cuore ed arterie e pensavano che l'aria proveniente dai polmoni arrivasse al cuore e raggiungesse, tramite le arterie, le varie parti del corpo.

Nell'**antica India** nel VI sec. AC la circolazione dei fluidi vitali viene descritta dal medico **Sushruta**. Nel IV sec. AC **Ippocrate di Cos** (460-377 AC) descrive le valvole del cuore, ma osserva che il sangue, dopo la morte si raccoglie nelle vene, mentre le arterie sembrano vuote, ne deduce, quindi, che quest'ultime servano al trasporto dell'aria. La teoria ippocratica sull'uomo era cefalocentrica, riconosceva infatti tutte le funzioni vitali sotto il controllo del cervello. In Grecia, con Ippocrate prima, e più tardi con **Aristotele** (IV sec AC) viene superata la concezione animistica e divinatoria della Scienza, per una più oggettiva teoria vitalistica, che viene sostenuta in seguito dalla Scuola di Alessandria, ove **Erofilo** (300AC) ed il suo

allievo **Erasistrato** (250 AC praticavano studi autoptici sul corpo umano a differenza dei predecessori che sezionavano solo gli animali, individuando le arterie di cui descrissero la pulsazione.



Aristotile

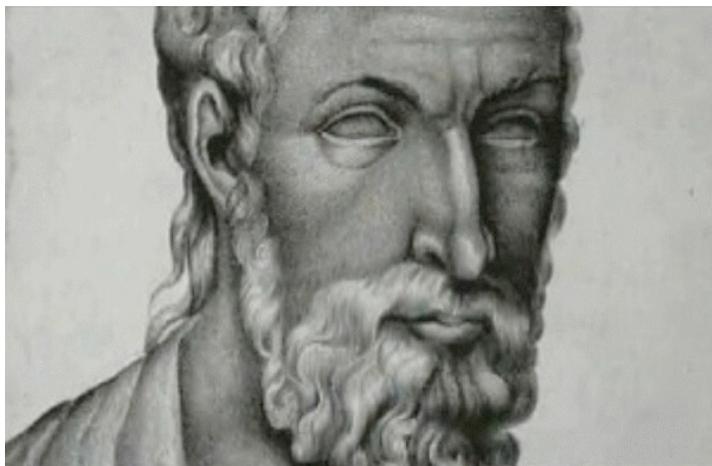


Ippocrate

Aristotele (Stagira, 384 a.C. o 383 a.C. – Calcide, 322 a.C.) credeva che il cuore fosse l’organo centrale che controllava la circolazione, la sede dell’energia vitale, il punto da cui nasceva il sangue e nel quale il sangue era elaborato e impregnato con il calore animale. Il sangue era contenuto nel cuore e nei vasi sanguigni come in un recipiente, da cui l’uso del termine “vaso”. Dal cuore i vasi sanguigni si estendevano attraverso il corpo ma non faceva alcuna distinzione fra le arterie e le vene, entrambe, contenevano il sangue. Non vi era nessun movimento dal cuore ai vasi e il sangue si muoveva incessantemente in tutto il corpo ed era rinnovato dall’assorbimento dei prodotti di digestione. La pulsazione del cuore e delle arterie era considerata da Aristotele come una specie di “ebollizione” durante la quale i liquidi erano inondati dal soffio vitale, il cui calore era mitigato dallo pneuma assorbito attraverso i polmoni e trasportato al cuore attraverso i vasi polmonari.



CLAUDE GALIEN



Galeno

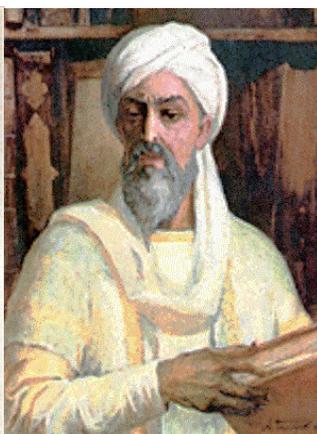
Erasistrato

Prassagora (fine del IV secolo a.C.) ed **Erasistrato** (Isola di Ceo, 280 a.C.) pensavano, invece, che fossero solo le vene a contenere sangue e che le arterie contenessero aria. Dalla osservazione del sanguinare di un'arteria sezionata, Erasistrato aveva dedotto che con il taglio l'aria fuoruscisse da questa e venisse poi rimpiazzata dal sangue che affluiva dai piccoli vasi. Prassagora fu uno dei primi a condurre uno studio esaustivo del polso.

Galeno (Pergamo, 129 – Roma, 199 circa), ultimo esponente della Scuola Anatomica di Alessandria, chirurgo dei gladiatori, medico dell'Imperatore Marco Aurelio e dei suoi successori Lucio Vero, Commodo e Settimio Severo, arrivò quasi a scoprire il funzionamento della circolazione sanguigna. In contrapposizione alle teorie di Prassagora, dimostrò che le arterie contenevano sangue. Galeno distinse il circolo venoso dall'arterioso : descrisse il sangue contenuto nelle vene come scuro e denso e credeva servisse per apportare nutrimento al corpo. Le arterie invece, conducevano sangue fluido e chiaro pieno di spirito vitale. I due sistemi erano chiusi e comunicavano al livello del cuore attraverso dei pori posti nella membrana che separa i ventricoli e alla periferia attraverso i capillari definiti “vasi invisibili”. Credeva che il sangue fosse prodotto dal fegato, derivandolo dal chilo, assorbito dal cibo nell'intestino; giunto al cuore, passava attraverso i pori del setto interventricolare dal ventricolo destro al sinistro, ove si miscelava all'aria proveniente dai polmoni attraverso l'arteria polmonare, portando quindi aria e nutrimento a tutto il corpo. Tuttavia Galeno riteneva che il sangue distribuito in periferia fosse totalmente consumato dai tessuti, per essere poi nuovamente prodotto dal fegato. Quindi l'organo principale per la nutrizione e la sanguificazione era il fegato dal quale partivano le venae cavae per irrorare il corpo. Non avendo capito che il cuore funzionava come una pompa, credeva che la forza pulsatile risiedesse nelle pareti del cuore e nelle arterie. Considerava il cuore come origine del calore innato del sangue e del corpo. Il raffreddamento del sangue compete invece ai polmoni.



Avicenna



Ahwazi



Ibn al-Nafis

Il medico iraniano **Rhazes (Abu Bakz Mohammad Zakariya Razi)** (865-925 DC) nel suo “Libro di al-

Mansouri” , descrive arterie, vene e circolazione sanguigna. Egli descrive anche le due grosse arterie che originano dal cuore, la polmonare e l'aorta ed anche le piccole coronarie; descrive anche le valvole cardiache e le grosse vene. Riteneva che l'aria arrivi al cuore dai polmoni e che il sangue e lo spirito vitale escano dal cuore, per essere distribuiti ai tessuti.

Ahwazi (Ali Ibn Abbas Majusi), anch'egli medico iraniano del X sec DC, scrisse il “Liber Regius” (Kitab Tebb-e al-Maleki) sulla perfezione dell'Arte della Medicina. Anch'egli segue le teorie di Galeno e descrive la circolazione portale, che estrae l'essenza dei cibi digeriti dall'intestino e la trasporta al fegato, il quale la trasforma in sangue da dove viene distribuito in tutto il corpo. Ahwazi descrisse correttamente il muscolo cardiaco ed i ventricoli destro e sinistro, negando il terzo ventricolo descritto precedentemente da Aristotele.

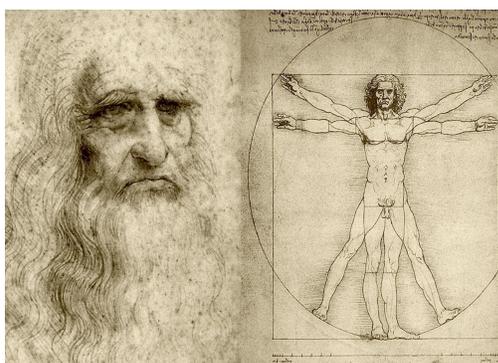
Avicenna, medico persiano, nel “Canone della Medicina” che viene pubblicato nel 1025 descrive il movimento di contrazione e dilatazione (sistole e diastole) del cuore come quello delle arterie (“Trattato dei Polsi”). Avicenna accetta tuttavia la teoria Galenica dei pori interventricolari.

Sarà il Medico arabo **Ibn al-Nafis**, nato a Damasco e vissuto al Cairo, capo medico dell'ospedale Al-Mansuri, che nel 1242 nel suo trattato “Commentari sull'Anatomia del Canone di Avicenna”, descrive la circolazione polmonare e rinnega Galeno, sostenendo che non c'è nessuna comunicazione tra i due ventricoli attraverso il setto “che è spesso e solido e non ci sono pori invisibili”. Il sangue, dal cuore destro, attraverso la “vena arteriosa” va ai polmoni, si meschia ad aria e passa al cuore sinistro attraverso la vena polmonare, a formarvi lo “spirito vitale” . Al Nafis aveva anche supposto piccole comunicazioni tra arteria e vena polmonare (i capillari alveolari). Quindi è a Ibn Nafis, che si dovrebbe riconoscere il merito storico di aver sovvertito le teorie Galeniche, merito comunemente attribuito invece a **William Harvey** (Folkestone, 1° aprile 1578 – Roehampton, 3 giugno 1657), alla Scuola Anatomica Italiana dell'Università di Padova, e più precisamente ad **Andrea Cisalpino** (Arezzo, 6 giugno 1519 - Roma, 23 febbraio 1603). Andrea Cesalpino o, impropriamente, Andrea Cisalpino è stato un botanico, medico e anatomista italiano. Nato ad Arezzo nel 1519, svolse i suoi studi all'Università di Pisa con i maestri Realdo Colombo e Luca Ghini, laureandosi nel 1551. A Pisa, nel 1555 succedette a Ghini nella direzione dell'Orto Botanico e come lettore di materia medica, mentre dal 1569 al 1592 coprì la cattedra di medicina. Fece parte della scuola anatomica che fiorì a Padova nella seconda metà del Cinquecento. Compì le prime vere grandi scoperte sulla circolazione del sangue. Suo il merito fondamentale è di aver chiarito che il cuore (e non il fegato) è il centro del movimento del sangue e il punto di partenza delle arterie e delle vene. Diede la prova della "circolazione" dimostrando che le vene legate in qualsiasi parte del corpo si tumefanno "al di sotto del laccio”, cioè dalla periferia al centro, e che quando aperte, come

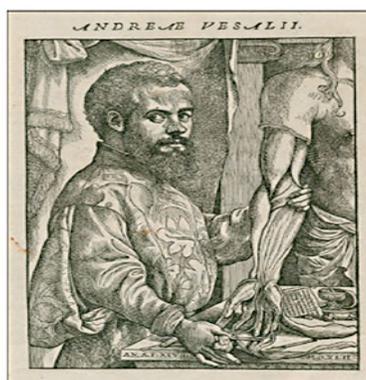
nel salasso, lasciano fuoriuscire dapprima sangue scuro venoso e poi sangue rosso arterioso. Era la prova concreta che esiste una corrente centripeta opposta rispetto a quello che, tramite l'aorta e i suoi rami, porta il sangue dal cuore alla periferia: nel sistema vasale esistevano quindi due correnti opposte. Per comprendere però le ragioni per cui la Teoria Galenica sulla Circolazione del Sangue rimase universalmente accettata per quasi un millennio in Europa, dobbiamo considerare che la diffusione delle religioni Monoteiste, specialmente il Cristianesimo in Europa, ma anche Ebraismo. Per queste religioni era considerato sacrilega la dissezione del corpo umano. Ciò comportò l'interruzione degli studi anatomici praticati nella Scuola Alessandrina. La Chiesa Cattolica aveva inoltre accettato come dogma le teorie di Galeno e non permetteva la diffusione di trattati che le contestassero, combattendo anzi, attraverso l'Inquisizione, chi vi si opponeva. La ripresa degli studi anatomici avviene in Italia intorno al 1200, presso l'Università di Bologna, favorita dai professori di Legge, per dirimere le questioni concernenti le cause di morte. Inoltre nel 1215 fu emanata un'ordinanza dell'Imperatore Federico II, che consentì le autopsie e nel 1300 giunse l'autorizzazione alle dissezioni di Papa Bonifazio VIII. Infatti nel 1316 viene pubblicato il trattato "Anathomia" di Mondino de' Liuzzi, insegnante all'Università di Bologna.

La cardiologia fra XV e XVII secolo

I primi studi anatomici e fisiologici si devono a **Leonardo da Vinci** e **Vesalio**.



Leonardo da Vinci



Vasalio



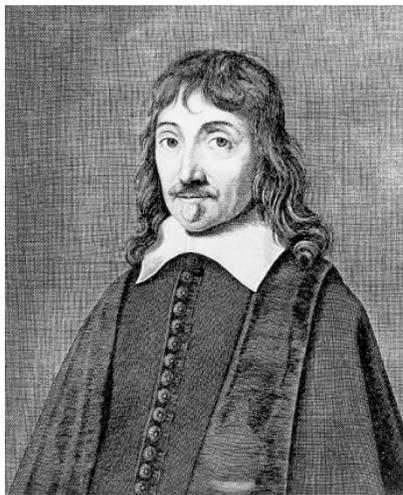
Andrea Cisalpino

Leonardo (Vinci, 15 aprile 1452 – Amboise, 2 maggio 1519) ci ha lasciato numerosi pregevoli disegni del cuore, con descrizione dettagliata delle valvole cardiache. Leonardo studia la fisiologia cardiaca attraverso le osservazione sul maiale, descrivendone sistole e diastole: trapassando il torace con uno

specillo fino al cuore , “quando il core è allungato” (diastole), lo spillo stesso è spinto in alto quando “il core nella sua espulsione del sangue si raccorta” (sistole). Leonardo descrive per primo le quattro cavità cardiache, distinguendo i ventricoli dagli atri “auricole”; riconosce la natura muscolare del cuore e descrive le arterie coronarie : “il core è un vaso fatto di denso muscolo, vivificato e nutrito dall’arteria e vena, come son gli altri muscoli.....le coronarie nascono da due usciuoli esteriori del ventricolo sinistro”. L’importanza del cuore e la sua contrazione autonoma sono descritte da Leonardo, che lo definisce “strumento mirabile, intenzionato dal Sommo Maestro....è potentissimo sopra gli altri muscoli....si muove da sé e non si ferma, se non eternamente”. Leonardo ha rilevato il nesso tra la contrazione del ventricolo sinistro e la sua sincronia con il polso arterioso. Descrive inoltre il ciclo cardiaco: “moti del core”, osservando che la contrazione degli atri coincide con la diastole ventricolare, mentre, al contrario, la sistole ventricolare coincide con la dilatazione degli atri . Che il sangue fosse pompato dal cuore era ben chiaro a Leonardo, che scriveva infatti come: “quando l’acqua esce dalla terra, mira sempre luoghi bassi”, invece il sangue negli esseri animati si muove dal cuore verso la periferia, anche in senso antideclive: “quando scoppia una vena del naso, tutto il sangue passa da sotto in su”. Leonardo lascia inoltre una chiara anticipazione della malattia arteriosclerotica, quando descrive le arterie che “per lo ingrossare delle lor tonache, restringono il transito del sangue” , ed ancora “la morte negli uomini vecchi, quando non di febbre, è causata dalle vene... che addensano tanto nelle pareti, che diventano chiuse e non lasciano alcun passaggio al sangue che le nutre”. Uno dei primi disegni del sistema vascolare , il cosiddetto “albero delle vene”, dalla scritta autografa di Leonardo, è tratto probabilmente da una figura di un trattato anatomico dell’epoca (L’Anatomia di Mondino del Fasciculus Medicinæ di Kethan), ove egli traccia mirabilmente il sistema circolatorio, tenendo però l’impostazione data da Galeno e seguita dagli anatomisti contemporanei . Come abbiamo visto per il cuore, anche per le arterie e le vene lo studio di Leonardo è interpretativo, cioè cerca costantemente “l’uffizio delle parti del corpo”, ossia la loro ragion d’essere fisiologica . Quando Leonardo scrive del progetto di un suo trattato di anatomia “De Figura Umana”, pur sostenendo che “tutte le vene e arterie nascono dal core”, cita esattamente la teoria di Galeno: “il core è il nocciolo che genera l’albero delle vene, le quali han le radici nelle vene miseraiche, che van a diporre lo acquistato sangue nel fegato, donde poi le vene superiori del fegato ...”. Restano dunque i problemi aperti del ritorno del sangue attraverso il piccolo circolo “il laco del sangue ove cresce e decresce il polmone nello alitare” e non attraverso pori invisibili del setto interventricolare (come sosteneva Galeno) e del ritorno attraverso il grande circolo per il sistema capillare, pur intuito da Leonardo: i vasi “quanto più si remuovano dal core, più si assottigliano e si dividono in più minute ramificazioni”. Le immagini tracciate da Leonardo in epoca più tardiva, sino agli ultimi anni, mostrano maggior sicurezza e precisione, ma le diramazioni arteriose sono schematizzate con uno studio geometrico

delle simmetrie ed asimmetrie e delle suddivisioni progressive dell'albero vascolare, nella ricerca dell'ordine naturale e della riduzione delle turbolenze dei fluidi in circolo

Andrea Vesalio (1514-1564), fiammingo di origine e professore a Padova, diede alle stampe il *De Corporis Humani Fabrica*. Questo libro, steso sulla base di osservazioni fatte dall'autore, «fu il primo testo accurato di anatomia umana che sia mai stato presentato al mondo» (Isaac Asimov). Dato che la stampa era stata già inventata, esso venne diffuso in tutta Europa in migliaia di copie. E conteneva illustrazioni davvero belle; alcune di esse erano state eseguite da Jan Stevenzoon van Calcar, allievo di Tiziano. Galeno aveva affermato che il sangue fluiva dal ventricolo destro del cuore a quello sinistro attraversando il setto. Vesalio, al contrario di Galeno, fece notare che il setto del cuore è di natura muscolare e spesso. E nella seconda edizione della sua opera (1555) negò con tutta chiarezza che il sangue potesse attraversarlo: “Fino a non molto tempo fa non avrei osato allontanarmi neppure di un capello dall'opinione di Galeno. Ma il setto non è meno spesso, denso e compatto del resto del cuore. Non vedo, pertanto, come la più, piccola particella possa passare dal ventricolo destro a quello sinistro del cuore”. Tuttavia, Vesalio non riuscì a spiegare il movimento del sangue.

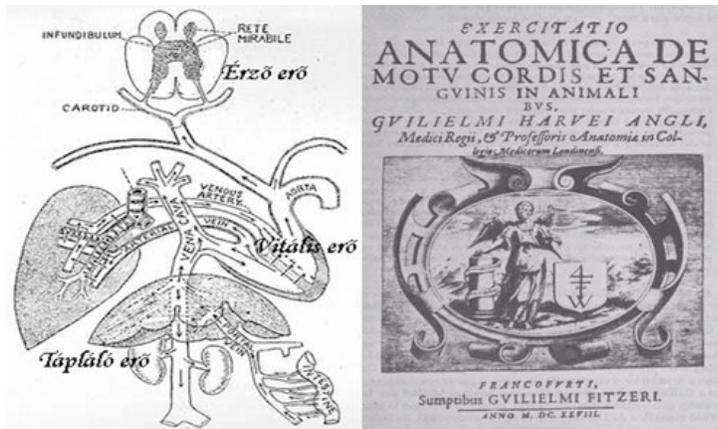


Cartesio

Cartesio ipotizzava che il sangue raggiungesse il cuore, che per riscaldamento si dilatava: in questo principio vedeva il motivo della contrazione, avendo rifiutato la teoria della generazione interna di una forza intrinseca.

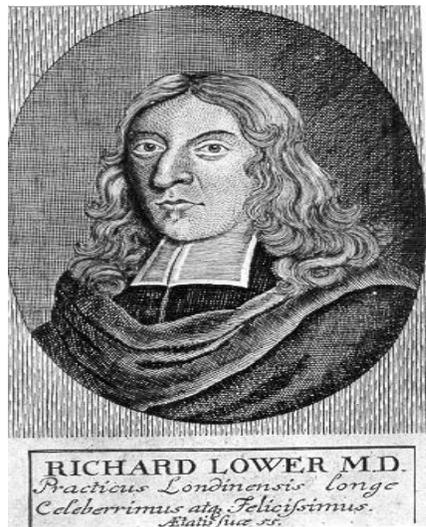
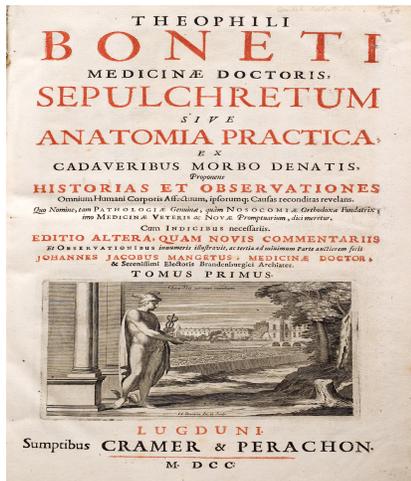
Fu **William Harvey** (Folkestone, 1° aprile 1578 – Roehampton, 3 giugno 1657) che nel suo libro “*De Motu Cordis*” dopo aver dimostrato l'inconsistenza delle teorie galeniche sul movimento dell'aria e del sangue nel cuore, viene accuratamente descritta l'azione dei ventricoli, delle orecchiette cardiache e

delle arterie. Attraverso il metodo sperimentale Harvey dimostra che la contrazione del ventricolo destro spinge il sangue nell'arteria polmonare e che, invece la diffusione del sangue verso i tessuti dipende dalla contrazione del ventricolo sinistro. Il sangue si muove, quindi, dalla parte destra del cuore a quella sinistra passando per i polmoni, contrariamente alla teoria galenica tradizionale secondo cui il sangue attraverserebbe il cuore da destra a sinistra passando per pori invisibili nel setto interventricolare



William Harvey

Un inquadramento molto più dettagliato della circolazione fu permesso dagli studi di **Michele Serveto** (Villanueva de Sigüenza, 19 settembre 1511 – Ginevra, 27 ottobre 1553) e dalla scoperta al microscopio delle arteriole e capillari da parte di **Marcello Malpighi**; mentre il primo anatomista a fare uno studio dettagliato sul cuore fu **Theophile Bonet**, medico, nato a Ginevra nel 1620, morto ivi il 29 marzo 1689. Si dedicò agli studi di anatomia patologica, e fu uno dei primi e più profondi osservatori delle alterazioni patologiche nel cadavere. Nel suo *Sepulchretum anatomicum* (Ginevra 1769) raccolse un grandissimo materiale anatomo-patologico descrivendo quasi tremila casi, e per quanto solo piccola parte di questi siano stati da lui direttamente osservati, pure esso costituisce un documento prezioso nella storia dell'anatomia patologica che si interessò degli stati patologici; famose sono le descrizioni di “pietre” che a posteriori possiamo associare a prodotti di calcificazioni di arterie e pericardio.



Marcello Malpighi
(1628-1694)

Un grande pioniere della cardiologia fu **Richard Lower** (St. Tudy, 1631 – Londra, 17 gennaio 1691), come provano i suoi studi. Dimostrò sperimentalmente che il cuore era controllato da nervi, infatti mostrò come la legatura del nervo vago determinasse bradicardia. Ma la fama di Lower fu dovuta soprattutto al suo lavoro sulla fisiologia cardio-polmonare. Nel 1669 a Londra apparve il *Tractatus de Corde, item de motu et colore sanguinis*. Per molti quest'opera è, dopo quella di William Harvey, il primo grande trattato di cardiologia moderna. Quest'opera consacra definitivamente il trionfo delle teorie di Harvey. Lower, nel primo capitolo, nega la funzione nutritiva del sangue venoso, afferma l'esistenza di anastomosi fra i differenti rami coronarici e conferma, con una prova all'acqua (di sua invenzione), la tenuta stagna della valvola mitrale. Come Harvey, cerco' di determinare la nozione di portata sanguigna: così scrisse: "Tutta la massa del sangue passa per il cuore non solo una volta o due in un'ora ma molto sovente più volte. È fuor di dubbio che l'uno e l'altro ventricolo ricevono a ogni [diastole](https://it.wikipedia.org/wiki/Diastole) diastole quanto sangue possono contenere e che espellono in tutta la sistole quello che hanno ricevuto. Supposto questo, se contiamo i battiti del cuore, non sarà difficile congetturare quanto sangue passa per i ventricoli nello spazio di un'ora". I risultati che Lower ottenne con le sue analisi furono errati ma bastò solo la nozione di portata sanguigna a rendere i suoi studi rivoluzionari, nonostante la recente opera di Harvey. L'autore differenzia perfettamente il ruolo delle arterie e delle vene: "Le arterie sono state fatte per ricevere il sangue dal cuore e per portarlo in tutto il corpo, le vene sono destinate a riespanderlo nel cuore. Le arterie sono state dotate di una membrana molto spessa per sostenere l'impulso e l'impetuosità del sangue; quella delle vene, dove il corso del sangue è molto più lento e faticoso, è molto più delicata". Il *Tractatus de Corde* si è rivelata un'opera essenziale per quel che concerne

il ruolo dei polmoni: “ è tempo infine di mostrare a che cosa si debba attribuire questo colore rosso vermiglio di cui il sangue è interamente imbevuto e a mio avviso dev'essere attribuito ai polmoni... Il sangue che entra nei polmoni ha il colore nero di quello delle vene e ne ritorna rosso e vermiglio come quello delle arterie... D'altronde è evidente che questo colore rosso è interamente dovuto alle particelle dell'aria che si insinuano nel sangue... per la commistione stretta e intima che si ha di tutte queste particelle con quelle dell'aria... Dopo che la maggior parte dell'aria è fuoriuscita dal sangue, passando in tutto il corpo e nel parenchima dei vasi, e dopo che è traspirata attraverso i pori del corpo, è verosimile che il sangue venoso, che è privo di questo spirito, paia più scuro e più nero”. In questo passaggio vi sono tutti gli elementi che permettono di giustificare le scoperte future sulla respirazione. Classifica poi le malattie del cuore in quattro principali categorie: quelle legate a difetti del cuore stesso, quelle dovute alle coronarie, quelle relative al sangue e quelle dovute all'influenza di spiriti. Studiando la pericardite ne riconobbe la forma costrittiva, che descrive nel suo stesso libro facendo riferimento a un caso clinico di una signora deceduta, alla quale fu osservato un pericardio opaco e pieno di noduli. Esiti favorevoli li ottiene anche nelle ricerche sulla trombosi, alla quale dedica un capitolo intero: non conosceva ancora i fenomeni di coagulazione del sangue, ma essendo in possesso di teorie prese in prestito dalla fisica, quale quella dei vasi comunicanti, riuscì con buona approssimazione a descrivere fenomeni di collasso ed edemi. "Le teorie galeniche erano ormai moribonde"

Cardiologia nel XVIII secolo

I pionieri del 1700 furono diversi e molto dovettero al fertile humus lasciato dai loro predecessori. Tra i primi si riscontra **Albrecht von Haller** professore a Gottinga nel 1753, che sulla scia di Lower si interessò anatomicamente del cuore e delle pericarditi, ma soprattutto scoprì l'automatismo del cuore e l'eccitazione delle fibre muscolari. Un contributo notevole nell'ambito della clinica diagnostica venne dato da **Raymond Vieussens**, che scrisse, nel 1715, due libri, uno incentrato sulle coronarie e un altro sulle patologie cardiache. In quest'ultimo egli descrive casi pratici di stenosi mitralica ed insufficienza aortica, correlando tali casi patologici ad aspetti visibilmente individuabili, come le labbra cianotiche; in relazione alla stenosi mitralica aveva notato il verificarsi di gravi insufficienze respiratorie; per quanto riguarda l'insufficienza aortica era riuscito a notare un nesso possibile con la compresenza di edemi alle gambe



Santorio Santorio



Raymond de Vieussens

Sulla scia degli esperimenti di Richard Lower, le applicazioni in campo cardiologico degli studi di **Thomas Young** e **Poiseuille**, servirono al progresso dell'emodinamica e per le ricerche sull'ipertensione scoperta allora. Si utilizzò, a tale scopo, lo strumento inventato da Santorio Santorio, il pulsilogio o pulsometro. **Santorio Santorio** (Capodistria, 29 marzo 1561 – Venezia, 22 febbraio 1636) medico e fisiologo italiano fu autore di importanti studi sul metabolismo e sulla termoregolazione umana dimostrando l'esistenza della perspiratio insensibilis ed introducendo in medicina l'uso del termometro clinico da lui ideato. Inventò il pulsilogio o pulsometro, uno strumento capace di tradurre in numero la frequenza del battito cardiaco ed altri congegni atti a determinare con esattezza matematica i parametri vitali umani.

Questo secolo fu fecondo per la letteratura medico-cardiologica, **Jean-Baptiste de Sénac** scrisse il "Traité de la structure du coeur" (1749), In questo trattato fu il primo medico ad individuare una correlazione tra la fibrillazione atriale e la malattia della valvola mitrale, così come il primo a fornire uno studio approfondito sull'ipertrofia cardiaca. Eseguì ricerche sull'estratto di china e rabarbaro come possibili trattamenti per le aritmie cardiache.

Stephen Hales (Bekesbourne, 17 settembre 1677 – Teddington, 4 gennaio 1761) botanico, chimico e teologo inglese, fu il primo ad eseguire misurazioni della pressione arteriosa in diverse specie animali tramite l'inserimento di cannule di rame nelle arterie e misurando l'altezza che la colonna di sangue raggiungeva in un tubo di vetro collegato alla cannula. Hales inoltre, utilizzando calchi di cera del cuore riuscì a stimare la portata e la gittata cardiaca; descrisse correttamente i ruoli della valvola mitrale e della valvola aortica durante la sistole e diastole; dimostrò che le pulsazioni delle arterie era dovuta alla loro risposta elastica al flusso sanguigno e attribuì la resistenza al flusso sanguigno all'attrito dovuto al passaggio del sangue attraverso piccoli vasi sanguigni.



Jean-Baptiste de Sénac



Stephen Hales

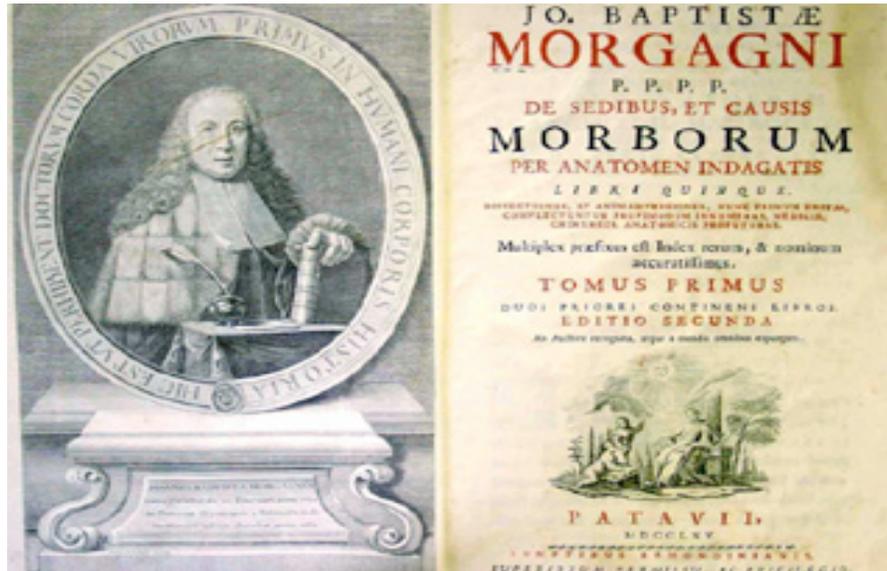
In questo secolo si assiste per la prima volta ad eventi di chirurgia vascolare: il primo è attribuibile a **John Hunter** (Long Calderwood, 13 febbraio 1728 – Londra, 16 ottobre 1793), il quale trattò un fistola artero-venoso. Egli, inoltre, scoprì, studiando la circolazione delle di daino, la possibilità di formazione di una circolazione vicaria e ne diede prova ai suoi colleghi legando l'arteria della gamba di un malato in preda a un'emorragia. Mentre ci si attendeva una gangrena questa non avvenne grazie alla presenza di un circolo collaterale (1789).

William Heberden (Londra, agosto 1710 – 17 maggio 1801) fu il primo ad introdurre il termine d'angina pectoris nel 1768 dal termine latino angor che significa stringere.



William Heberden

Egli stesso nota come la gente che riportava questo sintomo avvertiva la spiacevole sensazione di strangolamento e manifestava ansia, per di più ne era particolarmente soggetta in seguito a sforzi anche leggeri soprattutto dopo i pasti; ne riconosce la maggiore incidenza negli uomini, la tendenza del dolore a spostarsi più verso sinistra che destra e la mancata variazione del battito cardiaco. Questa notevole descrizione appare molto completa e soprattutto confermata dagli studi su oltre cento individui. La nozione di angina pectoris non rientrò però subito sul dizionario medico, perché nonostante i reiterati casi clinici studiati non si riusciva a coglierne la correlazione con problemi cardiaco-vascolari. Correlazione che poi fu pienamente individuata da **John Fothergill**: (8 marzo 1712 – 26 dicembre 1780) . La causa dell'angina fu attribuita alla “ossificazione biancastra dell'aorta o delle arterie coronarie” (1768) “Nuovo contributo sull'angina pectoris”



Giambattista Morgagni (Forlì, 25 febbraio 1682 – Padova, 5 dicembre 1771) padre dell'anatomia patologica ed autore delle lettere anatomomediche. In ogni lettera esamina attentamente i sintomi riportati dai pazienti: nella sedicesima descrive in una donna la manifestazione di particolari "rumori" durante l'atto di inspirazione ed espirazione, attribuibile ad idropisia del petto o più specificamente versamento pericardico. Le pericarditi, all'epoca frequenti, davano molto spesso come esito finale la morte. Morgagni ne studiava i cadaveri, riferendosi a una ventiseienne, durante l'apertura dello sterno racconta di aver notato una grande quantità d'acqua venir fuori da ambo i lati; l'operazione che faceva seguire era quella di riscaldare il liquido raccolto al fine di individuare quello proveniente dal pericardio e quello del petto, giacché quest'ultimo coagulava, l'altro no. In una successiva esamina avvisa di come l'infiammazione

da pericardite aveva reso eccessivamente acquoso il sangue, che non poteva più fisiologicamente fluire attraverso i ventricoli. Accanto alla semplice descrizione delle patologie, Morgagni discute, sulla scia di De Sènac, la semeiologia, focalizzando l'attenzione sui possibili errori nei quali è possibile incappare: si riferiva al fatto che l'idropisia non solo non è correlabile esclusivamente alla pericardite, ed è difficile da individuare se non si interviene chirurgicamente sul cadavere. Aggiunge infatti che dal punto di vista diagnostico auscultare le fluttuazioni del fluido scuotendo le spalle del malato può essere insufficiente. La sedicesima lettera si conclude con un omaggio a Sènac, del quale apprezza il metodo proposto per l'evacuazione del liquido: aveva individuato il percorso tale da non ledere l'arteria mammaria e il cuore stesso.

L'approccio di **Morgagni** alle dilatazioni del cuore o delle arterie è sempre di stampo osservazionale: nella stessa raccolta di lettere dove aveva descritto le pericarditi riporta i risultati delle autopsie di alcuni cadaveri. Nel primo caso riconosce in un individuo la dilatazione di atrio e ventricolo destri, ma non l'aveva associata a una probabile disfunzione mitralica, quantunque fosse a conoscenza delle descrizioni di casi simili in Vieussens. Interessante il caso di ingrossamenti del cuore, talmente eccessivi da paragonare il muscolo a quello di un bue. Nel rapporto di un'autopsia racconta di un cuore con un ventricolo talmente espanso da poter contenere un altro cuore di dimensioni normali e della consistenza gelatinosa della tonaca intima dell'aorta del medesimo malcapitato. Morgagni se pignolo per certi versi, non si interessa molto delle valvole cardiache e molto sinteticamente riassume ciò che si nota in relazione a queste tipologie di dilatazioni, definendone inoltre le statistiche per zone di interessamento: le più colpite erano le cavità sinistre, i cui aneurismi erano associati a lesioni dell'aorta, mentre quelli del ventricolo e atrio destro erano piuttosto riallacciabili alla presenza di ostacoli nelle valvole.

La cardiologia nel XIX e XX secolo

Non v'è dubbio che l'evento fondamentale di questo periodo sia l'invenzione dello stetoscopio da parte di **René Laennec** (1816).



stetoscopio di R. Laennec



R. Laennec

Questo strumento all'inizio non fu ben visto anche perché, prima di lui, solo alcuni medici, come il suo stesso maestro Corvisart e Bayle, ritenevano l'auscultazione un buon mezzo diagnostico; in particolare Corvisart ne faceva uso per studiare le variazioni di frequenza del battito. Laennec fu il primo ad associare il primo tono cardiaco alla contrazione del ventricolo, sincrono della pulsazione arteriale, mentre al secondo collegò la contrazione degli atri; il terzo tono fu poi identificato da **Pòtain** nel 1900. Nel 1819 scrisse il "Traité de la structure du coeur".

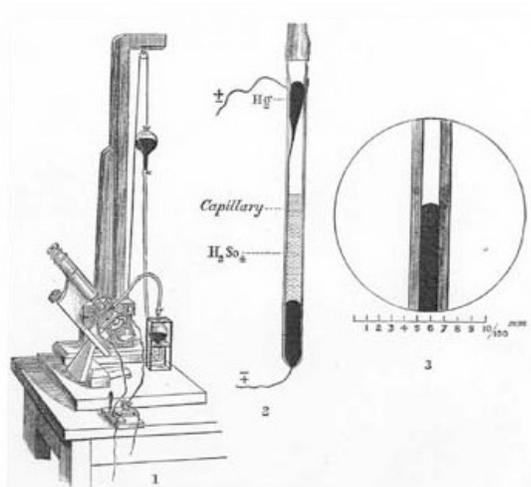
Claude Bernard (Villefranche-sur-Saône, 12 luglio 1813 – Parigi, 10 febbraio 1878) fisiologo francese) fu il primo a descrivere i nervi vasomotori ed ad introdurre il cateterismo del cuore al fine di misurarne la temperatura interna. Nel 1851 notò che la resezione del simpatico cervicale dava origine a una circolazione più attiva e a una pulsazione delle arterie più intensa in certe parti della testa, e qualche mese dopo osservò che l'eccitazione elettrica della porzione superiore del nervo tagliato aveva l'effetto contrario. In questo modo egli provò l'esistenza di nervi vaso-motori, sia vaso-dilatatori sia vaso-costrittori.

Un'altra pietra angolare della ricerca sulla stimolazione nervosa del cuore è rappresentata dalle osservazioni eseguite da **Cyon e Ludwig** sul nervo depressore dell'arco aortico ed altre condotte sul nervo vago, la cui inibizione comportava la diminuzione della frequenza del battito.

A **Lobstein**, (8 Maggio, 1777 – 7 Marzo 1835) dobbiamo la definizione d'aterosclerosi descritta nell'atlante "Anatomia patologica del corpo umano" dove sono riportate descrizioni grafiche di infarti e di malformazioni miocardiche.

L'elettrocardiografia

Gabriel Jonas Lippmann (Bonnevoie, 16 agosto 1845 – Oceano Atlantico, 13 luglio 1921) fisico francese inventò elettrometro a capillare utilizzato per rilevare impulsi di corrente di lieve intensità. Tale dispositivo consiste in un capillare riempito per metà da mercurio; sopra il mercurio si trova una soluzione acquosa contenente acido solforico. Le estremità del capillare sono collegate a dei fili conduttori. Quando tra questi fili passa corrente, si ha una variazione della tensione superficiale del mercurio che si innalza verso l'alto; tale innalzamento viene ad essere misurato attraverso un opportuna scala graduata. Nel 1887 l'elettrometro di Lippmann fu utilizzato nel primo apparecchio ECG, messo a punto da Augustus Desiré Waller.

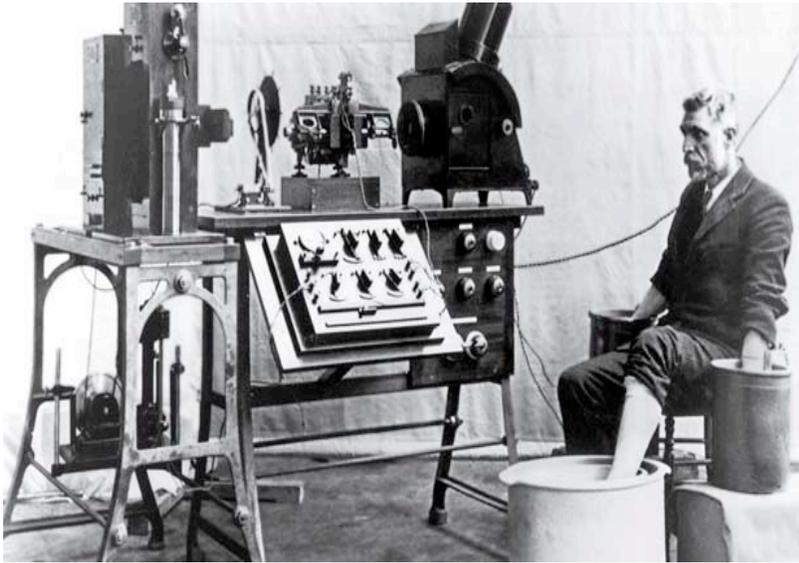


Augustus Desiré Waller (Parigi, 18 luglio 1856 - Londra 11 marzo 1922) fisiologo e cardiologo britannico, nel 1887 era stato il primo a dimostrare l'esistenza di impulsi elettrici nel cuore umano; registrò il primo elettrocardiogramma per mezzo di elettrodi posti sul torace e sugli arti di esseri umani. Waller dimostrò inoltre che la contrazione del cuore non è un processo che si svolge simultaneamente in tutto il muscolo cardiaco, ma inizia all'apice e termina alla base.

Étienne Jules Marey (Beaune, 5 marzo 1830 - Parigi, 15 maggio 1904) fisiologo, cardiologo e inventore francese, è sua la scoperta del periodo refrattario del muscolo cardiaco (1875) e la prima registrazione elettrocardiografica intracardiaca, in animale, per mezzo di un elettrometro capillare (1876). La prima registrazione dei movimenti della parete toracica in corrispondenza dell'apice cardiaco, determinati dai movimenti sistole-diastolici del cuore (Apicocardiogramma) Si dedicò alla misurazione dei potenziali elettrici, grazie soprattutto ai miglioramenti indotti da una riprogettazione dello strumento secondo parametri matematici dettati da Willem Einthoven considerato il padre dell'elettrocardiografia (1908). Nel 1891 **Willem Einthoven** (Semarang, 21 maggio 1860 - Leida, 29 settembre 1927) si occupava del miglioramento degli apparecchi utilizzati da A.D. Waller come l'elettrometro capillare di Lippmann e la registrazione fotografica introdotta da Étienne-Jules Marey. Nel 1901 Einthoven terminò la costruzione del suo "galvanometro a corda" e nello stesso anno venne pubblicato il primo elettrocardiogramma. Per Einthoven fu una grande soddisfazione vedere che il suo tracciato era simile a quello di Walter Lippmann pur avendo applicato le sue correzioni. Einthoven inoltre perfezionò il sistema di standardizzazione dell'elettrocardiogramma affinché si adottasse una dicitura comune per i vari elementi che componevano l'elettrocardiogramma e venne immediatamente adottata universalmente.

Marey cercò di studiare i meccanismi e i tempi del circolo del sangue attraverso le cavità del cuore: insieme a **Chauveau** pensò di usare delle sonde di gomma da inserire nella vena giugulare per raggiungere l'atrio destro di animali; le sonde piene d'aria erano collegate a un tamburo a leva, sulla cui membrana di caucciù venivano amplificati i suoni della sonda. Da ciò si inscrivevano oscillazioni

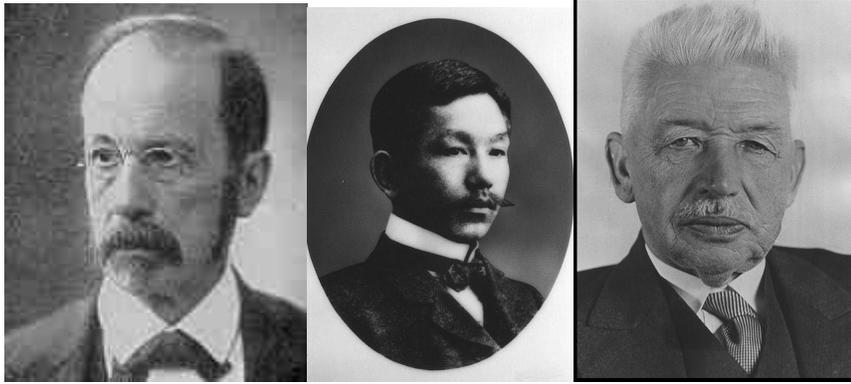
registrate da un apparecchio costituito da un cilindro metallico ricoperto di carta, che girando su se stesso ne scriveva il tracciato.



Elettrocardiografo di Einthoven

Einthoven

La grandezza di Marey è anche riconoscibile nei chiarimenti che apportò nella natura elastica delle arterie: se prima si pensava che la progressione del sangue nei vasi era dovuta alla contrazione del cuore, egli spiegò che il tessuto connettivo delle arterie, ne faceva distendere le pareti, le quali, a loro volta, per elasticità ritrasmettevano una forza capace di far avanzare il sangue durante la diastole. Il fisiologo inoltre si applicò nella misurazione della pressione nelle arterie e riuscì a determinare la pressione massima. Fra i principali lavori di cardiologia di E.J. Marey si ricordano: registrazione simultaneamente delle pressioni nelle cavità cardiache (atri e ventricoli, nell'aorta, nell'arteria polmonare, nella vena cava superiore e in quella inferiore. Le registrazioni vennero effettuate per mezzo di un microcatetere *in vivo* nel cavallo, assieme ad Auguste Chaveau (1827-1917), professore di Fisiologia veterinaria all'Università di Lione; Marey e Chaveau fornirono notevoli interpretazioni dei dati dal punto di vista emodinamico;



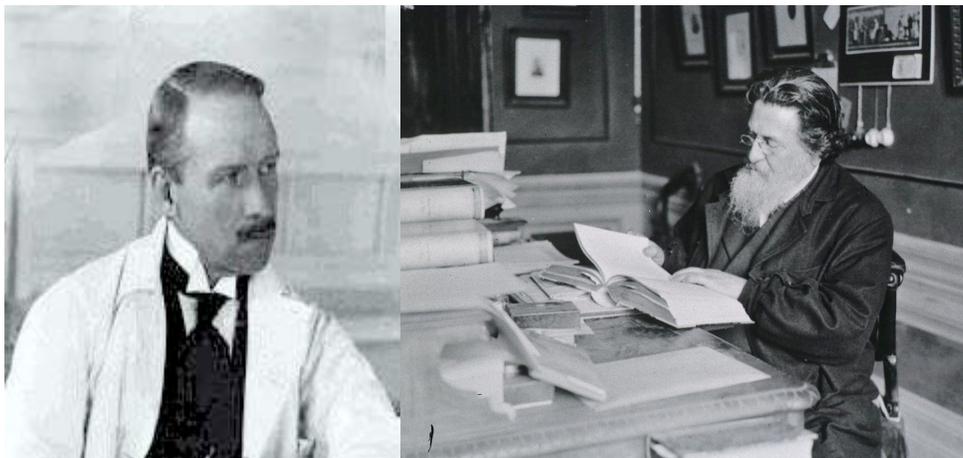
Wilhelm His

Sunao Tawara

Karl Aschoff

Nei tempi successivi andarono per la maggiore gli studi di preparazione per gli interventi cardiocirurgici e ricerche nell'ambito dell'automatismo del cuore. A queste ricerche si impegnarono **Walter Gaskell** e **Wilhelm Engelmann**, che insieme dimostrarono l'ingresso di vena cava inferiore e superiore nell'atrio destro.

Scoperta affascinante fu quella di **Wilhelm His** (Basilea, 9 luglio 1831 – Lipsia, 1° maggio 1904), che descrisse il fascio atrioventricolare, in sua memoria detto "di His". Negli stessi anni **Karl Aschoff** (Berlino, 10 gennaio 1866 – Friburgo in Brisgovia, 24 giugno 1942) e **Sunao Tawara** (Ōita, 5 luglio 1873 – 19 gennaio 1952) descrissero la funzione delle fibre del Purkinje, la tipologia di cardiociti più grandi, facenti parte del sistema di conduzione dello stimolo nervoso "(1906)".



K.F. Wenckebach

Luigi Luciani

Karel Frederik Wenckebach (L'Aia, 24 marzo 1864 – Vienna, 11 novembre 1940) cardiologo olandese. Fu il primo a osservare l'esistenza, anche negli esseri umani, di una pausa compensatoria successiva a un'extrasistole ventricolare, fenomeno osservato precedentemente solo negli animali da esperimento.

Nel 1899 diede alle stampe il resoconto di un caso clinico: il ritmo cardiaco, in una donna di 40 anni, era caratterizzato da una lunga pausa ogni tre o sei battiti cardiaci. La pausa tuttavia non aveva i caratteri delle "pause compensatorie" successive alle extrasistoli. Wenckebach ritenne che il fenomeno corrispondesse a quello descritto da **Luigi Luciani** (Ascoli Piceno, 23 novembre 1840 – Roma, 23 giugno 1919) a Lipsia nel cuore isolato di rana e lo chiamò periodismo di Luciani: gli intervalli fra gli atri e i ventricoli aumentavano costantemente, ma dopo la pausa più lunga, al termine del sesto battito, il ciclo riprendeva nuovamente il ciclo una pausa breve la cui durata aumentava progressivamente. Wenckebach ipotizzò che la pausa più lunga corrispondesse a un "salto" di una contrazione ventricolare, e che l'aumento progressivo fra le pause fosse dovuto ad alterata conduzione fra gli atri e i ventricolo. Il fenomeno, spiegato nel 1922 da Woldemar Mobitz, dopo l'introduzione dell'Elettrocardiogramma (ignoto ai tempi di Luciani e Wenckebach, venne chiamato periodismo di Wenckebach (o di periodismo di Luciani-Wenckebach). Nel 1903 pubblicò un libro sulle Aritmie cardiache, dedicato ad Engelmann, considerato un classico della letteratura scientifica. Dopo l'introduzione dell'elettrocardiografia da parte di Einthoven, Wenckebach riuscì a dimostrare che, nel periodismo di Luciani-Wenckebach, l'intervallo che si allunga progressivamente appartiene all'intervallo PR; nello stesso articolo ipotizzò l'esistenza di un fascio, chiamato poi "fascio di Wenckebach" coinvolto nel blocco A-V incompleto di secondo grado di tipo Mobitz I.

Woldemar Mobitz (San Pietroburgo, 31 maggio 1889 – Friburgo in Brisgovia, 11 aprile 1951) nel 1922 presentò una memoria in lingua tedesca in cui mostrava alcuni tracciati elettrocardiografici di Blocco atrioventricolare di II grado con e senza periodismo di Luciani-Wenckebach. L'argomento venne approfondito successivamente in un importante articolo in cui offriva una spiegazione dei fenomeni elettrici osservati e soprattutto in intervento a un convegno dell'Associazione di specialisti in medicina interna di Monaco, svoltosi nel luglio 1923, in cui l'alterata conduzione atrio-ventricolare (A-V) negli esseri umani, Blocco A-V di II grado, fu classificata per la prima volta in tipo I (con periodismo di Luciani-Wenckebach) e di tipo II (senza periodismo). Un successivo articolo, giudicato universalmente classico su cui venne ripresa la tesi, suscitò un notevole interesse nel mondo accademico ed è alla base dell'attribuzione del nome Mobitz ai due tipi di blocco.

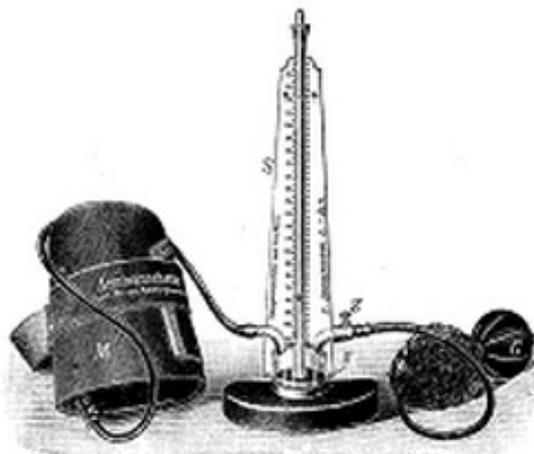
Negli Stati Uniti il primo pioniere della cardiologia fu **Austin Flint**, che pubblicò trattati sulle malattie cardiache (1859), approfondendo in seguito lo studio dei soffi cardiaci (1862).

Di **Ernest Starling** è la scoperta della legge di Starling, per la quale la sistole è regolata dalla quantità di sangue presente nel ventricolo alla fine della diastole. In Italia ricordiamo, invece, **Batelli** di Genova che pubblicò svariati articoli sulle morti dovute a fibrillazioni ventricolari, in particolare insieme a **Jean-Louis**

Prevost spiegò come per arrestare una tachicardia era possibile utilizzare scariche ad alto voltaggio (1902).

La misurazione della pressione arteriosa

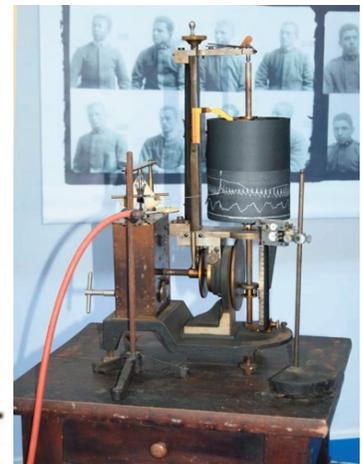
Carl Ludwig risalenti al 1847, egli ideò il chimografo. Si tratta di un dispositivo in grado di fornire una registrazione in continuo di una variazione temporale di qualsiasi processo fisiologico o muscolare (la pressione arteriosa, la contrazione muscolare, la fonazione, la respirazione ed altre). L'apparecchio è sostanzialmente formato da un tamburo rotante, avvolto da un foglio di carta da registrazione (in origine della carta affumicata), sul quale un pennino si muove avanti ed indietro, perpendicolarmente al moto del cilindro, registrando i cambiamenti percepiti del fenomeno oggetto di studio. Il pennino è montato su di un'asta scrivente e generalmente il tamburo ruota ad una velocità costante e voluta, grazie ad un meccanismo ad orologeria. Carl Ludwig utilizzò questo apparecchio come un mezzo per ottenere una registrazione scritta delle variazioni di pressione del sangue nei vasi sanguigni ; e questo dispositivo lo condusse non solo a molte conclusioni importanti rispetto meccanica della circolazione, ma offriva il primo esempio di utilizzazione del metodo grafico nelle indagini fisiologiche. Decisiva fu l'adozione del bracciale pneumatico che si attribuisce **Scipione Riva-Rocci** (Almese, 7 agosto 1863 – Rapallo, 15 marzo 1937) un medico italiano. Infatti, grazie all'uniforme ripartizione della compressione attorno al braccio, fu possibile evitare errori relativi alle misure della pressione, riportati solitamente dai precedenti strumenti. Un'altra innovazione fu la misurazione della pressione sull'arteria omerale, più precisa, anziché sull'arteria radiale . Egli inoltre scoprì l'effetto 'camice bianco', la variabilità della pressione sanguigna e raccolse una serie di informazioni numeriche (statistiche) riguardo ai pazienti, che si rivelarono più veritiere rispetto a quelle più vaghe delle istituzioni mediche, divenendo per di più un precursore della epidemiologia cardiovascolare . Riva-Rocci descrive così accuratamente le sue intuizioni che le sue asserzioni sono valide tutt'oggi, anche se vengono usati metodi più sofisticati



Riva Rocci



Sfingomanometro



Chimografo

Nello studio degli strumenti intervenne anche **Poseuille** : a lui si deve la legge della relazione fisica tra resistenza vascolare diametro. Più specificamente in seguito il concetto di pressione rientra nell'ottica dello stato patologico di ipertensione: **Richard Bright** trovò una correlazione tra nefrite cronica e ipertrofia del ventricolo sinistro, studio che fu pubblicato in "Report of Medical Cases" nel 1827. Fu poi **Traube** a confermare questa teoria nel 1871.

La prova da sforzo

Pietra miliare della moderna prova da sforzo è la scoperta empirica che l'esercizio fisico determina un sottoslivellamento del tratto ST nei pazienti con malattia coronarica. Il merito di questa scoperta può essere attribuito sia a **Guy Bousfield** (1893-1974) che, nel 1918, registrò, durante un attacco spontaneo di angina un sottoslivellamento del segmento ST nelle tre derivazioni elettrocardiografiche standard, sia a **Harold Feil** e **Mortimer L. Siegel** che, nel 1928, sottoposero ad esercizio pazienti con angina nota fino alla comparsa di dolore e delle associate alterazioni del segmento ST e dell'onda T, che oggi sappiamo essere un segno di ischemia. Essi attribuirono queste alterazioni a riduzione del flusso sanguigno miocardico e pubblicarono tracciati elettrocardiografici che dimostravano ritorno alla normalità dopo scomparsa del dolore ed anche dopo somministrazione di nitroglicerina. Il test cui Feil e Siegel sottoponevano i pazienti consisteva nel passaggio dalla posizione seduta a quella eretta e, in alcuni casi selezionati, esercitavano con le mani una pressione sul petto del paziente per aumentare la resistenza e quindi il lavoro richiesto per eseguire l'esercizio. È possibile che già **Einthoven** avesse identificato alterazioni associate all'ischemia; infatti egli pubblicò nel 1908 un tracciato che evidenziava un sottoslivellamento del segmento ST dopo sforzo, ma senza alcun commento. **David Felberbaum** e **Benjamin Finesilver** hanno probabilmente pubblicato, nel 1927, il primo articolo sul test da sforzo a gradini. Essi hanno utilizzato uno sgabello alto 12 pollici (circa 30 cm) variando a velocità della salita e della discesa e monitorando la frequenza cardiaca prima e dopo l'esercizio.

Ecocardiografia

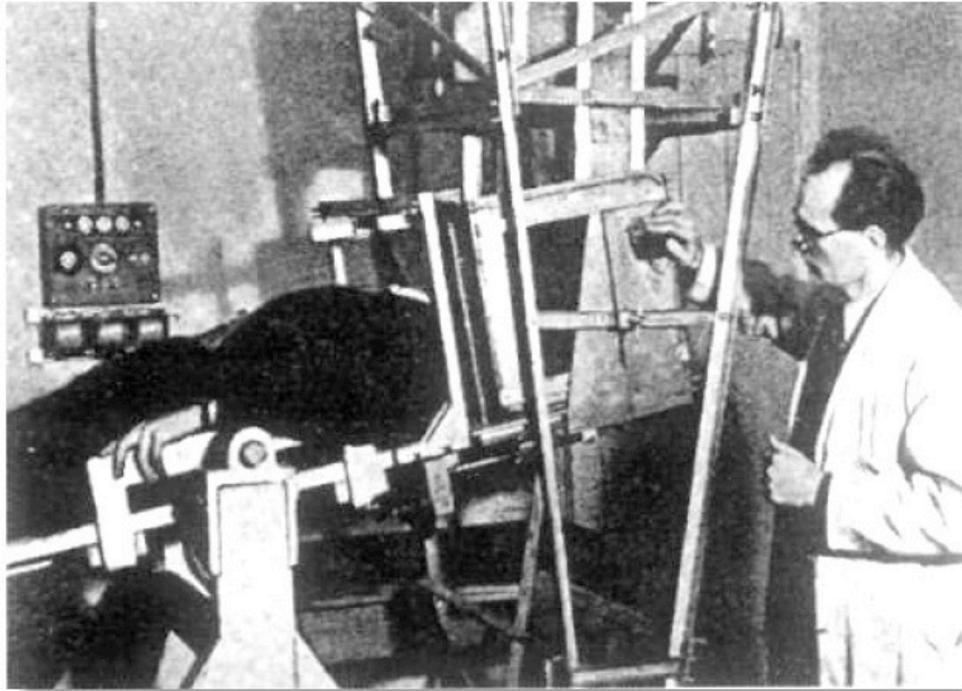
L'ecocardiografia, così come gli altri campi della diagnostica per immagini : radiologia, risonanza magnetica, medicina nucleare, ecc., rappresentano un'estensione dell'esame obiettivo. Quando è stata scoperta le potenzialità di alcuni fenomeni fisici e di alcune nuove scoperte tecnologiche, è iniziata la collaborazione multidisciplinare con fisici chimici. Che ha portato allo sviluppo di nuove tecnologie diagnostiche.

Nel 1880, in Francia, **Pierre Curie** (il marito di Marie Curie) e suo fratello **Jaques** scoprirono l'effetto piezoelettrico di alcuni cristalli. Osservarono che quando veniva esercitata una pressione meccanica su un

cristallo di quarzo quale il sale di Rochelle (sodio potassio tartrato tetraidrato) si produceva un potenziale elettrico e che, al contrario, l'applicazione di una carica elettrica produceva una deformazione del cristallo facendolo vibrare. Tale proprietà venne utilizzata per la generazione di ultrasuoni .

I sistemi sonografici che utilizzavano ultrasuoni vennero sviluppati dopo l'affondamento del Titanic nel 1912 e nella navigazione sottomarina durante la I Guerra mondiale per la rilevazione subacquea . Tra il 1914 ed il 1918 venne ampiamente utilizzato il SONAR nell'individuazione dei sottomarini germanici. **Constantin Chilowsky**, un russo emigrato in Svizzera, e **Paul Langévin**, eminente fisico francese , progettaron e costruirono un apparecchio eco-sonoro, che chiamarono "idrofono", un antesignano degli apparecchi medici sulla base del SONAR, ad emissione eco-pulsati che poi sarebbero stati sviluppati in seguito. Nei primi anni trenta, in seguito alle scoperte di Langevin, molti transatlantici francesi vennero dotati di sistemi di esplorazione eco-sonora subacquea. La seconda Guerra Mondiale vide ulteriori sviluppi negli apparecchi di esplorazione ultra-sonora. Un altro filone nel campo degli ultrasuoni che si sviluppò parallelamente negli anni trenta fu la costruzione di "analizzatori di difetti dei metalli ad ultrasuoni pulsati", utilizzati soprattutto nel valutare gli scafi di grandi navi e le corazze dei carri armati. Il concetto alla base di tali apparecchiature era stato elaborato dallo scienziato sovietico **Sergei Y. Sokolov** nel 1928 all'Istituto Elettrotecnico di Leningrado. Pionieri di tali apparecchi furono **Floyd A. Firestone** dell'Università del Michigan e **Donald Sproul** in Inghilterra. Firestone, nel 1941 brevettò il suo "reflettoscopio supersonico". **Kelvin e Hughes** in Inghilterra, dove lavorava Sproul e produssero anche uno dei primi analizzatori di metalli ad emissione eco pulsata. La versione tedesca fu prodotta da Josef e da Herbert Krautkrämer a Colonia nel 1949. Tali versioni vennero ben presto migliorate in Germania dalla **Siemens** ed in Austria dalla **KretzTechnik**. Successive modifiche permisero l'impiego di frequenze più elevate e di pulsazioni di durata minore, permettendo quindi una migliore risoluzione. La disponibilità poi di amplificatori ad altissime impedenze d'ingresso costruiti con tubi elettrometrici di qualità superiore, nei primi anni '50, permise agli ingegneri di amplificare i loro segnali con conseguente maggiore sensibilità e stabilità delle apparecchiature commerciali.

Tali elettroscopi furono i precursori dei successivi apparecchi medici ultrasonici funzionanti in "A-mode" (unidirezionali) e che vennero usati all'inizio degli anni '50 da **Lars Leksell** in Svezia e **JC Turner** a Londra per lo studio di lesioni cerebrali .



Apparato ultrasonoro per lo scanner della testa

Nel 1953 **Inge Edler** e **Carl Hellmuth Hertz** ottennero il primo tracciato cardiaco in M-Mode. Il principio di funzionamento dei relettoscopi aveva attirato l'attenzione del Dr. **Inge Edler** riguardo alla sua potenziale applicazione nella visualizzazione delle strutture cardiache. Direttore del **Laboratorio Cardiovascolare all'Università di Lund**, era a conoscenza dei tentativi d'usare questa metodica per localizzare i tumori cerebrali. Cercando di raggiungere questo scopo, chiese al fisico **Carl Hellmuth Hertz** (1920-1990), figlio del premio Nobel per la fisica (nel 1925) Gustav, di condurre delle ricerche. Il progetto ebbe inizio con un sonar registrando gli echi del cuore dello stesso Dr. Hertz. Queste prime esperienze suscitavano un interesse tale che Edler ed Hertz progettavano insieme una versione modificata dello strumento e convinsero una ditta di strumenti elettronici medici a costruirne un prototipo. Questo fu chiamato "relettoscopio ultrasonico", e per molti anni servì da strumento per l'esplorazione degli echi cardiaci e la loro genesi. Il relettoscopio fu prestato ai ricercatori dalla Siemens, azienda della quale Gustav Hertz era stato direttore del "Research Laboratory".



Panscanner (Immersione del paziente in un cilindro metallico, poi scansionato da sonde ad ultrasuoni) 1957

Secondo un'altra versione riportata in "The History of Cardiology" del professor L. Acierno si narra che nel maggio 1953 Edler ed Hertz presero a prestito da un cantiere navale una macchina ad ultrasuoni e che, intraviste le promettenti caratteristiche dello strumento, riuscirono ad avere dalla Siemens in ottobre dello stesso anno un nuovo congegno per l'esecuzione dei loro esami. Il loro primo report comparve nel 1953 e riguardò la registrazione continua dei movimenti delle pareti cardiache. Due anni dopo, Edler ed Hertz descrissero il quadro cardiografico con ultrasuoni nelle malattie valvolari mitraliche. Essi pensavano di aver registrato gli echi provenienti dalla parete atriale sinistra e che i vari pattern di queste registrazioni erano sufficientemente distinte da permettere a loro di diagnosticare la presenza della stenosi mitralica. Ulteriori studi rivelarono che gli echi, in realtà, provenivano dal lembo anteriore della valvola mitralica. Edler, prima da solo e dopo insieme ai suoi colleghi, proseguì gli studi anatomici e fisiologici che dovevano servire ad identificare l'origine dei vari tipi di eco. Nel 1961 essi riportarono uno studio sperimentale che condusse ad una appropriata definizione dei movimenti delle valvole aortiche e mitraliche. Sebbene fossero passati solo pochi anni tra questo ultimo studio di Edler ed il suo primo articolo del 1954, in questo arco di tempo, la nuova tecnica catturò l'interesse di molti ricercatori europei.

Gli studi più approfonditi furono quelli eseguiti in Germania da **Effert** che nel 1957 pose l'accento sul valore della "cardiografia ultrasonica". Un altro articolo sul valore diagnostico degli ultrasuoni nelle malattie cardiache fu pubblicato da lui ed un altro gruppo di collaboratori nel 1964. Il team di Effert visitò gli USA agli inizi degli anni sessanta del XX secolo. Durante una visita al laboratorio del Dr. **Claude Joyner** (1925-2006) convinsero lo stesso delle potenzialità cliniche degli ultrasuoni e la loro natura non pericolosa. Joyner era un radiologo, ed unì il proprio interesse a quello di **Gramiak**, un altro radiologo. Entrambi prevedero lo sviluppo della tecnica all'interno dei confini della radiologia. Per anni ci fu un dibattito acrimonioso su chi avrebbe dovuto essere responsabile dell'applicazione clinica dell'ecocardiografia tra i radiologi ed i cardiologi. Questo dibattito alla fine venne risolto in favore dei cardiologi.



Esame ecografico 1960

L'ecocardiografia venne ritenuta, inizialmente, in America, soprattutto come uno strumento per valutare la stenosi mitralica o diagnosticare i rari casi di mixoma atriale. Gli sforzi pionieristici dei primi ricercatori europei aiutarono a rimuovere questa convinzione. La consapevolezza della utilità di tale metodica è attribuibile principalmente ai celebri studi di **Harvey Feigenbaum**. Egli attrasse molti giovani cardiologi

nel suo laboratorio al Krannert Institute in Indiana. Scrisse il primo testo americano sull'argomento. **Sonya Chang** fu il suo tecnico durante questi anni formativi, e la qualità del suo lavoro rimane ancora insuperata. Anche lei, in seguito, scrisse un testo di ecocardiografia. Questo era scritto per i suoi colleghi tecnici. Tutti gli echi a quel tempo erano ottenuti con il cosiddetto M-mode. I pattern di tale tecnica non mostravano apparenti relazioni con le forme anatomiche delle strutture cardiache, e questo rende ancor più rimarchevole lo sforzo dei primi studiosi nel collegare gli aspetti ecografici agli eventi fisiologici e fisiopatologici. I due principali inconvenienti dell'ecocardiografia M-mode, cioè il cosiddetto aspetto "ice-pick" e l'incapacità di visualizzare la vera anatomia, furono superati dall'introduzione di quella che è ora definita "ecocardiografia 2-D". Oggi, la scansione B-mode in tempo reale è comunemente chiamata ecocardiografia "cross-sectional" o bidimensionale. Una certa confusione della terminologia è esistita prima dell'adozione di questo termine da parte dell'American Society of Echocardiography. Una delle prime definizioni fu "cinematografia ultrasonica". Termini favoriti di successivi ricercatori furono "cinecardiografia ad ultrasuoni", utilizzato da Gramiak, "tomografia ultrasonica" suggerito da Kratochwill ed i suoi associati, "ultrasonocardiografia" uno scioglilingua adottato da Ebina, "ultrasonografia cardiaca" offerto da King, e per ultimo "cardiochimografia ultrasonica" avanzato dal gruppo di Nagayama.

Furono sviluppati due tipi di scanner bidimensionali real-time: meccanici ed elettronici. Gli scanner meccanici utilizzavano un motore elettrico per muovere il fascio di ultrasuoni all'interno di un dato angolo. Un altro sistema meccanico che si avvaleva di uno specchio fu sviluppato indipendentemente da **A. Asberg** nel 1967 ed in seguito da **C. Hertz** e **K. Lundstrom**. Entrambi gli approcci non riuscirono a raggiungere nessun successo commerciale ed ora non sono più utilizzati. Due variazioni degli scanner elettronici real-time vennero introdotti nello sforzo di migliorare lo strumento meccanico. Il primo congegno pratico che divenne commercialmente disponibile fu il trasduttore multi-elementi a disposizione lineare. Il fascio ultrasonico poteva essere mosso in modo lineare attivando gli elementi in maniera sequenziale. Tre gruppi che lavoravano indipendentemente tra loro riportarono le loro esperienze con il trasduttore tra il 1971 ed il 1977. Questi includevano un gruppo di olandesi guidati da **N. Bom** (1973), **J. Yoshikawa** ed i suoi associati in Giappone (1977) e il team scandinavo di **Pedersen** e **Northeved** (1977). Lo scanner originale ha subito svariate migliorie. Nonostante questi progressi, il suo principale svantaggio, la necessità di un'ampia finestra acustica, continua ad affliggere l'industria. Dal momento che la sonda è piuttosto grande rispetto alle coste su cui viene posizionata, essa non può essere facilmente angolata sul piano dell'asse di scansione. L'altro scanner real-time utilizza il principio del ritardo di fase ("phased array"). Questo fu introdotto e sviluppato principalmente da **O. T. von Ramm**, **F. L. Thurstone** e **Joseph A. Kisslo** (1977). Lo scanner

utilizza anche un trasduttore multi-elementi che, comunque, crea un singolo fascio elettronico. Ciò era possibile grazie ad un computer o microprocessore che controllava l'invio sequenziale di ogni elemento, e perciò la direzione del fascio ultrasonoro. Tale congegno è diventato il più popolare tra gli scanner real-time. La tecnologia del ritardo di fase, a causa dell'accesso casuale disponibile attraverso guida elettronica, ha aperto la strada alla registrazione simultanea del Doppler e dell'ecocardiografia bidimensionale



L'ecocardiografia Doppler è diventata una componente importante per una completa valutazione ecocardiografica. Questa si basa sull'effetto Doppler che fu descritto per la prima volta da **Christian Johann Doppler** nel 1842. Egli dimostrò che la frequenza del suono riflesso da un oggetto è alterata se tale oggetto è in movimento. Un esempio può essere rappresentato da una persona che sente una nota più acuta se la fonte del suono si muove verso di lui ed una nota più grave se la fonte sonora si allontana da lui. L'effetto Doppler è, in essenza, tale cambio di frequenza in relazione alla direzione del movimento della sua sorgente. Anche il movimento delle cellule del sangue produce un effetto Doppler sulle frequenze ultrasonore. Il grado e la direzione della variazione di frequenza degli ultrasuoni sono collegati alla velocità e direzione del flusso sanguigno. Una delle principali limitazioni dell'ecocardiografia Doppler era la sua mancanza di un adeguato display grafico. Questo problema dovette essere superato prima che la tecnica potesse realizzare il suo pieno potenziale come strumento diagnostico non invasivo. Due gruppi di ricercatori, guidati rispettivamente da **A. N. De Maria** con **D. T. Mason** (1978) e da **C. B. Burckhardt** (1981), ebbero un ruolo importante nel risolvere il problema introducendo l'approccio della trasformata veloce di Fourier per mostrare in video il segnale Doppler. Un altro importante sviluppo fu la

combinazione dell'ecocardiografia Doppler con quella bidimensionale allo scopo di mappare il flusso di colore. Molto delle ricerche originarie proviene dai gruppi giapponesi guidati da **Ryozo Omoto** e **K. Miytake** (1984). Dalla sua introduzione, essa ha goduto di una crescente popolarità nella dimostrazione dei pattern del flusso sanguigno attraverso le camere cardiache, nei vasi sanguigni, sia venosi che arteriosi, ed attraverso gli shunt cardiaci ed extracardiaci. Anche i computer hanno svolto un ruolo importante nell'evoluzione dell'ecocardiografia. Prima di tutto, lo sviluppo di microprocessori più potenti e capaci di manipolare digitalmente i nuovi convertitori a scansione ha aumentato la qualità dell'immagine in maniera considerevole. I computer introdotti hanno permesso all'ecocardiografia di ottenere una continua immagine cinematografica di ogni singolo ciclo cardiaco e si sono dimostrati formidabili nello scoprire le anomalie del movimento della parete miocardica.

Sebbene l'ecocardiografia sia stata introdotta e pubblicizzata come una procedura accurata, non invasiva e senza rischi, recenti sviluppi hanno visto un suo uso sempre maggiore in ambito invasivo. Piccoli trasduttori sono stati posizionati sulla punta del catetere cardiaco in modo tale da rendere possibile le registrazioni intracardiache. Tale approccio venne riportato dal gruppo di **F. Glossman** (1981) e **C. R. Conti** (1979).

M. Schluter ed **Hisanga** (1982) furono i primi a descrivere l'**ecocardiografia transesofagea**. Questa tecnica fornisce immagini del cuore non distorte da coste o polmoni. Essi ottennero le loro immagini posizionando un trasduttore bidimensionale su un endoscopio a fibre ottiche. Tale approccio è divenuto rapidamente popolare, e le indicazioni al suo uso continuano ad espandersi.

Il cateterismo cardiaco

Ispirato da quanto visto su un giornale di chirurgia veterinaria, nel 1929 **Werner Forssmann** (Berlino, 29 agosto 1904 – Schopfheim, 1° giugno 1979) era determinato nel voler applicare sull'uomo il cateterismo cardiaco, magari per somministrare direttamente farmaci attraverso dei tubi di caucciù.

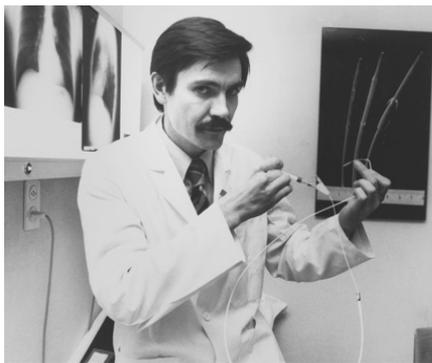


L'ospedale in cui lavorava, chiaramente, non appoggiò la sua idea, perciò non gli venne fornita alcuna "cavia". Arresosi, dopo però essere riuscito a inserire nell'atrio di un cadavere un catetere di caucciù a partire dal braccio destro, credette che l'unico tentativo possibile fosse un'autoesperimentazione. Il primo tentativo di autoesperimentazione fallì perché il suo assistente si rifiutò di proseguire l'esperimento. Il secondo invece funzionò: Forssmann, anestetizzato localmente, si inserì progressivamente il catetere e, postosi dietro uno schermo a raggi X, indirizzò il tubicino precisamente nell'atrio destro. Forssmann non avvertì alcun disturbo e il ritmo cardiaco non ne risultò compromesso. Questa brillante tecnica rimase isolata e sottovalutata per un po' di tempo fin quando negli Stati Uniti trovò nuova applicazione al Bellevue Hospital di New York. Qui si decise di prelevare del sangue dal cuore destro per studiarne la composizione prima del passaggio attraverso il polmone; ben presto venne usato per ottenere altri dati come i valori di tensione dell'ossigeno, i valori legati ai casi di commistione di sangue arterioso e venoso alla presenza di difetti settali. Se cateterizzare il cuore destro fu qualcosa di programmabile ed eseguibile quasi sempre senza problemi, non si può dire lo stesso del cuore sinistro.

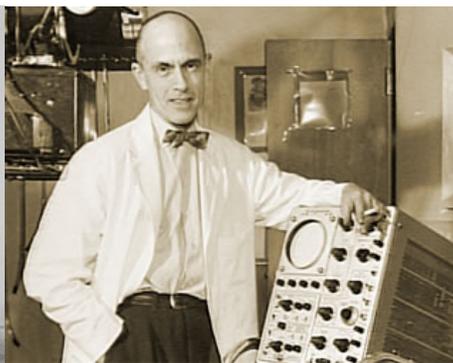
Il dottor **John Ross**, infatti, escogitò l'utilizzo di un triplo catetere per aggirare la difficoltà; più specificamente uno dei tre cateteri era abbastanza sottile da raggiungere il cuore sinistro affiancando la parete settale senza perforarla.

Nel 1931 **E. Moniz** realizzò le prime angiocardioografie destre e polmonari, mentre già nel 1946. **Chavez** aveva trovato una via per effettuare delle angiocardioografie selettive. Nelle ricerche effettuate sul cateterismo cardiaco si distinsero, oltre a **Forsmann**, **Cournand** e **Richards**: tutti e tre ricevettero il premio Nobel nel 1956 per aver reso possibili la raccolta di campioni di sangue, misurazioni della pressione e iniezioni di sostanze radiopache.

Nel 1959 **F. Mason Sones, Jr.** (Oct 28, 1918 - Aug 28, 1985) mentre eseguiva un'aortografia, accidentalmente iniettò un mezzo di contrasto nella coronaria destra, ottenendo per la prima volta l'opacizzazione di un'arteria coronaria. Anche le tecniche di angioplastica percutanea di arterie periferiche si sono sviluppate a partire da un'osservazione accidentale.



Charles Dotter



Andreas Gruentzig



F. Mason Sones

Charles Dotter (1920–1985) durante l'esecuzione di un'angiografia periferica di routine, fece passare inavvertitamente una guida e un catetere attraverso una stenosi dell'arteria iliaca, ottenendo così la ricanalizzazione del vaso stesso. Nel 1974, con l'aiuto di un ingegnere dell'Università di Zurigo, **Andreas Gruentzig** (June 25, 1939 – October 27, 1985) costruì sul tavolo della propria cucina il primo catetere a palloncino usando il polivinil-cloride (Pvc) che, se adeguatamente trattato con il calore, è in grado di assumere una "memoria": a ogni valore di pressione corrisponde un determinato diametro. Con questo tipo di catetere Gruentzig, tra il 1974 e il 1977, eseguì numerose dilatazioni di stenosi di arterie periferiche. Nel 1975, quando l'angiografia coronarica e il bypass aorto-coronarico erano ormai tecniche standardizzate, Gruentzig si avvicinò alla cardiologia. Egli pensò che la tecnica dell'angioplastica con catetere a palloncino (palloncino) potesse essere utilizzata anche per le arterie coronarie e che ciò avrebbe contribuito a ridurre la mortalità dei pazienti, limitandone il numero da sottoporre a intervento chirurgico. Il primo passo fu quello di miniaturizzare i cateteri usati per le arterie periferiche. Usando come cavia un cane, egli riuscì a dilatare le stenosi coronariche (create utilizzando dei fili di sutura) con un catetere derivato da quelli impiegati per le arterie periferiche, modificato in modo da avere un lume centrale per la perfusione distale e una guida metallica fissa in punta. Questa tecnica suscitò molte polemiche nel mondo scientifico in quanto a quei tempi veniva considerata pericolosa anche la semplice angiografia coronarica. Inoltre, le conoscenze e la tecnologia cardiologia erano alquanto limitate. Per tali motivi, Gruentzig non ebbe il supporto dei colleghi medici e chirurghi. Nonostante ciò perseverò negli studi e riuscì a sottoporre ad angioplastica un paziente con interessamento stenotico dell'arteria coronaria sinistra, ottenendo un buon risultato angiografico e l'annullamento del gradiente transtenotico. Tale risultato fu confermato da un controllo angiografico effettuato un mese dopo. Purtroppo, come spesso avviene, la sua metodica si diffuse solo dopo la sua morte, che avvenne il 25 ottobre 1985 in seguito a un incidente aereo. Da quelle iniziali intuizioni, il progresso della cardiologia interventistica ha raggiunto brillanti risultati, tanto che oggi la PTCA è universalmente considerata come terapia efficace per la rivascularizzazione delle aree ischemiche del miocardio. Nuove tecniche si affacciano ormai sulla scena della cardiologia interventistica: l'aterectomia, l'uso del laser e gli ormai diffusi "stent intracoronarici" alcuni dei quali sono rivestiti con particolari sostanze in grado di contrastare la crescita cellulare locale. Sono disponibili nuovi tipi di tecnologie e di materiali che migliorano la performance dei cateteri a palloncino, oltre a nuovi tipi di cateteri a palloncino che permettono la somministrazione locale di farmaci. Il miglior modo per concludere questo riassunto sulle tappe dell'evoluzione della cardiologia interventistica è quello di citare lo stesso Gruentzig: "Qualsiasi cosa diventerà questa metodica, io ho lasciato un segno nella medicina. Forssmann ha dimostrato che è possibile posizionare un catetere nel cuore. Sones studiò selettivamente le arterie coronarie con l'angiografia senza complicanze. Io ho

dimostrato che è possibile lavorare a scopo terapeutico all'interno delle coronarie stesse con il paziente sveglio e comodamente sdraiato".

La chirurgia cardiaca

I primi interventi di cardiocirurgia e chirurgia intratoracica furono permessi dallo sviluppo delle tecniche anestetiche: tra i primi si ricorda quello di **Rehm** del 1896; da quell'anno si iniziarono ad utilizzare anche fluoroscopia e tecniche di radiologia: tra i fautori dell'impiego di queste ultime ci fu **Karel Frederik Wenckebach**, che si serviva di un roentgenografo.

Nel 1920 **Henry Souttar** (December 14, 1875 – November 12, 1964) aveva immaginato di poter operare le valvole, una volta compresa la loro struttura durante l'esecuzione di varie autopsie. Inoltre egli aveva sperimentato impianti di valvole artificiali su alcuni animali, ma queste ultime si rivelavano sempre inefficaci o strette. Del resto questo insuccesso gli aveva permesso di comprendere che era facile separare le valvole non solo con una lama tagliente ma anche con un dito. Si assunse in seguito la responsabilità di operare una bambina che soffriva di stenosi mitralica: procedé con una toracotomia sinistra e dopo aver aperto il pericardio avvolse l'atrio con un nastro di seta. Successivamente tenne stretto l'atrio con una pinza in modo da poter far un'incisione e percepire la stenosi. Proprio con il dito separò i lembi fusi.

Un altro intervento prodigioso effettuato su una bambina fu quello del dottor **Gross** al Children Hospital di Harvard; questa soffriva difetto del dotto di Botallo. Gross intervenne sempre mediante toracotomia sinistra e con legatura attorno al dotto di Botallo: scomparve immediatamente il soffio sistolico e seguì un decorso postoperatorio sereno. Tra i primi interventi decisamente più complicati si ricordano quelli a cui furono sottoposti due individui affetti da stenosi istmica dell'aorta (1944). L'audace chirurgo fu il quarantenne **Clarence Crafoord**, il quale agì utilizzando una pinza in corrispondenza della zona d'origine dell'aorta: la cosa straordinaria fu che riuscì a dimostrare che l'interruzione del flusso aortico può prolungarsi senza danni apparenti per oltre venti minuti.

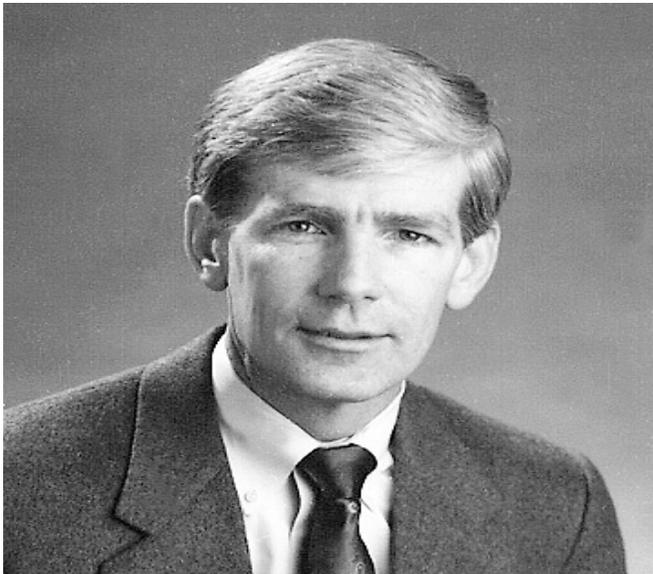


E' impossibile descrivere in poche righe il tumultuoso progresso della medicina e della cardiologia nell'ultimo secolo. Recente ma esaltante è l'avventura della cardiocirurgia che culmina il 3 dicembre 1967 con il crollo di un mito. Il primo trapianto di cuore nell'uomo fu eseguito a Città del Capo nel 1967 da **Christian Barnard** (Beaufort West, 8 novembre 1922 – Pafo, 2 settembre 2001).

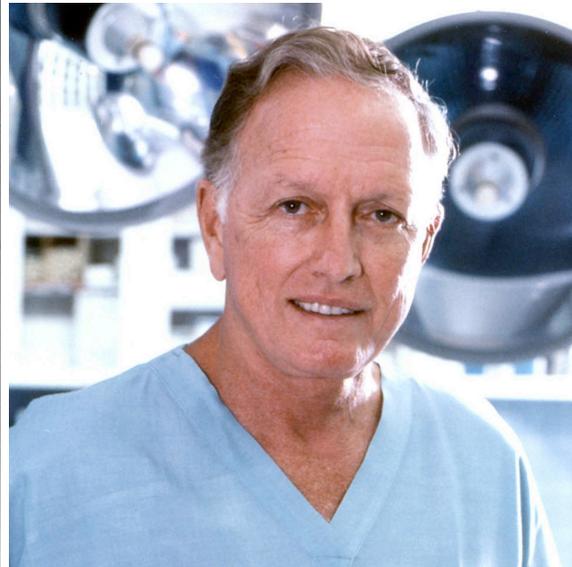
L'impatto emotivo che provocò fu pari a quello di un altro evento epocale, che accadde pochi anni dopo: lo sbarco dell'uomo sulla luna. I primi interventi di by pass aorto-coronario vennero effettuati nel 1969

Il cuore artificiale

Il primo trapianto di cuore artificiale fu operato da **Denton Cooley** (Houston, 22 agosto 1920): colui che vi fu sottoposto restò in vita per circa sessantaquattro ore con questo cuore ad aria compressa. È da notare come la FDA all'epoca era impegnata nella tutela dell'etica e non diede immediatamente il suo consenso per operare ancora altri casi, ma ne diede il permesso al gruppo di W.J. Kolff per l'esito positivo di alcune sperimentazioni: il trapianto era già stato provato su quindici animali che erano sopravvissuti tutti per oltre cento giorni.



William DeVries



Denton Cooley

Nel 1982 il dottor **W. de Vries** impiantò un cuore artificiale in un sessantunenne affetto da cardiomiopatia; esso era in poliuretano ed era costituito da due camere e sistemi di membrane collegati ad un apparecchio che dava la forza necessaria a pompare il sangue attraverso aria compressa. Il rischio che si verifica è quello che il sangue pompato al minuto possa diminuire drasticamente: da sei-sette litri può spingersi al di sotto dell'uno.

I tentativi di riprogettazione da parte del dottor **Lapeyre** all'Hopital Broussais sembrano avere un buon riscontro nella risposta a questo problema: il cuore studiato simula quello naturale, essendo suddiviso allo stesso modo. Un altro prototipo interessante è stato presentato dal dottor **Carpentier**; esso sfrutta membrane pulsanti e una forza di spinta di natura elettromagnetica e non ad aria compressa. L'avanguardia sembra spettare invece agli studi del dottor **Monties** a Marsiglia; la sua intuizione sarebbe quella di usare una pompa ipocicloidale basata sul principio del compressore di Maillard-Wenkel, alimentata elettricamente; un'altra sua novità è legata all'introduzione di un materiale leggero quale il carbonio ceramico, nettamente superiore al vecchio acciaio.

Un'alternativa al cuore artificiale è stato quello di un babbuino: è il caso di un trapianto eseguito nel 1984 su un bambino nato prematuro e condannato a un'ipoplasia congenita. Il tentativo alla fine fallì, ma teoricamente era possibile che funzionasse: la scoperta della ciclosporina aveva impedito che si verificasse il rigetto dei trapianti.