

LE PIÙ RECENTI RICERCHE SULLA MALARIA ED ALCUNE LORO APPLICAZIONI (*).

Desidero innanzi tutto esprimere al prof. Marotta la mia gratitudine per l'onore fattomi di poter tener questa conferenza avanti a Voi, nell'aula di questo Istituto, per il quale ho naturalmente — fra tutti gli istituti del mondo — un sentimento speciale di lealismo e di orgoglio. Nel scegliere e direi quasi osare di parlare della malaria avanti ad un uditorio a cui non solo i fatti compiuti sono familiari ma pure i volti e le personalità di Marchiafava, Golgi e Grassi, Dionisi e Bignami, Bastianelli e Canalis, e dei più recenti malariologi i quali lavorano così fervidamente fra noi, sono certo che Voi non potete fraintendere i motivi che mi hanno indotto da osservatore indipendente, ed in certo modo, internazionale del campo malarico, a riassumere brevemente, e senza addentrarmi a fondo, le recenti spiccate scoperte dell'Italia e dell'estero; di pesare l'importanza pratica di esse come aiuti per la nostra eventuale capacità di combattere l'infezione.

Dico « eventuale » poichè, malgrado le stupende realizzazioni in Italia raggiunte durante questi ultimi anni, e di cui il mondo si è reso pienamente edotto; malgrado la riuscita colonizzazione della vasta zona delle Paludi Pontine tanto vicine a noi, e che erano inabitabili da oltre 2000 anni per causa della malaria; malgrado il Panama e vari singoli successi sulla malaria, questa malattia rimane ancora il nemico più diffuso e distruttivo del genere umano. Non conosciamo alcun metodo da proporre ai governi dell'India, dell'Africa e della Cina, mediante il quale noi possiamo incoraggiarli a ritenere che essi possano, con mezzi finanziari ragionevoli, sradicare o diminuire la malaria che tanto affligge le loro popolazioni indigene rurali.

E' strano perciò ricordare come ai principali malariologi di 40 anni fa sembrassero soddisfacentemente risolti tutti i problemi fondamentali

(*) Lezione tenuta nell'Istituto di Sanità Pubblica il 13 maggio 1938-XVI.

della lotta antimalarica. Nell'anno 1900 Roberto Koch aveva ideato un metodo di trattamento intensivo con la chinina, il quale, se rigorosamente applicato ad intere comunità, avrebbe, secondo Koch, risolto ovunque il problema della malaria. «Dopo tutte queste esperienze — scriveva Koch — ritengo che ho il diritto di dichiarare che noi ci troviamo in una posizione da rendere ogni regione malarica interamente, o quasi, libera dalla malaria, mediante la procedura da noi descritta». Anche Ross a quella epoca aveva un'uguale fiducia, e fino alla sua morte, nella lotta antianofelica, tanto è che egli mi disse un giorno che ulteriori ricerche avrebbero avuto poco valore, aggiungendo che i fini pratici erano stati raggiunti e che le cognizioni di allora attendevano solo di essere applicate perchè la trasmissione della malaria cessi ovunque, anzi quasi immediatamente. Noi non siamo stati mai tanto felici circa la malaria nè prima nè dopo quel giorno. Ma cosa mai è avvenuto di queste splendide previsioni e di speranze così lusinghiere? Alcuni anni dopo, la Commissione della Malaria della Società delle Nazioni, viaggiando attraverso il mondo, trovò ovunque ben poco di incoraggiante: idee controverse fra i malariologi, mancanza di uniformità nei progetti, nessuna organizzazione riuscita per la lotta; solo un numero infinito di teorie individuali contrastanti, e pochi sforzi inordinati qua e là che servivano per rilevare le insufficienze della mobilitazione contro il nemico. Le armi forniteci dall'esperienza sembrarono spuntarsi nelle nostre mani. La Commissione rilevò nel 1927 come: «La storia di particolari campagne antimalariche è principalmente la registrazione di aspettative esagerate, seguite, prima o poi, da delusioni ed abbandono dell'opera. Questa registrazione di fallimento e di speranze deluse rende chiaro come l'unica prospettiva di un vero progresso sta nella rinnovata attività di uno studio continuo della malattia sotto tutti i suoi aspetti».

Ritengo che buona parte dello scoraggiamento a quell'epoca non era dovuta agli insuccessi delle singole campagne antimalariche, come afferma il rapporto, poichè molte campagne rappresentarono in realtà un successo, come ho potuto constatare dalle mie personali osservazioni. Era dovuta invece al fatto che questi successi non poterono ripetersi in altri paesi e da altri, ed in condizioni diverse. Metodi riusciti, di cura e di lotta antianofelica nelle mani di alcuni, fallirono invece in mani di altri. Essi furono causa di diffidenza fra coloro stessi che lottavano contro la malaria, mentre avrebbero dovuto far sorgere il sospetto che la malaria

stessa differenziava in modo vitale da un posto all'altro. Le nuove ricerche hanno gettato luce su molte di queste inconsistenze e variabili della malaria, le quali ci rendevano perplessi e paralizzavano persino i nostri sforzi. Se queste ricerche non ci hanno dato armi nuove o miracolose, però hanno almeno sollevato il velo che ostruiva la chiara visione durante la nostra lotta. Prima di ogni altra cosa prendiamo in considerazione ciò che è avvenuto del Plasmodio, soggetto ai metodi nuovi di ricerca.

Le ricerche sul plasmodio.

Laveran riteneva che la malaria fosse una malattia singola, ma Golgi e Marchiafava ben presto dimostrarono ch  vi sono tre entit  diverse. I parassiti sono diversi cos  nell'apparenza, come nel ciclo della loro vita e nelle manifestazioni cliniche. Uno stesso individuo pu  contrarre tutti e tre tali parassiti successivamente, poich  una delle infezioni non d  la immunit  per le altre due. Infatti uno stesso individuo pu  albergare tutte e tre le infezioni contemporaneamente. Questo   un fatto comune nelle zone iperendemiche. Ma ora sembra che ci siano pi  di tre specie di plasmodi umani. Varie altre sono state descritte negli anni recenti: il *P.tenue*, il *P.ovale* ed il *P.aethiopicum*. La constatazione che un attacco di malaria provoca un miglioramento, e spesso guarisce lo stadio paralitico della sifilide, rese possibile lo studio di queste forme quando furono indotte deliberatamente negli ammalati umani. Cos  ben presto si scopr  che l'attacco malarico, specialmente se seguito da una ricorrenza, offriva la completa resistenza a qualunque ulteriore infezione con lo stesso parassita e per un lungo periodo di tempo che raggiunge parecchi anni.

Per esempio James infett  un'ammalata con un ceppo di *P.vivax* proveniente da Madagascar nel gennaio 1926, e dopo quattro recrudescenze la paziente guar  spontaneamente. Dopo otto mesi parassiti si manifestarono con la febbre, ma, di nuovo, ella guar  spontaneamente. Dopo altri 15 giorni ella ebbe nuovamente una recrudescenza. Rimase poi un anno senza sintomi quando vennero in seguito applicati gli anofeli infettati con lo stesso organismo, tre volte nel 1928 e tre volte nel 1929. Un gruppo diverso di anofeli con ricchissima infestazione fu impiegato ogni volta — in tutto 405 zanzare — senza alcuna reazione n  parassitaria n  febbrile. Dopo tutto questo un'inoculazione con il *P.falciparum* produsse

un forte attacco di malaria. Dopo due mesi l'ammalata era ancora immune al *vivax*. Infettata dopo un anno con il *P.ovale*, ebbe un attacco tipico, dopo il quale si dimostrò ancora resistente al ceppo originale di *P.vivax*.

Sembra che sia impossibile di ottenere in laboratorio un caso cronico di malaria, con la splenomegalia. Com'è diverso tutto ciò nella natura! Un contadino sardo o macedone può avere per tutta la sua vita attacchi ripetuti, ed anemia; si forma gradualmente una milza ingrossata in permanenza, con parassiti nel sangue ad intervalli frequenti, e può morire anche di chachessia malarica. Basandosi sull'esperienza di laboratorio si dovrebbe ritenere che qualunque individuo, risiedente in una zona endemica, diventi completamente immune in breve tempo a tutte e tre, e anche a tutte e sei le specie di Plasmodio. La malaria tenderebbe così a scomparire in tutti i piccoli villaggi, come fa la febbre gialla dove intiere comunità diventano immuni per anni finchè la successiva generazione suscettibile non abbia raggiunto una data età. La malaria endemica è stata perciò un mistero, poichè solo il tipo epidemico fu potuto riprodursi nel laboratorio.

Furono intrapresi scambi di parassiti, effettuati fra i laboratori in diversi paesi mediante l'invio per aeroplano delle zanzare infette, e ben presto ci si accorse che il *P.vivax* del Madagascar non proteggeva un individuo dal *vivax* d'origine diversa; dall'Olanda, dall'Italia, dalla Rumania o dall'India, o persino da un'infezione derivata da un altro caso di malaria nello stesso paese. Questi parassiti si assomigliano molto ma esiste una profonda differenza immunologica, come se fossero specie diverse. Vi era poca o affatto immunità incrociata. Le infezioni si comportavano come malattie diverse per ciò che riguardava il corso clinico, la durata d'incubazione, il numero dei merozoiti, e la rispondenza al trattamento. Il ceppo romano di *falciparum* richiede otto volte più chinina del ceppo indiano.

I casi cronici della malaria non sono perciò altro che infezioni miste con un numero indefinito di diversi ceppi di plasmodio, ed un insieme di questi casi costituisce la malaria endemica. Quanti ceppi vi sono per ogni specie comune non lo sappiamo. Mulligan e Sinton isolarono sette ceppi del *P.knowlesi* da un gruppo di scimmie della Malesia. I parassiti erano completamente uguali in apparenza, ma non dimostrarono alcuna

immunità incrociata. Si tentò di infettare la stessa scimmia con tutti i ceppi del *P.knowlesi* uno dopo l'altro, lasciando alla scimmia il tempo da ristabilirsi dopo ogni infezione e prima di iniziarnela seguente. Per questi esperimenti occorre molto tempo (quasi due anni) ed in fine non si riuscì ad inoculare l'intera serie. La scimmia, dopo essersi rimessa da cinque diversi ceppi, ricevette la sesta infezione il 523mo giorno. Era da ritenersi che un altissimo grado di tolleranza fosse prodotta in un animale nel quale un'infezione cronica, con cinque differenti parassiti, aveva perdurato per diciassette mesi. Nondimeno il sesto ceppo si dimostrò rapidamente letale malgrado il trattamento.

Sinton ha osservato che uno dei ceppi del *P.knowlesi* ebbe una tendenza a ricadute molto più frequenti degli altri ceppi. Se i ceppi posseggono delle proprietà singolari di questo genere si può pensare che essi differiscano biologicamente e clinicamente in altri modi. Sembra possibile che vari ceppi del *falciparum* possano avere una tendenza a localizzarsi in diversi organi, e che certi, più che altri, potrebbero forse scegliere come sede il cervello, e perciò produrre un'alta proporzione di casi perniciosi. Giglioli suggerisce che certi ceppi potrebbero possedere la facoltà di produrre l'emoglobinuria. Tuttavia, recentemente in Grecia macedone Foy ha avuto occasione di iniettare a paralitici, organismi malarici provenienti da 58 casi di emoglobinuria, senza che questa si sia riprodotta in alcun caso.

Malgrado tutto ciò la molteplicità dei ceppi parassiti è un fatto che ci aiuta a comprendere la malaria nelle condizioni naturali. Anche nel 20° secolo molte popolazioni rurali del mondo (come nei Balcani, nell'Africa, nella Cina, nell'India e nel Sud America) sono protette solo dall'immunità agli effetti di questa infezione, precisamente come nelle migliaia di anni che precedettero la scoperta della chinina. Recentemente ho osservato una malaria endemica di una certa intensità in villaggi dell'Egitto, là dove la chinina non è stata portata alle popolazioni. In condizioni simili, la resistenza attiva all'infezione da parte della popolazione, si manifesta per l'ingrossamento generale della milza, dovuto alla forte moltiplicazione dei fagociti, che dominano i parassiti. Tre situazioni possono prodursi da simili condizioni: prima, quella nelle zone temperate ove la resistenza acquisita ai ceppi locali si perde, per la maggior parte, nell'inverno, ma si acquisisce gradualmente attraverso gli anni negli

adulti, i quali raramente presentano parassiti terzanari nel sangue dopo l'età di 19 anni; la malaria da *vivax* diventa una malattia infantile, come Missiroli ha indicato per la Sardegna, benchè la si trovi negli anofeli nella stessa proporzione del *falciparum*. Se la popolazione deve immunizzarsi contro molti e vari ceppi e specie, allora le milze sono notevolmente ingrossate tanto negli adulti che nei bambini. Ma in qualche paese mediterraneo, come la Spagna, il Portogallo e l'Egitto, il *vivax*, che conferisce più facilmente un'immunità, è il parassita che prevale, e forse il numero dei diversi ceppi è limitato e ridotto a coloro che sono adatti alle caratteristiche locali di clima e anofelismo. Si osserva in questi paesi un'alta incidenza epidemica con molti casi in estate, ma il livello endemico è basso, e l'indice parassitario presenta il carattere anomalo di essere molto più alto dell'indice splenico. Una superinfezione costante, ad intervalli abbastanza lunghi, con pochi stipiti, potrebbe forse indurre una tolleranza al parassita senza un notevole ingrossamento della milza. Così nell'Egitto ed in certe parti dell'India si trovano gruppi di bambini con un alto indice parassitario mentre le milze sono appena palpabili.

La seconda situazione si avvera là dove esiste una immunità ereditaria della razza contro la malaria, come si osserva nei negri dell'Africa. L'immunità contro il *vivax* è solida; meno solida contro il *malariae*, e più debole di tutti contro il *falciparum*. Schwetz, nel Congo belga, ha trovato che il *vivax* è già raro a tre anni di età e scompare completamente a cinque anni; si trova raramente il parassita della quartana a dieci anni e a quindici anni scompare; e dopo quest'età l'unico parassita che si reperta è il *falciparum*, che produce però pochi sintomi della malattia. Questa immunità fu trasferita in America dagli schiavi originali ed ha persistito sempre dopo nei discendenti. Negli Stati Uniti, Boyd non riesce a utilizzare il *vivax* nel trattamento dei negri paralitici, poichè quasi nessuno di essi, inclusi i bambini, possono essere infettati con i ceppi americani.

L'immunità dei negri nell'Africa è piuttosto contro i sintomi che contro il parassita, cosicchè troviamo di nuovo l'indice parassitario a quasi al cento per cento, mentre le milze ingrossate sono difficilmente osservabili in individui oltre i 15 anni.

La terza situazione è stata descritta da Wilson recentemente, e si manifesta nelle popolazioni non immuni, nei tropici. Esse sono soggette

a ripetute infezioni, da molti ceppi, durante l'anno intero. Ogni individuo passa un periodo della infanzia di un'acuta sensibilizzazione ai parassiti malarici con una splenomegalia molto accentuata, e dopo, nel caso che egli sopravviva, acquista la piena immunità; la milza diminuisce, data la poca attività di essa, e l'indice parassitario del gruppo si mantiene ad un livello maggiore dell'indice splenico. I malariologi italiani non sono avvezzi a trovare l'indice splenico più basso di quello parassitario nelle regioni a malaria endemica, poichè l'attacco molteplice dei vari ceppi parassitici, in combinazione con la lunga interruzione nella trasmissione durante l'inverno, mantiene i fagociti sempre sensibili e mobilitati, conservando una milza attiva ed ingrossata per tutta la vita.

La ricomparsa intermittente dei parassiti nel sangue, dopo una guarigione clinica, ha costituito sempre la maggior difficoltà nei tentativi di sradicare la malaria endemica per mezzo dei farmaci. Gli esperimenti di laboratorio nella malarioterapia dimostrano che se la malaria è indotta mediante l'inoculazione di sangue, non ha tendenza alle recidive come ne è il caso in seguito alle punture infettive delle zanzare. In altre parole, sembra che la recidiva sia collegata in qualche maniera con la trasformazione sporozoitica del parassita, e non con i merozoiti del ciclo asessuale. Poichè dopo l'inoculazione, anche con un numero rilevante di sporozoiti, non si riesce, mediante qualunque metodo, di trovare nel sangue circolante alcun organismo per più di due terzi del periodo di incubazione, è stato suggerito che un ciclo speciale della forma sporozoitica avviene nelle cellule dei tessuti dell'ospite in modo da adattarlo al suo nuovo ambiente.

Raffaele ritiene di aver trovato delle tracce di questo ciclo nel sistema reticolo-endoteliale negli uccelli e nell'uomo, e che questo spiega perchè non si riesce a trasmettere la malaria mediante l'inoculazione di sangue durante l'incubazione; e siccome gli organismi nei tessuti sono protetti contro la terapia prolungata, ricompaiono in seguito, e così si produce una recidiva. L'idea di un ciclo sporozoitico non è nuova, e fu proposta tanto da Grassi che da Golgi come una spiegazione del mistero d'incubazione e di recidiva, e James ne trovò una indicazione nei suoi esperimenti sui paralitici. Però, sebbene le recidive possano in qualche modo dipendere da un tale ciclo exo-eritrocitico, l'invasione dei tessuti cellulari da parte dei parassiti malarici pare essere un fenomeno del tutto

indipendente dagli sporozoiti e dalla loro destinazione nel corpo dell'ospite. In diverse forme di malaria aviaria le cellule del sistema reticolo-endoteliale s'infettano anche quando il parassita è passato un gran numero di volte da un uccello ad un altro mediante l'inoculazione di sangue.

Per questi nuovi problemi della malariologia l'uomo non si è però dimostrato di essere, dopo tutto, un adatto soggetto del laboratorio. La sperimentazione sull'essere umano è limitata in molte direzioni, poichè deve essere ristretta a quel che rappresenta un beneficio per il malato, e riguarda principalmente il *vivax*, poichè i ceppi virulenti del *falciparum* non possono essere utilizzati senza trattare continuamente i pazienti, e il *malariae* è solo trasmissibile praticamente mediante inoculazione di sangue. I malati non possono essere sacrificati nei vari stadi interessanti della loro infezione per poter osservare un loro organo; pochi muoiono, ed in questi, la malaria è solo una complicazione della malattia originale che si cura, e quasi l'intero campo della patologia sperimentale è terreno proibito.

Non si possono affatto utilizzare le scimmie poichè nessuno finora ha potuto trasmettere la loro malaria mediante qualche specie di insetto, e perciò nessuno ha mai visto gli sporozoiti di uno qualunque dei parassiti malarici della scimmia. I canarini sono piccolissimi e delicati, poco assai del loro sangue può essere estratto senza creare un grave danno. Brumpt ha trovato recentemente un parassita malarigene dei pollastri di Ceylon, trasmesso dalla *stegomyia*. Sembra che questo sia un animale ideale da esperimento, dato che è grande, costa poco ed è sempre omnipresente e facilmente infettabile mediante la puntura di una zanzara, facile ad allevare nel laboratorio. La questione è se il parassita rassomiglia abbastanza a quello umano da essere di valore per i nostri studi. Alcune forme molto strane, completamente diverse da ogni altro plasmodio, sono state trovate nei capillari del cervello; si solleva così la questione se detta malattia dei pollastri, scoperta da Brumpt, non sia un'infezione mista di plasmodio e di un altro organismo. E' da sperare comunque, che il pollo possa risultare di grande utilità per le future esperienze, specialmente nel campo terapeutico.

Purtroppo non si è mai riuscito a guarire più del 50 per cento dei nostri casi di malaria con qualunque farmaco a nostra disposizione. La malaria non si guarisce forse oggi più rapidamente che 30 oppure 300

anni fa. Ma le esperienze di laboratorio hanno avuto una notevole influenza sui metodi di trattamento. Certo ognuno si ricorderà della cura comune della malaria che consisteva in iniezione perfino di 4 grammi di chinina al giorno durante l'attacco febbrile acuto, seguito da un periodo di trattamento che durava almeno otto settimane. Io stesso mi curavo così quando presi la malaria, eppure non mi riuscì ad impedire che avessi il numero medio di recidive. Oggi anche i medici tradizionalisti somministrano da 1 a 1,5 grammi al giorno per un periodo di sette a dieci giorni, ed alcuni ritengono essere più adatto troncare la cura appena la temperatura ritorni definitivamente normale. E' la chinina che è divenuta più efficace o il plasmodio si è reso più suscettibile al trattamento? No, la risposta sta nel fatto che noi abbiamo cessato di chiedere l'impossibile al farmaco. La vecchia teoria che le ricadute sono dovute ad una cura insufficiente, e la nuova teoria che si debbono ad una cura eccessiva, cedono di fronte a quella che la malaria produce delle recidive per ragioni indipendenti dal trattamento.

Forse, un giorno, si scoprirà un farmaco capace di sterilizzare il corpo del plasmodio; medicamento atto a raggiungere quell'ipotetico ciclo sporozoitico dal quale dipende forse la persistenza dell'infezione nell'organismo. Ma anche in questo caso i farmaci non daranno prova di essere un modo nè facile nè poco costoso per eliminare la malaria. E' difficile e costoso mantenere un'intera popolazione sotto l'influenza di una medicina per tutta la stagione malarica, anche in una zona temperata. Nei tropici il trattamento dovrebbe essere permanente. La mia esperienza in Albania dimostra che la popolazione è al principio entusiasta, ma ben presto, passata la novità, questo sentimento svanisce ed una grande percentuale rifiuta persino di prendere il farmaco. Nessuna campagna di trattamento può così sradicare tutte le sorgenti d'infezione che esistono, che sono principalmente nei bambini più piccoli. Il processo deve così perseguire da un anno all'altro fra una crescente indifferenza e persino attraverso ad una attiva opposizione.

Notevoli successi sono stati raggiunti con i nuovi medicinali sintetici, ma per dei periodi limitati e con grande costo. Certo tutta la nostra esperienza serve a dimostrare che là dove è possibile economicamente ridurre lo sviluppo degli anofeli, e di attaccare o difendersi contro

le zanzare adulte, questo deve essere di preferenza il metodo da seguire sopra ogni altro, nella lotta antimalarica.

Devo rendere chiaro però che chiamando il trattamento una misura inefficiente, voglio dire che non si può sperare con quello di sradicare la malaria e di estinguere le sue sorgenti: l'assistenza medica è sempre un dovere del governo, e specialmente quando si tratta di popolazioni malariche. Dobbiamo anche riconoscere il fatto che la lotta anti-anofelica non si è dimostrata attuabile, coi metodi odierni, nelle popolazioni rurali dei tropici, e in molte altre circostanze. In tali casi si è ricorso, spesso con successo, all'uso profilattico di medicinali. Per esempio, durante l'attuale crisi finanziaria nel mondo, molte piantagioni di caucciù nella penisola malese non hanno potuto mantenere costose misure anti-anofeliche, e le hanno sostituite con i farmaci. In tal modo poterono mantenere la mano d'opera sufficientemente sana e in condizione di lavorare. Ma, anche dopo diversi anni di cura intensiva, ogni tentativo di sospendere il trattamento ha condotto entro un mese ad una recrudescenza della malaria molto più grave di prima.

Ricerche sugli anofeli.

Bisogna ammettere che la scoperta della trasmissione della malaria per mezzo della zanzara non fu seguito da progressi da fare epoca nella lotta antimalarica. Ross, naturalmente, fu molto deluso, e spese i suoi ultimi anni a fare continue pressioni sui governi ostinati, perchè prosciugassero tutte le paludi del mondo per giungere così ad eliminare ovunque la malaria. Egli attribuì il mancato progresso all'ignoranza, all'apatia ed all'inefficienza delle autorità. Ma Grassi era più realista e presto scoprì che gli anofeli potevano volare molto oltre il mezzo chilometro che originariamente fu ritenuto il loro limite, o osservò pure che il loro sviluppo non era ristretto alle paludi, ma avveniva anche nei canali di scolo delle paludi stesse. Ciò che spinse Celli probabilmente ad esaltare la chinina come l'unico mezzo pratico preventivo, era l'osservazione scoraggiante fatta ad Ostia: cioè che, dieci anni dopo il compimento del sistema di drenaggio e dall'inizio del lavoro delle grandi idrovore, la malaria era quanto mai intensa. D'altra parte egli scoprì che vi erano anche paludi vicino a Massarosa e a Napoli dove la malaria non esisteva.

« Ad ogni modo il paludismo e anofelismo senza malaria », scriveva Celli, « aprono un'altra lacuna da colmare nel campo delle nostre conoscenze epidemiologiche attuali e indicano una orientazione profilattica affatto indipendente dalla teoria anofelica ». E la Società delle Nazioni non fece altro che ripetere le sue parole venti anni dopo nel Secondo Rapporto della Commissione della Malaria che incominciava: « Quando fu fatta la scoperta del ciclo anofelico del parassita si ritenne quasi universalmente che un unico e semplice metodo era stato dato in nostro potere per una possibile applicazione in tutte le regioni malariche. Da quel giorno ad oggi sono passati tre decenni, e oggi come allora un tale metodo è ancora da ricercarsi ».

Mi sembra che la Commissione della Malaria non fu del tutto giustificata nell'ignorare completamente le quattro potenti armi già in nostro possesso contro la zanzara, e che tali armi anche se non miracolose, erano almeno efficienti in date circostanze: cioè, la protezione meccanica, il verde di Parigi, gli insetticidi come Flit, ecc., e le gambusie. Queste già oggi impediscono lo sviluppo in tutto il mondo di una grande quantità di malaria.

Malgrado tutto ciò vi sono due buone ragioni perchè nessun progresso spettacoloso sia stato fatto sulle direttive prospettate da Ross, ed ambedue queste ragioni furono indovinate da Grassi e da Celli. Prima di tutto, il mondo aveva sempre riallacciato il « paludismo » alle « paludi ». Sembra che Ross ritenesse che le zanzare malarigene si sviluppassero generalmente nelle paludi o in altri tipi di acque stagnanti, non solo inutili all'uomo ma che, eliminate, avrebbero rappresentato un vantaggio, e, col tempo, un'economia. Così i malariologi antichi rimanevano perplessi avanti alla « malaria senza paludi », e la chiamavano « paradossale ». Ora si sa che metà della malaria del mondo è di questo genere. Celli stesso ha osservato come nell'Italia meridionale le regioni paludose costituiscono appena una piccola parte dell'area totale dominata dalla malaria. Gli americani sono i più fortunati nel problema anofelico. Essi hanno un unico anofele pericoloso, e questo si sviluppa solo nell'acqua stagnante. L'Europa ha almeno tre specie d'anofeli che trasmettono la malaria, e due di queste specie possono svilupparsi sui margini dei corsi d'acqua e dei canali correnti. I lunghi fiumi della Sardegna e della Sicilia che scorrono attraverso le vallate, e sono causa di quasi

tutta la malaria, sarebbero inocui come focolai in America. Le paludi possono essere prosciugate o colmate, ma cosa si può fare in modo permanente con l'acqua corrente, per impedire lo sviluppo delle zanzare?

Vi è pure un'altra ragione perchè la maggior parte dei malariologi esitava, malgrado la scoperta della trasmissione della malaria, a consigliare ai governi di abbandonare la chinizzazione intensiva, e di investire grandi capitali nella lotta antianofelica. La malaria, molto diffusa com'è, non è tanto universale quanto l'anofele; nè e, nella maggioranza dei luoghi, in rapporto col numero degli anofeli. « Infatti », scriveva Celli, « alle volte è in proporzione *inversa* ». Un articolo influente di James del 1929 porta la discussione sulle cause della scomparsa della malaria in Inghilterra. « In un numero di regioni », scriveva James, « dove la malaria non si è diffusa, la prevalenza degli anofeli era maggiore che nelle aree endemiche..... Infatti, raramente, o mai, è stato possibile ovunque mettere in rapporto l'abbondanza numerica degli anofeli con la quantità di malaria.... E' sorprendente come una sezione della scuola tradizionale di malariologi ancora basi la propria fede sulla « riduzione anofelica » come il miglior metodo di lotta contro la malaria ». Ma tutti questi giudizi, come vedremo, erano basati su erronee premesse.

Mentre Grassi aveva provato che la malaria era trasmessa solo dall'*Anopheles*, Stephens e Christophers dimostravano già nel 1902, nell'India, che le 150 specie di anofeli non sono affatto tutte pericolose. Di fatti il numero dei vettori in una singola regione è veramente piccolo. Nel Ceylon ve ne sono 18 specie, ma un unico vettore; e per vaste estese dell'America, dell'Africa, dell'India e dell'Oriente vi è un solo vettore. L'Europa fa eccezione quando, come si verifica alle volte, due specie vettrici si trovano nella stessa area: per esempio, il *superpictus* ed il *labranchiae* nelle Calabrie, e forse anche tre a Foggia dove l'*elutus*, il *labranchiae* e l'*atroparvus* sono stati osservati in una ristrettissima zona. L'esistenza di un solo vettore in una regione ha portato alla cosiddetta « species sanitation », ovvero lotta contro *una* specie, applicata per primo nella Penisola di Malesia da Sir Malcolm Watson. Praticamente si trascurano completamente i focolai degli anofeli innocui. Per esempio, nelle Isole Filippine, i ristagni e le risaie non producono affatto anofeli pericolosi; questi si sviluppano nell'acqua dolce dei corsi d'acqua nelle colline, e Swellengrebel riferisce che nell'Unione di Sud Africa il vettore

malarico sviluppa solo nei ristagni temporanei prodotti dalle piogge, e non nelle grandi paludi. Gli ingegneri disposti a consultare il biologo hanno potuto risparmiar molto danaro limitando i loro sforzi alle acque incriminate.

Perciò è di primaria importanza determinare in qualsiasi regione quali siano le zanzare pericolose e in quali tipi d'acqua siano i loro focolai. Se un anofele è o no pericoloso, ciò non dipende dalla sua infettività con parassiti malarigeni nel laboratorio, ma sopra quale data specie di animale preferisce nutrirsi, e se ha l'abitudine o no di entrare nelle case in cerca di alimentazione. Per esempio, in Toscana, nella regione paludosa intorno a Viareggio, si trovano due anofeli prevalenti che possono ambedue essere infettati con la malaria. Il *maculipennis* entra volentieri in qualunque ricovero costruito dall'uomo; ed infatti passa la maggior parte della sua vita sotto un tetto, ma non punge l'uomo, mentre il *pseudopictus* punge avidamente, ovunque incontra l'uomo all'aria libera, ma raramente entra nelle abitazioni. Nè l'uno nè l'altro è pericoloso.

Esistono ancora parti del mondo ove si combatte la malaria senza però che si conosca il vettore. Nell'Egitto vi sono tre o quattro anofeli, piuttosto numerosi, ma poco si sa ancora sui loro rapporti con la malaria. Questo rapporto cerchiamo di apprendere, sia determinando la proporzione degli anofeli infetti mediante la catture e dissezione, sia delle deduzioni epidemiologiche, paragonando la diffusione di ogni specie con la distribuzione della malaria.

Nell'Europa queste indagini non hanno potuto portare a conclusioni utili, da più di 30 anni. Vi era una sola specie, *A. maculipennis*, che poteva essere il vettore nella maggior parte delle regioni, e tuttavia non era collegata con la malaria dove esisteva nel maggiore numero, come per esempio nella Danimarca, in grandi aree della Germania e della Francia, come pure nel nord d'Italia. La soluzione di questo problema è stata raggiunta in questi ultimi anni molto per merito degli sforzi del Laboratorio per la Malaria di quest'Istituto e dell'istituto che lo precedette, la Stazione Sperimentale per la Lotta Antimalarica. Oggi si sa che vi sono diverse varietà entro una stessa specie di zanzara, come pure ve ne sono in una sola specie di plasmodio. Mentre assai poco si conosce intorno al numero ed alle affinità mutue dei diversi ceppi di

P. vivax o di *falciparum*, molto sappiamo in riguardo al rapporto genetico, ed al vero carattere delle forme che costituiscono la specie complessa conosciuta sotto il nome di *A. maculipennis*. Al microscopio queste razze di zanzare sono tutte simili e non si riesce a distinguerle allo stato adulto; e pure tre di esse sono, si può dire, la vera causa di tutta la malaria nell'Europa occidentale e nel bacino Mediterraneo, mentre le altre sono relativamente innocue. Per fortuna, in seguito alla scoperta di Falleroni, noi possiamo classificare tali specie per le loro uova che recano segni distintivi, benchè questo sia un metodo incomodo e solo applicabile alle femmine fecondate. Il nostro maggiore interesse sta nei caratteri fisiologici, che non sono legati alla struttura della zanzara. Il più recente ed importante progresso è che noi possiamo finalmente allevare gli anofeli in cattività, e nel nostro laboratorio albanese siamo riusciti ad ottenere colonie pure di ognuno dei quattro vettori della malaria in Europa, ed alcune di quelle colonie esistono da quasi tre anni.

Perciò ci è stato possibile studiare la loro biologia, le abitudini, gli adattamenti, le affinità genetiche, il comportamento sessuale, e la resistenza o reazione a certe condizioni fisiche nell'aria e alle sostanze chimiche dell'acqua. Le varie cosiddette razze di *A. maculipennis* si comportano in tali rispetti come vere distinte specie, e in realtà così dovrebbero essere considerate. Non possono incrociarsi, ed in altri rispetti le razze differiscono una dall'altra precisamente come differiscono dal *bifurcatus* e dal *pseudopictus*. Ciò che è più importante per il malariologo riguarda la via che si è aperta per esperimenti di controllo sulla preferenza alimentare (preferenza di ospite) e la scelta del focolaio. La libera scelta dell'uomo, come sorgente d'alimentazione, da una data proporzione di una specie di anofeli, fa, di quella specie, un vettore malarico; mentre la selezione di un tipo speciale e caratteristico di acqua per lo sviluppo da parte di quel vettore, limiterebbe il problema della lotta contro la specie, acuirebbe il nostro attacco e ridurrebbe il lavoro ed il costo.

Siamo appena al principio dei nostri studi ecologici sugli anofelini. Tuttavia siamo già al corrente di molte cose utili nel loro riguardo. Per esempio, nella vicinanza di Tirana, Albania, abbiamo come possibili vettori tanto il *maculipennis* che il *superpictus*. Il *maculipennis* si sviluppa nelle paludi e nell'acqua d'irrigazione, mentre il *superpictus* ha i suoi



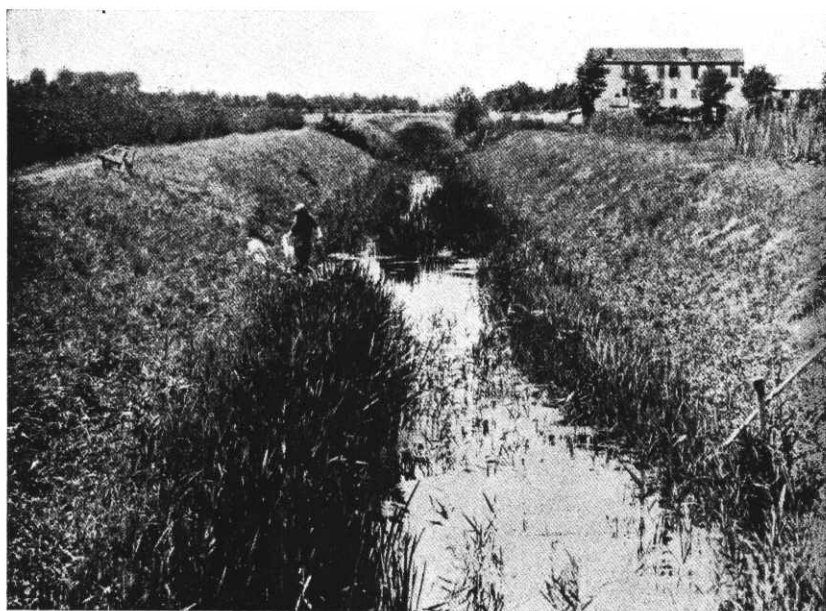
1 - Una capanna delle Paludi Pontine prima della bonifica.
Trasmissione intensa della malaria col pericoloso vettore *labranchiae*.



2 - Una capanna sul delta dell'Ebro. Non vi è trasmissione di malaria
malgrado l'enorme densità del *subalpinus*, un anofele con preferenze per bovini.



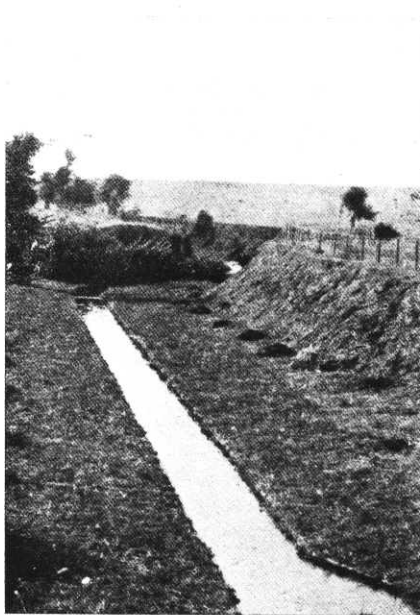
3 - Un fiume della Sardegna causa di intensa malaricità dovuta a sviluppo di *labranchiae*.



4 - Un canale del Ferrarese che non causa malaria perchè non vi si sviluppano che varietà innocue di anofeli.



5 - Marrana dell'Agro Romano



6 - Marrana bonificata



7 - Corso d'acqua delle Paludi Pontine.

focolai nei corsi d'acqua fra le alture, essendo la quantità dell'acqua molto ridotta nell'estate. Ma i soli *maculipennis*, in vicinanza di Tirana, sono i due tipi di acqua dolce, che si sono dimostrati di essere inocui ovunque nei Balcani; cosicchè mediante la creazione d'un sistema di irrigazione nella piana sotto Tirana, ed avendo deviato l'intero corso del fiume entro questa raccolta d'acqua durante l'estate, noi abbiamo trasformato il focolaio di un anofele pericoloso in un focolaio d'anofele inocuo. Malgrado ciò noi non permettiamo, ove sia possibile, che avvenga lo sviluppo degli anofeli in questo sistema d'acqua. Mediante una divisione in zone, noi distribuiamo l'acqua per irrigare solo in dati giorni e per una data zona, lasciando poi che le superficie dei campi si asciugino, e che così avvenga la distruzione di tutte le larve anofeliche.

La nostra mente si rivolge dal drenaggio, dall'avvelenamento intermittente della superficie dell'acqua, a metodi più naturali e meno costosi, suggeriti dagli studi ecologici. Forse noi apprenderemo come si potrà cambiare in modo permanente o semipermanente, la condizione del habitat larvale di certi anofeli pericolosi, in modo da impedire il loro sviluppo, o almeno da incoraggiare i loro competitori inocui a sostituirli, e gradualmente soppiarli fino alla loro scomparsa.

Può darsi che questo processo si compia oggi nelle Paludi Pontine, attraverso un cambiamento delle acque di superficie e mediante gli sviluppi agricoli, con inclusione pure delle vaste quantità di calce e di concimi. Tuttavia la saggia politica è quella che è stata adottata: cioè di impedire lo sviluppo di qualunque zanzara, e la Provincia di Littoria rappresenta, per quanto io sappia l'unico tentativo riuscito su vasta scala per la protezione di una comunità agricola rurale, che vive nelle fattorie sparse, in zone infestate prima da una malaria così intensa da rendere l'intera regione inabitabile.