

Aspetti temporali della dinamica del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Contributo alla standardizzazione della metodologia di esplorazione funzionale

PIETRO CUGINI, ANTONIO MANCINI, TERESA MEUCCI, ROSA MANCONI
e DOMENICO SCAVO

I Cattedra di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica dell'Università di Roma

Riassunto. |— Nell'intento di apportare un contributo alla standardizzazione degli indici di riferimento e delle metodiche di studio del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), in 10 soggetti sani volontari ed in 33 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale (di entità moderata, ad esordio recente e non complicata) suddivisi in sottotipi a normale, ad alta ed a bassa renina, è stata compiuta un'analisi, rispetto al tempo, del comportamento dell'attività reninica (PRA) e dell'aldosterone (PA), plasmatici (saggiati con metodi radioimmunologici), in condizioni di *steady state* (studio del ritmo circadiano) e perturbate (studio degli effetti indotti da stimoli impulsivi: ortostatismo, restrizione dietetica di sodio, ortostatismo associato alla restrizione sodica, somministrazione di furosemide).

Le indicazioni hanno messo in evidenza una diversa strutturazione temporale dell'intera funzione del SRAA nelle varie categorie studiate. Si sono potuti in tal modo standardizzare gli indici di riferimento temporizzati quali intervalli di normalità correlati al tempo e stabilire criteri ottimali per il rilevamento dei dati biochimici e per la loro interpretazione nella diagnostica funzionale della ipertensione arteriosa.

Summary (*Temporal aspects of the function of renin-angiotensin-aldosterone system. Contribution to the methodological standardization of explorative test*). — The purpose of this study is to throw further light on the problem of the methodological standardization in the study of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Thus, in 10 normal volunteers and 33 patients

with moderate, recent and uncomplicated essential hypertension, divided into the subtypes with normal, high and low renin, it has been performed a timing analysis of the behaviour of plasma renin (PRA) and aldosterone (PA). PRA and PA were measured by radioimmunological methods in blood samples simultaneously collected in steady state conditions (study of circadian rhythmicity) and during the course of manipulative tests (orthostatism, dietary sodium restriction, orthostatism associated with sodium restriction, furosemide administration).

The study revealed that each category of the present series of healthy and hypertensive individuals has an own temporal organization in the entire function of RAAS. This finding allowed to standardize the RIA reference indices as chronocorrelated intervals of normality and to establish the optimal criteria for the assessment of biochemical data and methodological study of hypertensive patients.

Lo studio del comportamento dell'attività reninica (PRA) e dell'aldosterone (PA) plasmatici fornisce importanti criteri di diagnosi funzionale negli stati ipertensivi. Inoltre può fornire, a detta di alcuni Autori [1, 2], utili criteri per la prognosi e la terapia.

Questo studio è divenuto agevole con la disponibilità dei metodi radioimmunologici (RIA) che si sono rivelati assai sensibili, specifici, precisi, accurati e facilmente praticabili. Tuttavia non sono stati ancora risolti tutti i problemi di standardizzazione metodologica che ne consentono un uso corrente sicuro.

Il controllo di qualità nelle procedure radioimmunologiche ha consentito infatti di individuare numerosi fattori capaci di incidere nel dosaggio RIA della PRA e del PA, e di eliminare gli errori casuali e/o sistematici insiti nel saggio analitico e taluni altri derivanti da inappropriata metodologia nel rilevamento dei dati biochimici. Ma resta ancora molto da fare nella standardizzazione clinica della misura della PRA e del PA. Un problema che a nostro avviso merita di essere affrontato in misura sistematica e risolto, concerne l'influenza che la variabilità temporale di PRA e di PA può esercitare sulla affidabilità delle procedure di esplorazione funzionale del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA).

Giova ricordare a questo proposito che molte variabili bioumorali si muovono lungo la scala del tempo con oscillazioni spontanee periodiche, tali da configurarsi in ritmi biologici, soprattutto nelle più comuni frequenze a medio spettro (ritmi circadiani). Nell'ambito delle variazioni provocate da test impulsivi o soppressivi, i movimenti biochimici difficilmente presentano un andamento di forma quadrangolare, o a *spike*, tipico delle risposte tutto-nulla; più di sovente invece le risposte appaiono gradualmente modulate nel tempo. Con un tipo siffatto di variabilità, il concetto di normalità del

dato biochimico non può prescindere pertanto da precise correlazioni con il momento in cui il rilevamento viene compiuto.

Per ridurre il coefficiente di errore, accrescere il potere discriminante, migliorare gli indici di affidabilità, accreditare il valore predittivo di un saggio o di un test, il laboratorio dovrebbe quindi disporre di standard di normalità correlati al tempo nell'ambito della frequenza oscillante propria di quella determinata funzione ritmica e delle caratteristiche di reattività specifiche di quel sistema biologico.

Attualmente la cronobiologia mette a disposizione metodi matematici adatti per l'analisi biometrica cronocorrelata volta a quantizzare i fenomeni periodici a qualsiasi livello di integrazione biologica. La fisiologia clinica, da parte sua, è in grado di fornire sufficienti elementi per programmare una verifica dei comportamenti biologici che si fondi su precise caratteristiche funzionali. È possibile pertanto ottenere parametri biochimici indicizzati in funzione del tempo e stabilire *vademecum* per effettuare la misura biochimica nel momento e con le modalità procedurali più adeguate.

Una sistemazione metodologica di questo genere è particolarmente richiesta nella valutazione della PRA e del PA, in quanto componenti di un complesso sistema integrato sottoposto alla influenza di molteplici meccanismi di modulazione.

Nel presente lavoro riportiamo appunto risultati di nostre ricerche sugli aspetti temporali della dinamica spontanea e provocata della PRA e del PA in condizioni normali e nella ipertensione arteriosa essenziale.

MATERIALI E METODI

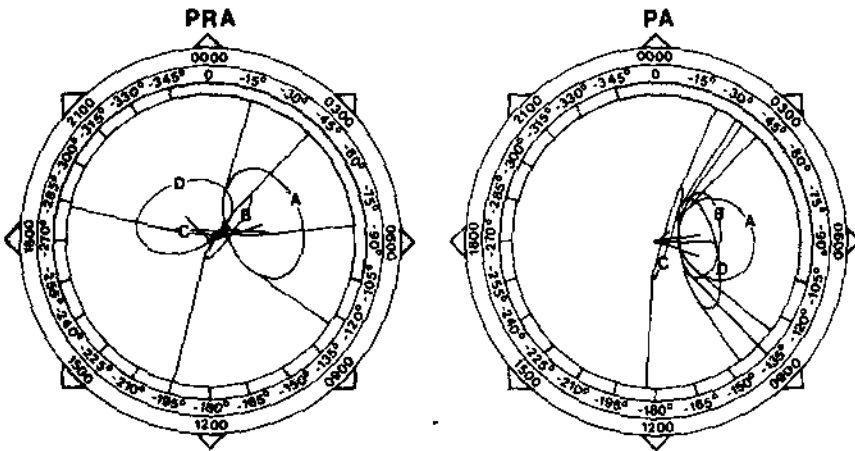
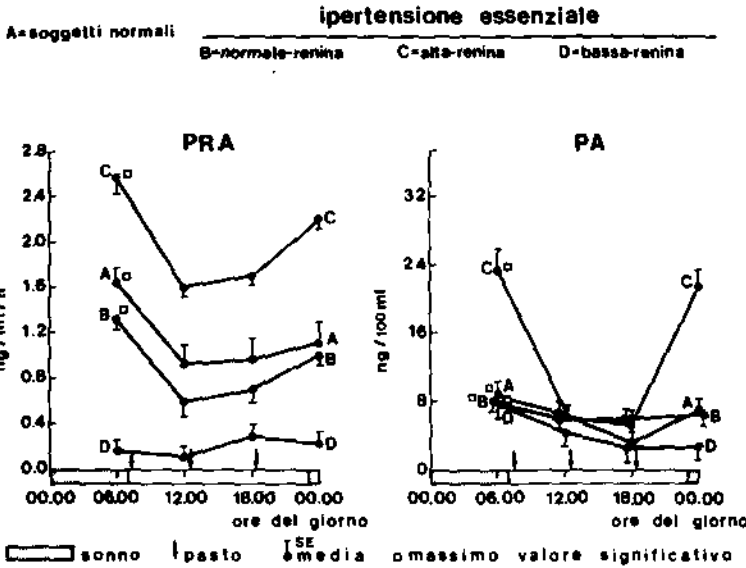
Le ricerche sono state compiute in 10 soggetti normali volontari, 5 maschi e 5 femmine, di cui 9 tra i 17 ed i 37 anni ed 1 di 58 anni. Quest'ultimo soggetto è stato incluso nella casistica in quanto presentava un comportamento dei valori di PRA e di PA, nelle varie prove, del tutto sovrapponibile a quello dei soggetti più giovani. Sono stati altresì studiati 33 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale di entità moderata, ad esordio recente e non complicata, 19 maschi e 14 femmine, di età compresa tra i 17 ed i 37 anni, suddivisi in sottotipi a renina normale (11 casi), alta (11 casi) e bassa (11 casi). Nessuno di questi pazienti era mai stato sottoposto a terapia antiipertensiva.

Le indagini prevedevano controlli temporizzati e simultanei delle variazioni spontanee giornaliere di PRA e di PA, saggiate in condizioni di *steady state*, e di quelle impulsive provocate da opportuni stimoli (ortostatismo, restrizione dietetica protratta di sodio, ortostatismo associato alla deplezione sodica, somministrazione di furosemide — 40 mg per via venosa rapida —), apportati in orari diversi.

Tutte le indagini sono state eseguite con procedure standardizzate, i cui protocolli sono riportati in nostre precedenti note [3-5]. La PRA ed il PA sono stati misurati con i metodi radioimmunologici, rispettivamente di Haber e Coll. [6] e di McKenzie e Clements [7].

I dati riguardanti le variazioni diurne sono stati analizzati statisticamente con due distinte procedure. La prima, di tipo cosiddetto macroscopico [8] perché analizza le serie temporali con metodi statistici convenzionali (test di Fisher, Bartlett, Duncan, χ^2), verifica la omoschedasticità della varianza ai vari tempi, calcola i valori medi in funzione del tempo (cronogrammi, vedi parte superiore della Fig. 1) e su di essi ricerca il valore della giornata che è significativamente superiore a tutti gli altri (zenith o picco del profilo, nictemerale identificato nella figura con il simbolo \square). Il secondo procedimento statistico, per contrapposto definito microscopico [8], si fonda sulla ricerca computerizzata, con il metodo dei minimi quadrati secondo la funzione del coseno, della sinusoidale che meglio si adatta alla sequenza delle fluttuazioni diurne espresse in valori medi. Il metodo del *mean cosinor* di Halbeg e Coll. [8, 9] è chiamato microscopico perché comprende passaggi di statistica inferenziale atti ad analizzare nel dettaglio le proprietà interne dei ritmi biologici. Verifica infatti se la cadenza delle oscillazioni diurne ha caratteristiche periodiche con spettro di frequenza proprio dei ritmi circadiani (periodo = 24 ± 4 h). Se il livello statistico di rilevamento è significativo per la occorrenza di un ritmo a frequenza media circadiana, definisce le componenti ritmometriche: l'ora dell'onda circadiana (acrofase), la entità della fase (ampiezza), il livello medio equidistante ai profili ondulatori (*mesor*), con un limite di confidenza al 95%. I parametri del ritmo rilevati dal *mean cosinor* vengono rappresentati graficamente su diagrammi polari (vedi parte inferiore della Fig. 1) in cui l'intero volgere di una giornata è dato dalla descrizione di un cerchio per rotazione di 360° di un raggio. L'acrofase nel cerchio si rileva dalla direzione del raggio rispetto alla circonferenza e si calcola in gradi o in unità di misura temporali uguagliando il punto di 0° alle ore 24.00. L'ampiezza è rappresentata, sul raggio della acrofase, da un segmento proporzionale al valore della elevazione sopra il livello medio. I limiti fiduciali al 95% per le componenti acrofase-ampiezza sono rappresentati nel grafico con ellissi di confidenza.

I dati dei test impulsivi sono stati analizzati statisticamente mediante il t-test di Student in due serie specifiche di confronti per rilevare nell'ambito delle singole prove (vedi Figg. 2, 4, 5) l'esistenza di differenze significative: 1) tra i valori cinetici ed il corrispettivo valore di base (simboli tondi); 2) tra i valori ottenuti nei pazienti ipertesi ed i corrispondenti valori temporizzati dei soggetti normali (simboli triangolari). Per motivi inerenti alla trattazione la significatività tra i due tipi di confronti è stata riportata direttamente sulle figure pertinenti alle prove dinamiche.



categoria	livello statistico di rilevamento del ritmo		mesor ± ISE		acrofase (limiti fiduciali del 95%)		ampiezza (limiti fiduciali del 95%)	
	PRA (p <)	PA (p <)	PRA (ng/ml/h)	PA (ng/100ml)	PRA	PA	PRA (ng/ml/h)	PA (ng/100ml)
A	0.008	0.006	1.148 ± 0.066	6.22 ± 0.81	4.59 (1.14 - 8.15)	6.02 (2.58 - 8.33)	0.345 ± 0.151	2.42 ± 1.05
B	0.03	0.01	0.902 ± 0.045	6.02 ± 0.20	3.40 (2.54 - 4.60)	5.39 (2.31 - 8.00)	0.375 ± 0.216	2.37 ± 0.67
C	0.002	0.02	2.023 ± 0.032	13.90 ± 1.10	3.43 (1.54 - 5.44)	3.22 (1.45 - 12.10)	0.536 ± 0.001	11.58 ± 1.21
D	no	0.007	0.198 ± 0.038	4.82 ± 0.86	—	7.16 (2.30 - 9.42)	—	2.71 ± 0.81

Fig. 1. — Cronogrammi (parte superiore), diagrammi polari e proprietà ritmometriche (parte inferiore) della variabilità diurna di PRA e di PA in soggetti normali (A) ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a renina normale (B), alta (C) e bassa (D).

RISULTATI

Nella Tab. 1 sono riportati i valori RIA di riferimento (medie \pm DS) relativi alle variazioni giornaliere spontanee di PRA e di PA rilevate nella nostra casistica di soggetti normali e di ipertesi essenziali, opportunamente suddivisi in sottotipi a normale, ad alta ed a bassa renina.

Già alla ispezione si rileva che i valori di PRA e di PA non sono costanti nell'arco della giornata; essi appaiono più elevati alle ore 6 e alle ore 24, più bassi alle ore 12 e alle ore 18. Fanno eccezione a questo comportamento gli ipertesi a bassa renina.

Nella parte superiore della Fig. 1 sono riportati i cronogrammi delle variazioni spontanee diurne di PRA e di PA. I dati mostrano che i livelli di PRA e di PA alle ore 6 del mattino sono significativamente superiori a quelli rilevati in altre ore del giorno. Si è rilevato, quindi, un andamento fluttuante nictemerale in tutte le categorie studiate, eccezione fatta per quella dei pazienti a bassa renina, nei quali la PRA non mostra sequenze oscillanti infradiarie.

Nella parte inferiore della Fig. 1 sono esposti i diagrammi polari con le proprietà dei cronoritmi. Il metodo del *mean cosinor* ha messo in luce che le oscillazioni nictemerale di PRA e di PA rientrano nello spettro delle medie frequenze circadiane. Tuttavia, sotto il profilo cronobiologico, le varie categorie di ipertesi mostrano peculiari differenze nel *mesor*, nella cadenza della acrofase e nell'ampiezza di fase.

Nella Tab. 2 sono riportati i valori RIA di riferimento (medie \pm DS) relativi alle variazioni impulsive di PRA e di PA ottenute nel corso della prova di ortostatismo attivo protratto per tre ore.

Nella Fig. 2 sono disegnati i diagrammi della cinetica posturale di PRA e di PA in condizioni di normale bilancio sodico. L'andamento delle curve mostra che gli adattamenti posturali, nelle varie categorie, differiscono non solo dal punto di vista quantitativo ma anche da quello qualitativo. Il fattore tempo costituisce pertanto una discriminante importante. Analizzando in dettaglio la qualità della risposta si constata che la dinamica posturale della PRA e del PA è cronocorrelata, nel senso che si potenzia gradualmente in rapporto alla durata dello stimolo. Il momento temporale incide sulle fasi iniziali e terminali della risposta. Infatti la prima significativa elevazione della PRA, evidente già dopo 10 minuti dalla assunzione della postura eretta, precede — in genere di 20 minuti — quella di PA. Invece il culmine della elevazione ortostatica viene raggiunto contemporaneamente dalla PRA e dal PA alla terza ora di ortostatismo. La costanza cronologica del picco ortostatico si riscontra in tutte le categorie di ipertesi che rispondano allo stimolo ortostatico e costituisce una caratteristica peculiare della reattività posturale.

TABELLA 1

Variazioni diurne della attività reninica (PRA) e dell'aldosterone (PA) plasmatici (medie \pm DS) in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a normale (NREH), ad alta (HREH) ed a bassa (LREH) renina, tenuti a dieta normosodica (Na dietetico \approx 140 mEq/die) ed in posizione clinostatica

CATEGORIA	PRA (μ g/ml/h)				PA (μ g/100 ml)			
	ore 6	ore 12	ore 18	ore 24	ore 6	ore 12	ore 18	ore 24
Normali	1,622 \pm 0,254	0,910 \pm 0,371	1,068 \pm 0,503	1,093 \pm 0,500	8,62 \pm 1,11	6,56 \pm 0,81	3,17 \pm 0,89	6,52 \pm 1,14
NREH	1,314 \pm 0,056	0,584 \pm 0,104	0,698 \pm 0,091	1,013 \pm 0,063	8,35 \pm 0,32	5,82 \pm 0,59	3,63 \pm 0,12	6,26 \pm 0,30
HREH	2,588 \pm 0,147	1,598 \pm 0,069	1,702 \pm 0,005	2,202 \pm 0,014	23,23 \pm 1,59	6,13 \pm 0,08	5,36 \pm 0,93	20,87 \pm 1,97
LREH	0,164 \pm 0,039	0,110 \pm 0,038	0,292 \pm 0,059	0,225 \pm 0,060	8,00 \pm 1,32	4,68 \pm 1,44	2,88 \pm 0,73	2,92 \pm 0,65

TABELLA 2

Comportamento delle attività reninica (PRA) e dell'aldosterone (PA) plasmatici (medie \pm DS) in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a normale (NREH), ad alta (HREH) ed a bassa (LREH) renina, tenuti a dieta normosodica (Na dietetico = 140 mEq/die), nel corso della prova standardizzata di ortostatismo attivo

CATEGORIE	Ortostatismo (minuti)					Chirostatismo (minuti)					
	Basale	10	20	30	60	120	180	15	30	60	
	PRA (ng/ml/h)										
Normali	1,061 \pm 0,244	1,719 \pm 0,658	1,733 \pm 0,575	1,833 \pm 0,100	1,953 \pm 0,244	2,009 \pm 0,429	2,196 \pm 0,613	1,598 \pm 0,484	1,322 \pm 0,360	1,222 \pm 0,392	
NREH	1,000 \pm 0,055	1,839 \pm 0,646	1,780 \pm 0,447	2,133 \pm 0,326	1,855 \pm 0,045	2,226 \pm 0,375	3,018 \pm 0,635	2,262 \pm 0,634	2,004 \pm 0,153	1,609 \pm 0,240	
HREH	1,688 \pm 0,119	2,473 \pm 0,076	2,777 \pm 0,657	2,995 \pm 0,892	4,369 \pm 1,770	4,769 \pm 1,424	5,360 \pm 0,554	4,227 \pm 1,354	3,204 \pm 0,589	2,400 \pm 0,519	
LREH	0,322 \pm 0,119	0,273 \pm 0,233	0,419 \pm 0,200	0,618 \pm 0,177	0,424 \pm 0,378	0,666 \pm 0,190	0,432 \pm 0,079	0,479 \pm 0,259	0,217 \pm 0,179	0,304 \pm 0,213	
	PA (ng/100 ml)										
Normali	10,86 \pm 3,51	16,71 \pm 6,80	20,25 \pm 6,74	24,46 \pm 8,47	25,66 \pm 8,93	25,36 \pm 8,70	28,18 \pm 8,09	24,10 \pm 7,32	21,16 \pm 6,14	17,06 \pm 2,71	
NREH	4,73 \pm 2,25	6,77 \pm 2,49	9,03 \pm 3,06	11,20 \pm 2,80	14,47 \pm 1,47	18,67 \pm 5,40	31,00 \pm 8,99	24,60 \pm 12,74	14,18 \pm 4,63	13,60 \pm 4,87	
HREH	15,20 \pm 0,40	24,93 \pm 3,44	27,13 \pm 2,72	35,43 \pm 8,13	37,87 \pm 8,99	39,60 \pm 9,97	41,73 \pm 3,61	37,60 \pm 4,06	32,08 \pm 8,57	23,97 \pm 5,53	
LREH	11,75 \pm 1,24	16,44 \pm 3,85	27,69 \pm 16,43	30,70 \pm 13,22	29,40 \pm 3,79	35,35 \pm 6,53	36,70 \pm 12,12	33,06 \pm 15,40	22,87 \pm 8,55	19,65 \pm 9,33	

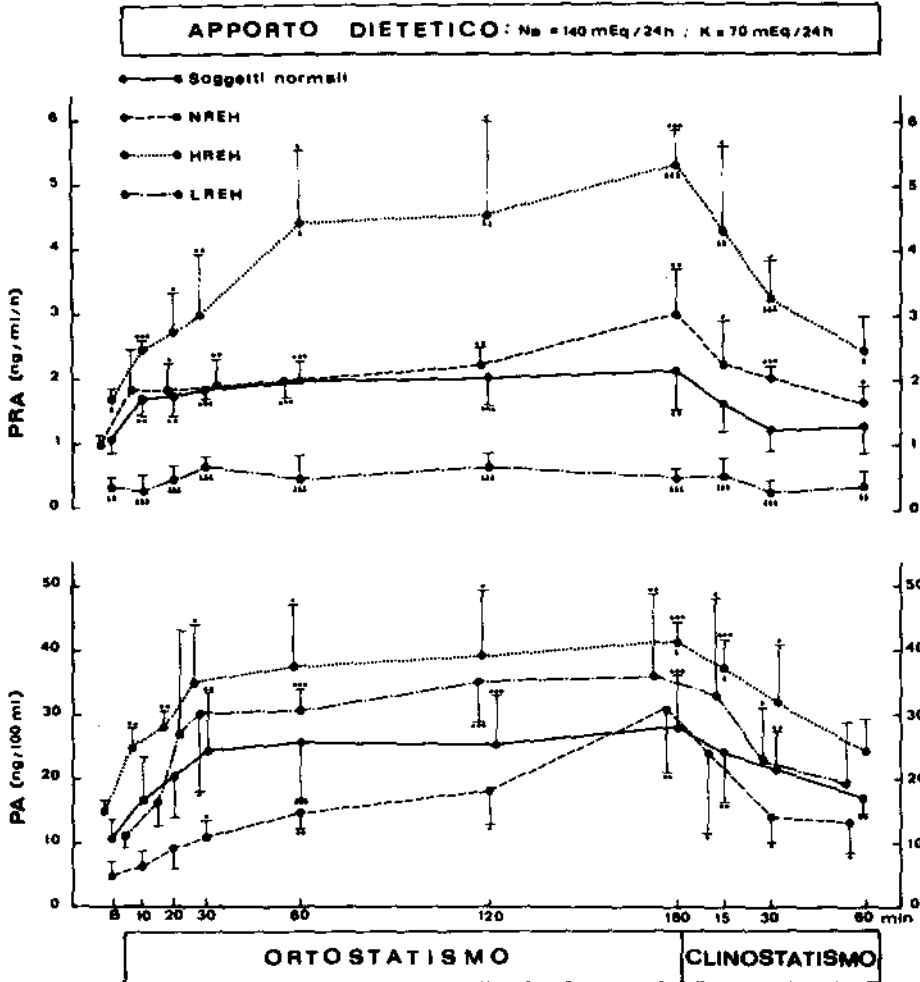


Fig. 2. — Adattamenti posturali di PRA e di PA in condizioni di normale apporto sodico in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a renina normale (NREH), alta (HREH) e bassa (LREH).

(● $p < 0,05$ ●● $p < 0,01$ ●●● $p < 0,001$: t-test rispetto al valore basale; ▲ $p < 0,05$ ▲▲ $p < 0,01$ ▲▲▲ $p < 0,001$: t-test con il corrispettivo valore normale).

Nella Fig. 3 sono analizzati i risultati della prova dell'ortostatismo praticata in orari diversi. Essi mostrano che quando la prova viene iniziata più tardi l'incremento di PRA e di PA è meno costante, a riprova che l'attitudine del SRAA a reagire a questo tipo di sollecitazione funzionale varia nel corso della giornata, e soprattutto tende a ridursi nelle ore pomeridiane.

Nella Tab. 3 sono riportati i valori RIA di riferimento (medie \pm DS) di PRA e di PA ottenuti in clinostatismo, in condizioni di deplezione sodica

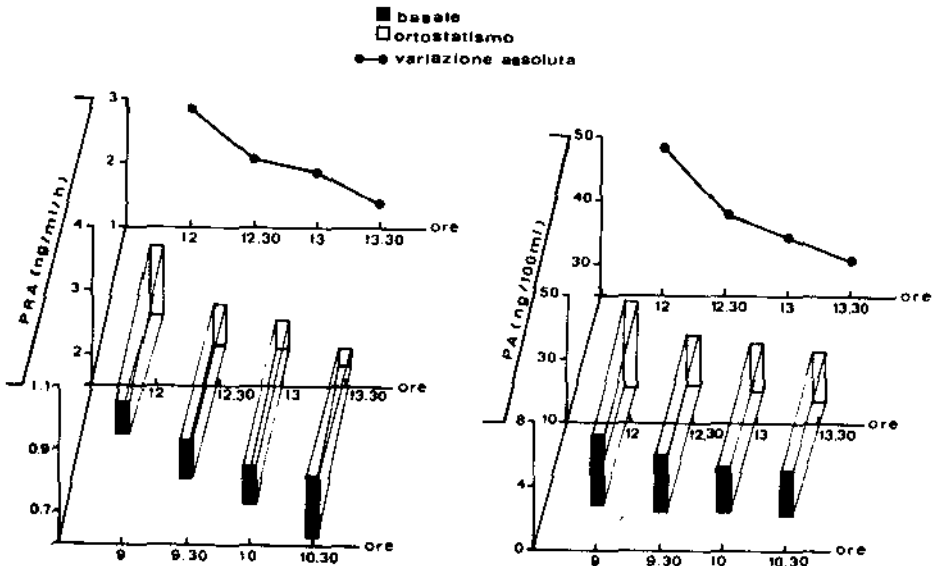


Fig. 3. — Comportamento della risposta ortostatica di PRA e di PA nel corso della prova dell'ortostatismo iniziata ad orari diversificati in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a renina normale.

indotta lentamente mediante dieta iposodica. I valori di riferimento, tranne che negli ipertesi a bassa renina, appaiono più elevati di quelli rilevati alla stessa ora in condizioni di bilancio sodico normale. Le differenze tra i valori registrati alle ore 9 ed alle ore 12 indicano che, nel corso della deplezione sodica, persiste la variabilità infradiaria dei livelli di PRA e di PA.

Nella Tab. 4 sono riportati i valori RIA di riferimento (medie \pm DS) ottenuti nel corso della prova dell'ortostatismo praticata in regime di restrizione di sodio. I livelli di PRA e di PA, eccezion fatta che nei pazienti ipertesi iporeninemicici, appaiono sistematicamente più elevati di quelli misurati a tempi identici in condizioni di normale apporto dietetico di sodio.

Nella Fig. 4 sono illustrate le curve della cinetica posturale di PRA e di PA in condizioni di deplezione sodica. I dati mostrano che la riduzione del patrimonio corporeo di sodio incide anche sulla strutturazione cronologica della cinetica posturale. Infatti la risposta aldosteronica si manifesta contemporaneamente a quella di PRA, a differenza di quanto si verifica in condizioni di normale apporto sodico.

Nella Tab. 5 sono riportati i valori RIA di riferimento (medie \pm DS) di PRA e di PA ottenute nel corso della prova con furosemide. I dati mostrano in modo ancor più evidente di quelli forniti da altri test, la diversificazione quantitativa e temporale delle risposte nelle varie categorie di infermi. I profili cinetici riportati nella Fig. 5 mostrano che in questa prova, la rela-

TABELLA 3

Comportamento dell'attività reninica (PRA) e dell'aldosterone (PA) plasmatici (medie \pm DS) in varie ore del mattino, in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a normale (NREH), ad alta (HREH) ed a bassa (LREH) renina, tenuti in posizione clinostatica, e sottoposti a restrizione dietetica di sodio per almeno 5 giorni (Na dietetico = 10 mEq/die)

CONDIZIONI DI APPORTO SODICO DIETETICO	Normali			NREH			HREH			LREH		
	PRA (ng/ml/h)	PA (ng/100 ml)		PRA (ng/ml/h)	PA (ng/100 ml)		PRA (ng/ml/h)	PA (ng/100 ml)		PRA (ng/ml/h)	PA (ng/100 ml)	
<i>Dieta normosodica (Na: 140 mEq/die):</i>												
Ore 9	1,061 \pm 0,244	10,86 \pm 3,51		1,000 \pm 0,055	4,73 \pm 2,25		1,688 \pm 0,119	15,20 \pm 0,40		0,322 \pm 0,119	11,75 \pm 1,24	
<i>Dieta iposodica (Na: 10 mEq/die):</i>												
Ore 9	2,148 \pm 0,653	17,38 \pm 3,09		1,666 \pm 0,265	13,22 \pm 1,62		2,317 \pm 0,150	19,90 \pm 2,82		0,445 \pm 0,266	19,34 \pm 11,42	
Ore 12	1,733 \pm 0,013	16,50 \pm 2,70		1,543 \pm 0,015	11,35 \pm 1,50		2,113 \pm 0,115	18,90 \pm 0,50		0,433 \pm 0,123	17,70 \pm 3,40	

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; t-test comparativamente al valore a dieta normosodica.
 † accresciuto
 ‡ ridotto

TABELLA 4

Comportamento delle attività reninica (PRA) e dell'aldosterone (PA) plasmatici (medie \pm DS) in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a normale (NREH), ad alta (HREH) ed a bassa (LREH) renina, sottoposti a restrizione dietetica protratta di sodio (Na dietetico = 10 mEq/die) ed a prova dell'ortostatismo

C A T E G O R I E	Ortostatismo (minuti)						Clonostatismo (minuti)				
	Basale	10	20	30	60	120	180	15	30	60	
		PRA (ng/ml/h)									
Normali	{ 2,148 \pm 0,653	{ 3,691 \pm 0,608	{ 3,789 \pm 0,786	{ 3,875 \pm 0,667	{ 3,881 \pm 0,692	{ 3,987 \pm 0,856	{ 4,707 \pm 0,710	{ 3,343 \pm 0,966	{ 3,306 \pm 0,995	{ 2,401 \pm 0,997	
NREH	{ 1,666 \pm 0,265	{ 2,104 \pm 0,057	{ 2,251 \pm 0,074	{ 2,436 \pm 0,236	{ 2,735 \pm 0,260	{ 3,084 \pm 0,044	{ 3,391 \pm 0,124	{ 2,579 \pm 0,336	{ 1,845 \pm 0,118	{ 1,648 \pm 0,094	
HREH	{ 2,317 \pm 0,150	{ 2,955 \pm 0,327	{ 3,040 \pm 0,716	{ 3,515 \pm 0,229	{ 3,400 \pm 0,200	{ 3,866 \pm 0,856	{ 4,777 \pm 1,591	{ 3,720 \pm 1,333	{ 3,315 \pm 0,373	{ 2,600 \pm 0,709	
LREH	{ 0,455 \pm 0,266	{ 0,287 \pm 0,263	{ 0,518 \pm 0,662	{ 0,441 \pm 0,407	{ 0,551 \pm 0,257	{ 0,506 \pm 0,310	{ 0,640 \pm 0,250	{ 0,376 \pm 0,153	{ 0,380 \pm 0,285	{ 0,498 \pm 0,284	
		PA (ng/100 ml)									
Normali	{ 17,38 \pm 3,09	{ 29,46 \pm 5,52	{ 31,52 \pm 5,47	{ 43,25 \pm 20,61	{ 46,57 \pm 17,13	{ 48,65 \pm 22,25	{ 52,95 \pm 23,31	{ 38,98 \pm 7,50	{ 35,87 \pm 5,99	{ 27,46 \pm 3,58	
NREH	{ 13,22 \pm 1,62	{ 24,63 \pm 1,31	{ 27,57 \pm 4,01	{ 32,87 \pm 3,20	{ 37,40 \pm 2,31	{ 41,73 \pm 2,05	{ 44,70 \pm 1,25	{ 37,37 \pm 4,27	{ 31,17 \pm 1,04	{ 26,23 \pm 0,87	
HREH	{ 19,90 \pm 2,82	{ 26,80 \pm 4,54	{ 33,33 \pm 7,72	{ 37,78 \pm 4,24	{ 41,70 \pm 3,72	{ 47,67 \pm 8,02	{ 47,29 \pm 5,10	{ 35,53 \pm 3,14	{ 31,53 \pm 1,75	{ 25,23 \pm 2,25	
LREH	{ 19,34 \pm 11,42	{ 22,86 \pm 6,27	{ 32,86 \pm 15,64	{ 40,18 \pm 18,02	{ 36,36 \pm 4,20	{ 45,72 \pm 4,67	{ 54,66 \pm 12,06	{ 48,12 \pm 14,08	{ 39,16 \pm 16,06	{ 26,62 \pm 10,63	

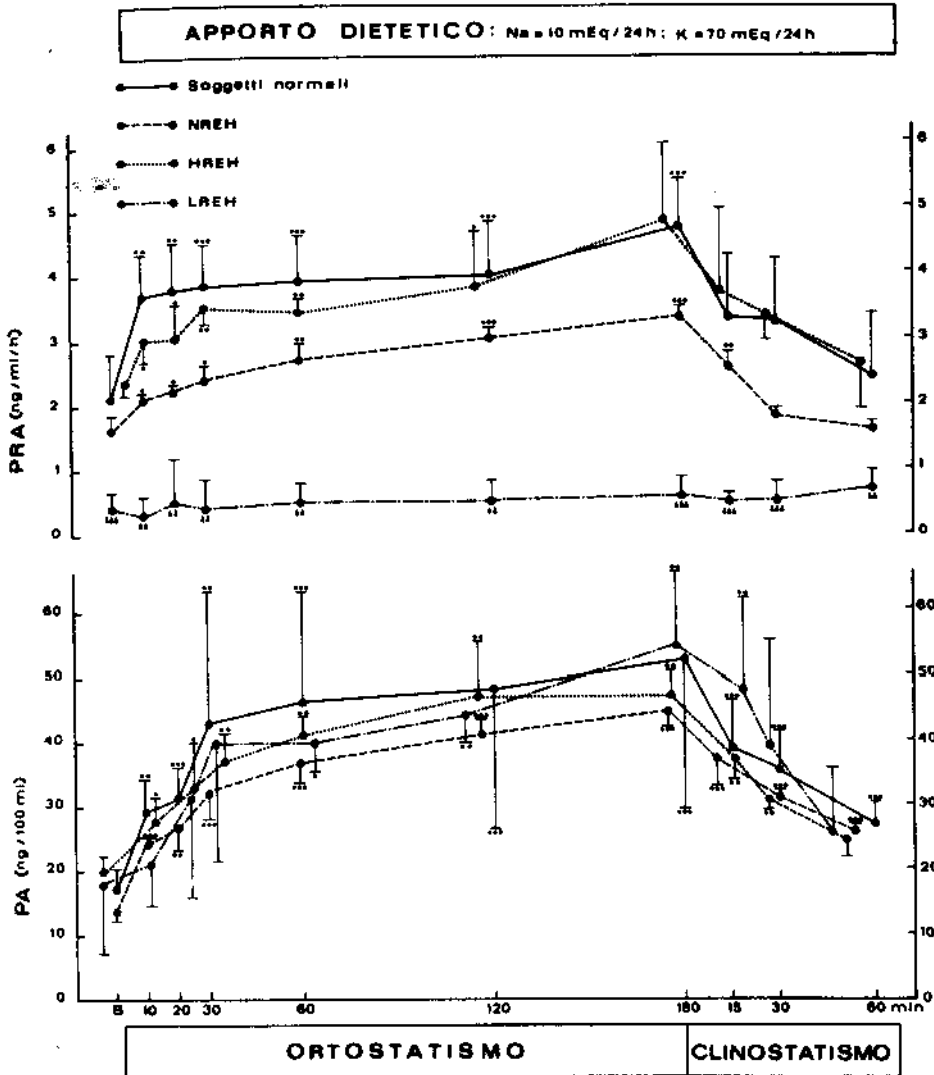


Fig. 4. — Adattamenti posturali di PRA e di PA in condizioni di deplezione sodica in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a renina normale (NREH), alta (HREH) e bassa (LREH).
 (● $p < 0,05$ ●● $p < 0,01$ ●●● $p < 0,001$; t-test rispetto al valore basale;
 ▲ $p < 0,05$ ▲▲ $p < 0,01$ ▲▲▲ $p < 0,001$; t-test con il corrispettivo valore normale).

tività dei valori di PRA e di PA rispetto al fattore tempo è ancor più marcata che nelle altre. Non solo non vi è coincidenza nelle fasi iniziali tra gli adattamenti di PRA e di PA, ma anche la cresta delle risposte, contrariamente a quanto rilevato nel corso della prova dell'ortostatismo, non viene mai raggiunta in sincronia.

TABELLA 5

Comportamento della attività reninica (PRA) e dell'aldosterone (PA) plasmatici (medie \pm DS) in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a normale (NREH), ed alta (HREH), ed a bassa (LREH), nel corso della prova con furosemide (40 e. v.)

CATEGORIE	Minuti					
	B	30	60	100	160	190
	PRA (ng/ml/h)					
Normali	1,063 \pm 0,489	3,662 \pm 0,820	3,925 \pm 0,695	3,093 \pm 1,121	2,927 \pm 0,331	2,346 \pm 1,005
NREH	1,050 \pm 0,080	2,230 \pm 0,180	2,310 \pm 0,360	2,080 \pm 0,250	2,150 \pm 0,390	1,960 \pm 0,320
HREH	2,273 \pm 0,130	2,951 \pm 0,288	3,731 \pm 0,449	4,722 \pm 0,073	4,422 \pm 0,130	4,544 \pm 0,110
LREH	0,357 \pm 0,251	0,391 \pm 0,112	0,563 \pm 0,142	0,604 \pm 0,131	0,549 \pm 0,074	0,604 \pm 0,098
	PA (ng/100 ml)					
Normali	5,31 \pm 3,57	15,28 \pm 1,97	24,36 \pm 0,74	25,16 \pm 2,63	25,12 \pm 2,40	17,44 \pm 4,33
NREH	8,30 \pm 0,90	18,50 \pm 3,02	17,98 \pm 2,00	19,52 \pm 3,80	14,68 \pm 3,77	12,80 \pm 3,89
HREH	25,63 \pm 0,73	24,66 \pm 2,40	33,77 \pm 4,84	48,73 \pm 7,55	33,83 \pm 3,17	23,70 \pm 3,04
LREH	8,17 \pm 1,25	16,18 \pm 2,45	23,84 \pm 3,37	26,13 \pm 3,37	20,77 \pm 2,89	16,24 \pm 3,40

APPORTO DIETETICO
 Na = 140 mEq/24h K = 70 mEq/24 h

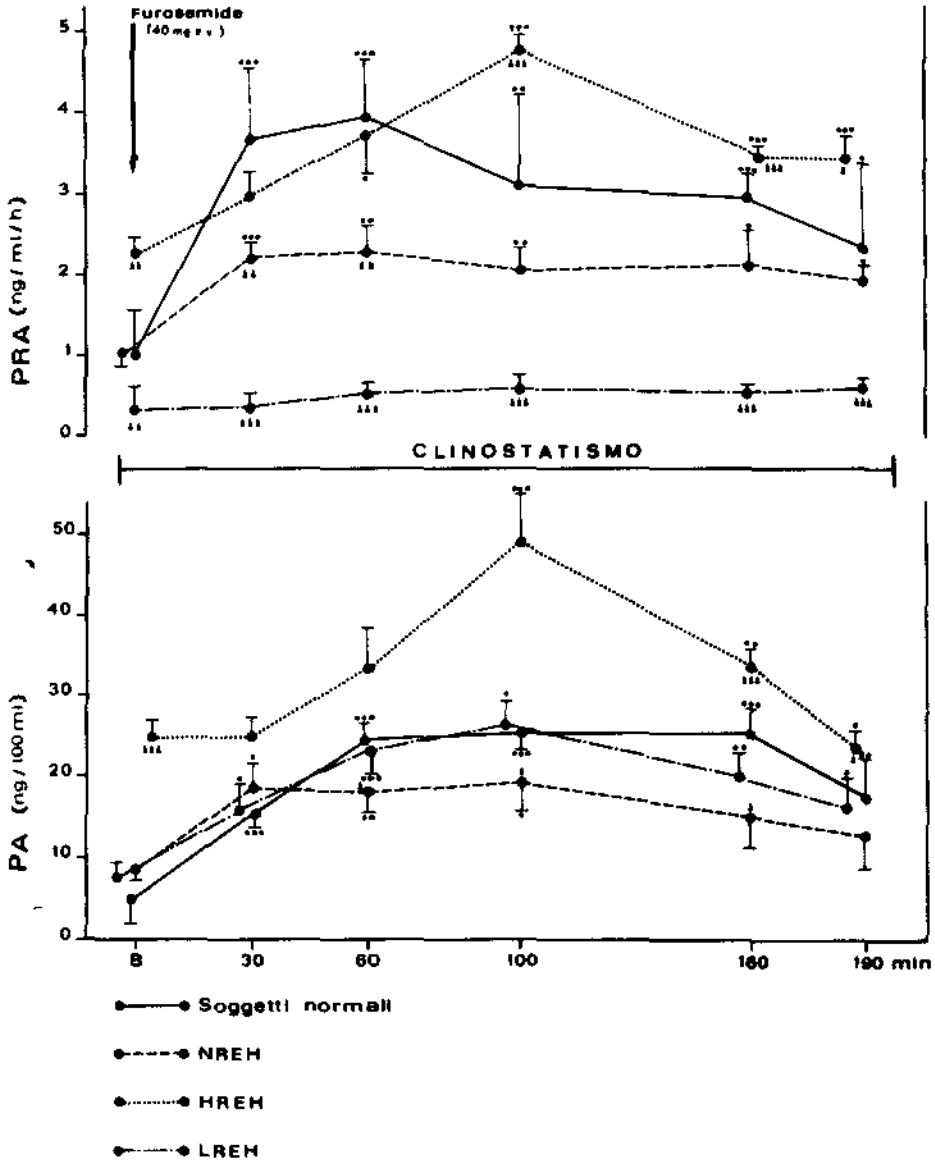


Fig. 5. — Comportamento della PRA e del PA nel corso della prova della furosemide in soggetti normali ed in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a renina normale (NREH), alta (HREH) e bassa (LREH). (*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001: t-test rispetto al valore basale; ▲p < 0,05 ▲▲p < 0,01 ▲▲▲p < 0,001: t-test con il corrispettivo valore normale).

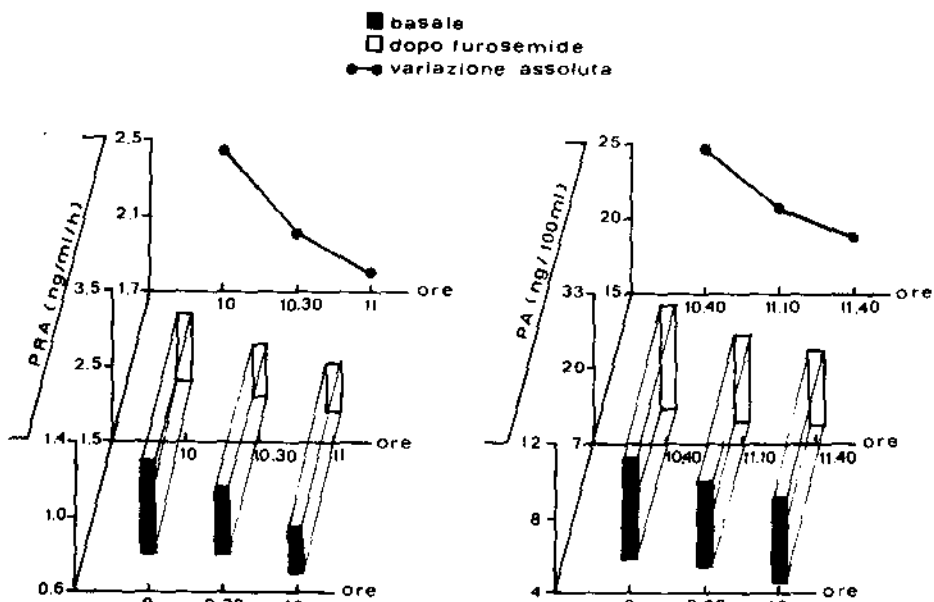


Fig. 6. — Comportamento della risposta di PRA e di PA nel corso della prova della furosemide iniziata ad orari diversificati in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, recente e non complicata, a renina normale.

Nella Fig. 6 è analizzata la ripetitività della risposta di PRA e di PA allo stimolo furosemidico, apportato in momenti diversi della giornata. Essa mostra che con il procrastinarsi dell'ora di inizio del test si riduce progressivamente la risposta del sistema. Se ne può dedurre che la modulazione nel tempo coinvolge anche la sensibilità del SRAA alla deplezione idrosodica acuta da furosemide.

In complesso i dati mostrano che il condizionamento al tempo della funzione del SRAA concerne sia l'attività spontanea che quella di risposta a vari tipi di sollecitazione funzionale.

DISCUSSIONE

Le nostre indagini hanno messo in luce che nei soggetti normali e nei pazienti con ipertensione essenziale a renina normale o superiore alla norma, i valori di PRA e di PA oscillano nel corso della giornata con un ritmo periodico di tipo circadiano. Ogni categoria mostra tuttavia una peculiare organizzazione temporale dell'attività fisica spontanea del SRAA, che si esprime soprattutto con la differente cadenza oraria delle acrofasi e con la differente ampiezza delle fasi.

Inoltre i nostri dati hanno messo in evidenza che la strutturazione cronologica riguarda anche la reattività del SRAA alle sollecitazioni funzionali

emergenti. Infatti nel corso delle prove dinamiche ogni categoria ha presentato una peculiare sequenza di variazioni della attività reninica e dell'aldosterone, che può valere a distinguerla dalle altre. Questa specificità nel comportamento temporale costituisce un ulteriore elemento a dimostrazione che i vari sottotipi di ipertensione arteriosa essenziale sono classi di popolazioni effettivamente diverse.

Un altro dato interessante emerso dal nostro studio è costituito dal rilievo che la capacità reattiva del SRAA è suscettibile di cangiamenti in rapporto al tempo.

Pertanto la funzione del SRAA appare completamente modulata nel tempo. E di questi dati si deve tenere il debito conto nello stabilire i criteri di standardizzazione metodologica nella diagnostica funzionale del SRAA.

I dati cronobiologici emersi dal nostro studio consentono di prospettare nuovi criteri e norme in materia di standardizzazione degli indici RIA di riferimento e delle metodiche di esplorazione funzionale del SRAA, impiegati nella diagnosi di ipertensione arteriosa.

Per lo studio in condizioni di base le misure di PRA e di PA devono venire praticate nelle prime ore del mattino, possibilmente in coincidenza con l'acrofase. Questa norma vale anche per le determinazioni fatte in condizioni di deplezione sodica. La depressione graduale dell'attività spontanea del SRAA nella tarda mattinata e nelle ore pomeridiane rende poco attendibili le determinazioni praticate nelle ore inoltrate del giorno. I dosaggi eseguiti tra le ore 12 e le ore 18, cioè al nadir dei livelli plasmatici, servono invece per valutare la persistenza del ritmo circadiano.

Anche per la esecuzione delle prove dinamiche occorre seguire norme precise che tengano conto delle variazioni temporali del SRAA.

Nella prova dell'ortostatismo, il rilievo simultaneo della PRA e del PA, per la valutazione della risposta ortostatica, non può farsi prima di tre ore di stazione eretta, in quanto solo allora si raggiunge la cuspide ortostatica e la cinetica della renina e dell'aldosterone seguono un andamento parallelo. Analoghe considerazioni valgono per la prova dell'ortostatismo praticata in condizioni di restrizione sodica.

Per quanto riguarda la prova della furosemide non ci sembra valido il criterio, suggerito da alcuni Autori nel tentativo di semplificare il test [10] di valutare la risposta del SRAA in base ai dati forniti da una misura isolata, a tempo prestabilito, dopo l'iniezione del farmaco. Non esiste infatti un momento in cui l'acme reninico e quello aldosteronico collimino. Occorre quindi attenersi a controlli di laboratorio seriati nelle tre ore della prova.

Il rilievo che il potenziale reattivo del SRAA è modulato nel tempo, con tendenza a decrescere nelle ore più inoltrate del giorno, fa ritenere che la affidabilità delle prove dinamiche dipenda, tra l'altro, dal rispetto dei tempi di attuazione delle prove stesse. La disparità di orari nella loro esecuzione va

quindi annoverata tra gli errori metodologici che si possono commettere nella semeiologia funzionale del SRAA. In particolare il decremento infradiario di sensibilità ci fa ritenere che la corretta valutazione della capacità reattiva del SRAA possa farsi solo praticando le prove nelle prime ore del giorno, e comunque non oltre le ore 9 del mattino. In caso contrario si può incorrere in sottostime nel rilevamento della risposta.

Ricevuto il 29 dicembre 1978

Accettato il 18 febbraio 1979

BIBLIOGRAFIA

1. BRUNNER, H. R., LARAGH, J. H., BAER, L., NEWTON, M. A., GOODWIN, F. T., KRAKOFF, L. R. & BARD, R. H. 1972. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart and stroke. *N. Engl. J. Med.* **286**: 441-449.
2. LARAGH, J. H. 1976. Modern system for treating high blood pressure based on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis: a primary role for beta blocking drugs such as propranolol. *Am. J. Med.* **61**: 797-810.
3. CUGINI, P., SERDOZ, R., MANCONI, R., MEUCCI, T., MANCINI, A. & SCAVO, D. 1977. Interrelationships between circadian rhythms of plasma renin, aldosterone and cortisol in normal and pathological conditions. In: *Proceedings of « XIII International Conference for Chronobiology »*, Pavia 4-7 Settembre, 1977. (In corso di stampa).
4. CUGINI, P., MANCONI, R., SERDOZ, R., MANCINI, A. & MEUCCI, T. 1977. Kinetic postural variations of plasma renin, aldosterone and cortisol in healthy subjects on normal and restricted sodium diet. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* **53**: 781-786.
5. CUGINI, P., SERDOZ, R., MANCONI, R., MANCINI, A. & MEUCCI, T. 1978. Effects of furosemide on plasma renin and aldosterone in three subtypes of essential hypertension. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* **54**: 111-115.
6. HABER, E., KOERNER, T., PAGE, L. B., KLIMAN, B. & PURNODE, A. 1969. Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **29**: 1349-1355.
7. MCKENZIE, J. K. & CLEMENTS, J. A. 1974. Simplified radioimmunoassay for serum aldosterone utilizing increased antibody specificity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **38**: 622-627.
8. HALBERG, F., CARANDENTE, F., CORNELISSEN, G. & KATINAS, G. S. 1977. Glossary of chronobiology. In: *Chronobiologia*, Vol. IV, Suppl. 1, pp. 118 e 135.
9. HALBERG, F., TONG, Y. L. & JOHNSON, E. A. 1967. The cellular aspects of biorhythms. In: Von Meyersbach, H. (Ed.) *Proceedings of the Symposium on Rhythmic Researches*. 8th Intern. Congr. Anat. Springer Verlag, Berlin, 20.
10. KAPLAN, N. M., KEM, D. C., HOLLAND, B., KRAMER, N. J., HIGGINS, J. & GOMEZ-SANCHEZ, C. 1976. The intravenous furosemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness. *Ann. Int. Med.* **86**: 639-645.

Nuova indagine statistica sulla rumorosità da traffico stradale a Roma basata su rilevamenti effettuati durante tutto l'arco delle 24 ore (*)

MARIO COSA (a) e MARCELLO NICOLI (b)

(a) Ripartizione Igiene e Sanità. Comune di Roma,

(b) Laboratorio di Igiene del Territorio, Istituto Superiore di Sanità

Riassunto. — È stata eseguita una serie di rilevamenti del livello di rumore in 10 località del centro urbano di Roma corrispondenti a zone di tipo residenziale con esercizi commerciali, a parco, ospedaliero e in un sottovia veicolare.

Le misure sono state eseguite per tutto l'arco delle 24 ore a intervalli di un'ora. Ogni rilevamento è stato esteso ad un periodo di tempo di venti minuti. Le misure sono state effettuate utilizzando il laboratorio mobile per la valutazione dell'inquinamento acustico in dotazione ai Laboratori di Igiene del Territorio dell'Istituto Superiore di Sanità, fornito degli strumenti per l'analisi statistica del rumore in connessione con un minicalcolatore.

Il programma utilizzato ha consentito di calcolare L_1 , L_{10} , L_{50} , L_{90} , L_{eq} , L_{NP} e TNI. Sulla base dei dati ottenuti sono stati altresì calcolati $L_{eq\ 24}$, L_{dn} e CNEL. I dati ottenuti sono stati confrontati con i limiti di accettabilità di alcune normative e con i livelli di rumore rilevati in altre sette città italiane.

Summary (*New measurements of noise from road traffic in Rome carried out during 24 hours*). — A new series of noise measurements in 10 points of the central zone in Rome, corresponding to residential areas with commercial activity, to parks, to hospitals, and to a subway, have been carried out.

Investigation has been protracted during 24 hours and each measure has lasted 20 minutes.

(*) Il presente lavoro è stato oggetto di una comunicazione al Seminario di studio « L'uomo e il rumore » tenuto all'I.S.S. il 1° marzo 1979.

For the survey a mobile acoustic unity of the Environmental Hygiene Laboratory, Department of Sanitary Engineering, of Istituto Superiore di Sanità has been employed. The unity is fitted with instruments for statistical analysis of noise in connection with a minicomputer.

The used program has allowed to calculate L_1 , L_{10} , L_{50} , L_{90} , standard deviation, L_{eq} , L_{NP} , TNI. On the basis of such measurements $L_{eq, 24}$, L_{dn} , CNEL, have been calculated. Collected data have been compared with limits of stated rules and with noise levels measured in other seven Italian towns.

1) INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio sono state eseguite a più riprese indagini sul rumore da traffico stradale a Roma, ma si è constatato che, pur disponendo di numerosi dati di riferimento, mancava ancora una ricerca sistematica che attraverso una analisi specifica del fenomeno, fosse in grado di fornire un quadro completo e rappresentativo della situazione [1-6].

Si è pertanto ravvisata la opportunità di eseguire una nuova indagine basata sulla valutazione di tutti quei dati analitici che potevano risultare utili ai fini della commisurazione del grado di disturbo subito dalla comunità in conseguenza del traffico urbano, valutandone gli effetti con indici numerici oggettivi, rappresentativi della situazione in atto. Come è noto le più aggiornate metodiche di valutazione del disturbo arrecato dal rumore urbano hanno abbandonato i criteri basati sulle misure istantanee del livello di pressione acustica eseguite con gli ordinari misuratori di livello sonoro in quanto è da ritenere che, stante la caratteristica del traffico stradale (sorgenti non omogenee, con rumore di tipo aleatorio variabile nel tempo e nello spazio), una misura del genere non sarebbe stata idoneamente associabile alle reazioni soggettive.

Si è fatto ricorso invece a valutazioni statistiche (che tengono conto dei tempi di permanenza del rumore in una prefissata successione di classi di livello) in quanto, secondo le attuali cognizioni in materia, questo criterio è quello più aderente alla realtà quando si voglia associare alla causa dello stimolo (traffico stradale) l'effetto soggettivo che ne deriva (disturbo) [7-10].

Tenendo conto di questi fatti e delle conseguenti correlazioni che da essi derivano, le metodiche di misura, gli strumenti di rilevamento ed i criteri di calcolo impiegati nello sviluppo della presente ricerca sono stati incentrati sulla base delle seguenti premesse:

1) scelta dei luoghi di misura secondo criteri di rappresentatività di particolari situazioni ambientali;

2) esecuzione del rilevamento con apparecchiature capaci di eseguire una analisi statistica del fenomeno;

3) ripetizione delle misure ad intervalli caratteristici durante l'arco delle 24 ore;

4) commisurazione degli indici di disturbo con tecniche avanzate, ricorrendo all'impiego di un calcolatore programmato per il calcolo dei parametri più rappresentativi del grado di disturbo generato dal traffico;

5) possibilità di eseguire una successiva elaborazione dei dati per il calcolo dei « livelli compositi di disturbo » espressi attraverso il grado di inquinamento acustico presente in un determinato luogo.

2) UBICAZIONE DEI LUOGHI DI MISURA

Nella individuazione delle località dove eseguire le misure, si è avuto cura di scegliere punti nei quali erano state già effettuate precedenti rilevazioni, ciò al duplice scopo di estendere all'arco di tutte le 24 ore l'indagine statistica e di verificare, almeno nei casi raffrontabili, l'evoluzione dello inquinamento acustico a Roma negli ultimi anni.

È da tener presente che la scelta delle suddette località era stata effettuata dopo una serie di misure preliminari che avevano consentito di individuare situazioni ambientali rappresentative delle condizioni di rumore nel centro di Roma.

Le dieci località prescelte riguardano strade con traffico piuttosto intenso, sempre caratterizzate da una sensibile aliquota di veicoli pesanti (Fig. 1).

I punti di rilevamento presi in considerazione ricadono in zone di tipo misto (residenziale con esercizi commerciali), a parco, di tipo ospedaliero e interessano anche un sottovia veicolare [11, 12].

Le località esaminate sono le seguenti:

1) *Via dell'Amba Aradam* in corrispondenza dell'Ospedale Nuovo S. Giovanni; la strada, in leggero declivio, è percorsa da un elevato volume di traffico con alta percentuale di veicoli pesanti prevalentemente rappresentata da mezzi pubblici. Il traffico in un senso è promiscuo, nell'altro è riservato ai mezzi pubblici (corsia preferenziale). Esiste un semaforo in prossimità del punto di rilevamento. La larghezza della strada è di circa 24 m; sul lato corrispondente al punto di rilevamento, l'edificio è arretrato rispetto alla recinzione di confine di 20 m ed è alto 24 m; sull'altro lato l'altezza dei fabbricati è di 22 m circa. Il distacco fra i due edifici frontistanti assomma a 58 m.

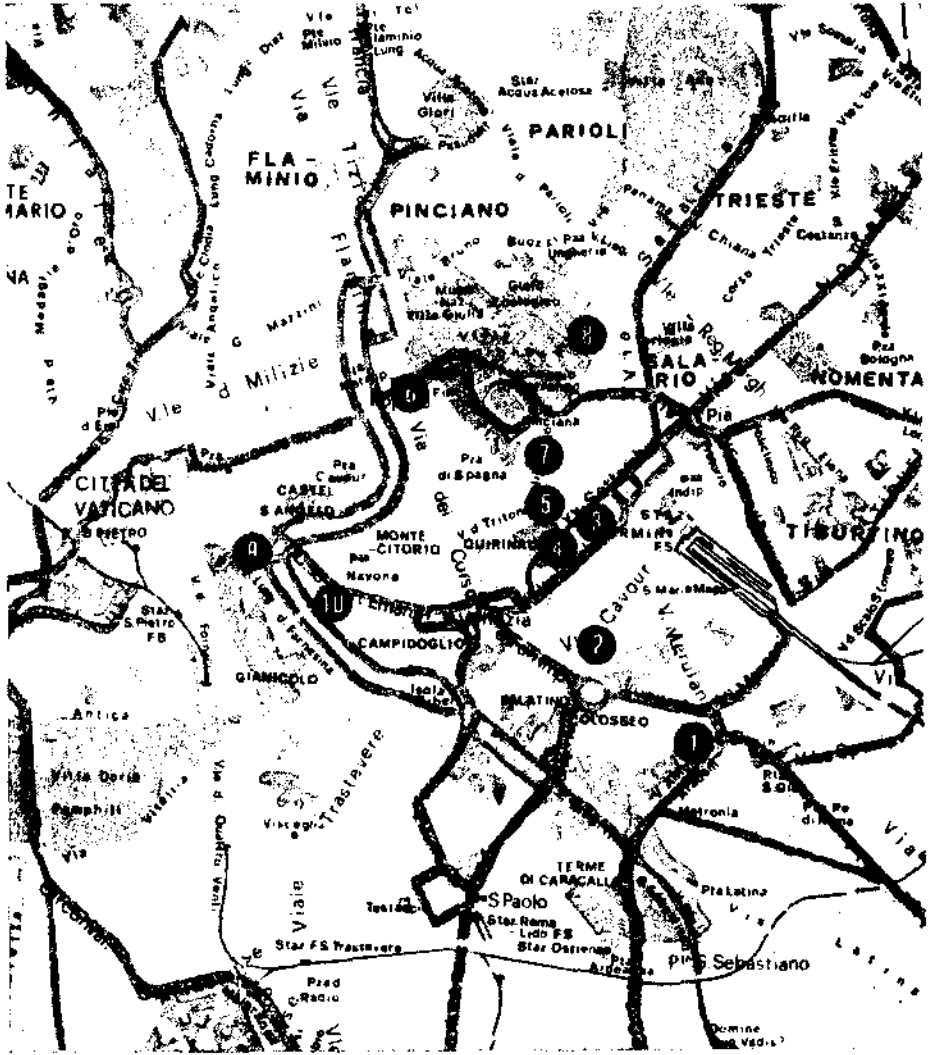


Fig. 1. — Planimetria di Roma con l'indicazione dei dieci punti di rilevamento.

2) *Via Cavour* in vicinanza della intersezione con via degli Annibaldi; si tratta di una strada in salita a forte traffico veicolare misto in presenza di impianti semaforici. La sede stradale ha una larghezza di circa 22 m. Su un lato i fabbricati hanno l'altezza di circa 28 m e sull'altro lato sorge un muro alto circa 9 m, alla cui sommità, con arretramento di 14 m, sorge un fabbricato alto 20 m.

3) *Via Nazionale* in prossimità della intersezione con via Torino, strada in leggera salita con forte traffico veicolare di tipo misto, con corsia prefe-

renziale per uno dei sensi di marcia. In prossimità del punto di rilevamento è in funzione un impianto semaforico. La via ha una larghezza di 22 m, con fabbricati frontistanti alti rispettivamente m 22 e m 24 circa.

4) *Traforo Umberto I*; si tratta di una lunga galleria a sezione semicircolare con traffico misto, intenso e veloce, con doppia corsia di marcia, una delle quali di tipo preferenziale. La conformazione della galleria e la natura del rivestimento accentuano l'effetto di riflessione del rumore. La sede stradale ha una larghezza di m 13,40 e la galleria è alta m 14,60.

5) *Via del Tritone* in prossimità di largo del Tritone. La strada è in salita ed è interessata da un forte traffico veicolare di tipo misto con corsia preferenziale per uno dei sensi di marcia; in prossimità del punto di rilevamento è installato un impianto semaforico. La larghezza della strada è di m 20 circa, l'altezza degli edifici frontistanti è su un lato 20 m e sull'altro 25 m.

6) *Piazza del Popolo* al centro della piazza, in vicinanza dell'obelisco. Traffico molto intenso di tipo misto, spesso ingorgato per il restringimento dovuto al passaggio attraverso il fornice di Porta del Popolo, in corrispondenza del quale esiste un impianto semaforico. La piazza ha forma ellittica ed i suoi due assi misurano rispettivamente m 170 e m 140 circa.

7) *Via Vittorio Veneto*, in corrispondenza di via Molise. Si tratta di una strada in salita a senso unico con traffico piuttosto intenso di tipo misto. La larghezza della strada è di circa 32 m, con fabbricati frontistanti alti circa 25 m.

8) *Villa Borghese* sul piazzale del museo Borghese, in prossimità del museo omonimo. Traffico a senso unico non molto intenso con notevole prevalenza di veicoli leggeri; la zona è aperta e con molti alberi ad alto fusto. L'edificio sede del museo è alto 22 m.

9) *Lungotevere in Sassia* in corrispondenza dell'ospedale Nuovo Santo Spirito; strada a senso unico con traffico molto intenso di tipo misto. In prossimità del punto di rilevamento è installato un impianto semaforico. La strada è larga m 19 circa e presenta edifici alti 16 m solo su un lato.

10) *Corso Vittorio Emanuele* in vicinanza della piazza della Chiesa Nuova, fra il vicolo del Governo Vecchio e via Sora. Si tratta di strada con intenso traffico veicolare di tipo misto a doppio senso di marcia. In prossimità del punto di rilevamento è in funzione un impianto semaforico. La strada è larga 21 m e la adiacente piazza, di conformazione semicircolare, ha una larghezza di circa 60 m. L'edificio prossimo al punto di rilevamento è alto m 16.

Dal punto di vista urbanistico, per quanto riguarda le località prese in considerazione, possono classificarsi come zone di tipo misto quelle indicate ai numeri 2, 3, 5, 6, 7 e 10; come zone ospedaliere quelle riportate ai punti 1 e 9; villa Borghese è da considerarsi zona a parco riservata allo svago e al riposo, mentre il Traforo, pur essendo inserito in una zona mista, costituisce un caso a sè per le sue particolari caratteristiche ed è stato preso in considerazione perché vi è consentito anche il traffico pedonale.

3) TECNICA DI MISURA

Per la ricerca è stato utilizzato il laboratorio mobile per le misure di inquinamento acustico Bruel & Kjaer 5713, in dotazione al Laboratorio di Igiene del Territorio dell'Istituto Superiore di Sanità (Fig. 2).



Fig. 2. — Laboratorio mobile per rilevamenti acustici in dotazione al Laboratorio di Igiene del Territorio dell'Istituto Superiore di Sanità mod. BRUEL & KJAER 5713.

La tecnica di misura ha comportato l'uso di un analizzatore in tempo reale B & K tipo 2131A, connesso con un minicalcolatore B & K 7504 predisposto con un programma per l'analisi statistica del fenomeno acustico e connesso con una scrivente B & K 6401 (Fig. 3).

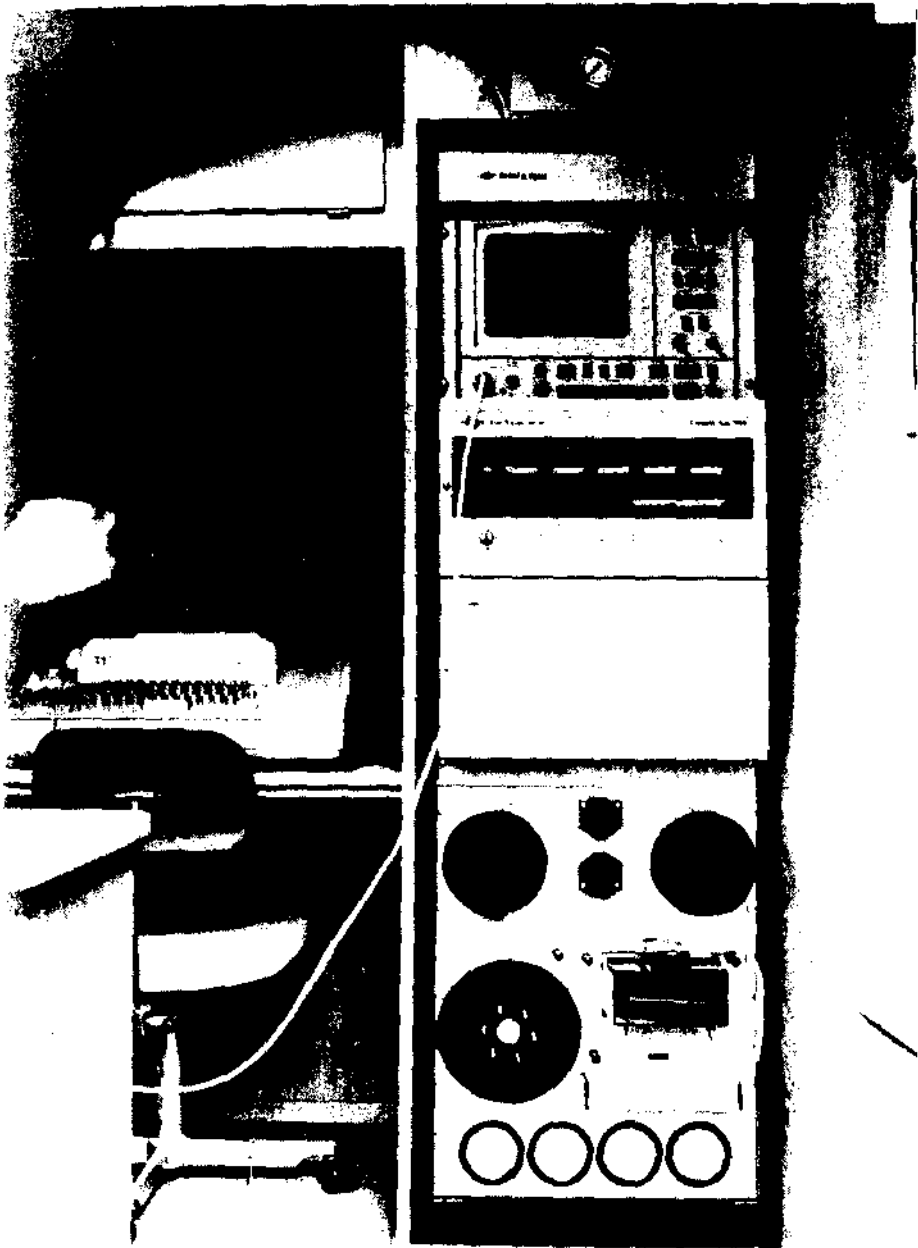


Fig. 3. — Interno del laboratorio con analizzatore in tempo reale B & K 2131 A, calcolatore B & K 7504 e scrivente B & K 6401.

Il programma utilizzato consente tra l'altro di calcolare lo L_{10} , L_{50} , L_{90} , L_{eq} , L_{NP} , TNI (*), più tre livelli cumulativi opzionali, scelti dall'operatore; nel tabulato della scrivente sono stampati altresì la distribuzione statistica e l'andamento grafico della distribuzione cumulativa.

Tutte le misure sono state eseguite con un tempo di campionatura di 20 minuti, prelevando campioni ogni secondo e fissando classi di intervallo di 1 dB.

I valori opzionali sono stati sempre fissati in L_1 , L_5 , L_{99} .

La dinamica dell'analizzatore in tempo reale utilizzato è di 60 dB e il campo di variabilità è stato mantenuto, a seconda dei casi, fra 60 e 120 dB, fra 50 e 110 o ancora fra 40 e 100 dB (Fig. 4).

In conformità alle normative più diffusamente impiegate, la giornata è stata divisa in tre periodi caratteristici: *Giorno*, tra le ore 7 e le 19, *Sera*, tra le 19 e le 22, *Notte*, tra le 22 e le 7 [16-18].

Le misure sono state ripetute in ogni punto ad intervalli di un'ora e i dati ottenuti sono stati mediati entro i rispettivi intervalli di tempo caratteristici dei periodi diurno, serale, notturno.

Il microfono da 1/2" è stato collocato in corrispondenza del ciglio stradale e posto su un cavalletto all'altezza di m 1,50 dal suolo.

Tutte le misure sono state eseguite in condizioni meteorologiche sensibilmente omogenee (vento assente o moderato, tempo sereno), durante i giorni feriali, del periodo compreso fra l'aprile ed il luglio dell'anno 1978.

La tecnica di misura adottata ha consentito di calcolare anche gli indici composti di disturbo (Composite Annoyance Levels, C.A.L.) che, come è noto, rappresentano indici relativi a sommatorie di livelli equivalenti di rumore, estese ad un periodo di tempo di 24 ore [19].

Tra questi indici sono stati scelti L_{eq} (24), L_{dn} ed il CNEL (**).

(*) L_{10} , L_{50} , L_{90} , rappresentano il livello di pressione acustica in dB (A) superato rispettivamente per il 10, il 50, il 90 % del tempo di rilevamento.

L_{eq} « livello equivalente » costituisce un indice dell'effetto globale di disturbo dovuto ad una sequenza di rumori entro un dato tempo, cioè corrisponde al livello di rumore continuo che nell'intervallo di tempo predetto possiede lo stesso « livello energetico medio » del rumore originario [13].

L_{NP} « livello di inquinamento da rumore » rappresenta un criterio di valutazione che tiene conto oltre che del contenuto energetico del rumore, anche della forma casuale dello evento e della relativa diversificazione delle risposte soggettive [14].

TNI « indice del rumore da traffico » è una combinazione del cosiddetto « clima di rumore » del traffico ($L_{10}-L_{90}$) e del livello statistico L_{90} [15].

(**) L_{eq} (24) rappresenta il livello medio equivalente ponderato durante l'arco di 24 ore.

L_{dn} « livello equivalente di rumore giorno/notte » rappresenta l'effetto globale di disturbi nelle 24 ore, introducendo un fattore di penalizzazione per i rumori che si verificano durante le ore della notte (22-7) [16, 17, 20, 21].

CNEL « livello di rumore equivalente nella comunità » è molto simile all' L_{dn} , ma introduce fattori di penalizzazione differenti per le ore della sera (19-22), pur accettando gli stessi fattori di penalizzazione dell' L_{dn} per le ore notturne (22-7) [18, 21].

LOCALITÀ LUNGOTEVERE IN SASSIA OSPEDALE SANTO SPIRITO
GIORNO 19 GIUGNO ORE 22,10 TEMPO SERENO

THE PROGRAM CALCULATES L10, L50, L90, LEQ, LNP & TNI.
INPUT FROM 2131, WHICH HAS TO BE WITH A-WEIGHTED FILTER ON1
INPUT RUNTIME IN MINUTES (MAX. 10080 = 1 WEEK)
SAMPLING INTERVAL IN SECONDS (1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 15, 20, 30 OR 60)
CLASSINTERVAL IN DB(A): 1, 2, 5 OR 10
RUNTIME? 20
SAMPLINGINTERVAL? 1
CLASSINTERVAL? 1
L(A)=L1
L(B)=L5
L(C)=L99
READY? (Y)

DB(A)	DIST-	CUMM	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%
62	1	1	*****										
63	8	9	*****										
64	15	24	*****										
65	28	52	*****										
66	44	96	*****										
67	48	144	*****										
68	73	217	*****										
69	87	304	*****										
70	108	412	*****										
71	122	534	*****										
72	137	671	*****										
73	100	771	*****										
74	124	895	*****										
75	100	995	*****										
76	67	1062	*****										
77	49	1111	****										
78	24	1135	***										
79	24	1159	**										
80	13	1172	*										
81	10	1182	*										
82	8	1190											
83	2	1192											
84	2	1194											
85	2	1196											
86	3	1199											
87	0	1199											
88	0	1199											
89	1	1200											

L(A)= 81.5
L(B)= 78.3
L(C)= 63.4
L90= 66.4
L50= 71.5
L10= 76.3
LEQ= 73.6
TNI= 76.0
LNP= 83.5

Fig. 4. — Esempio di tabulato stampato dalla scrivente in base al programma WW 9005 (Community noise).

Allo scopo di valutare l'entità delle fluttuazioni del livello di rumore misurato, è stato stimato lo scarto quadratico medio (σ) rappresentativo del grado di dispersione delle classi dei livelli di pressione acustica [14].

4) ANALISI DEI DATI RILEVATI

Nella Tab. 1 sono riassunti i valori medi di L_{eq} , TNI, L_{NP} raggruppati nei periodi giorno, sera e notte e riferiti alle dieci località esaminate (tutti i valori sono espressi in dBA). Dall'esame della tabella si possono desumere alcune osservazioni.

Per quanto riguarda il livello equivalente, se si fa astrazione dei valori relativi alla galleria stradale «il Traforo», si nota che di giorno e di sera il campo di variabilità dei valori calcolati nelle differenti località è piuttosto ristretto, (6-7 dBA); più sensibile è lo scarto durante le ore notturne, (12 dBA).

Ciò può spiegarsi con il fatto che dalle 7 alle 22 il traffico si mantiene abbastanza uniforme nelle nove località esaminate, mentre si riduce in maniera differenziata nelle ore notturne (22-7), con forti cadute del flusso veicolare a via dell'Amba Aradam, Via Veneto e Villa Borghese.

L'esame comparativo dei valori del TNI ha mostrato la scarsa correlazione fra questo indice e gli altri indici di disturbo (L_{eq} , L_{NP}). Tale comportamento è legato alla struttura analitica del TNI, che enfatizza il peso della fluttuazione o clima di rumore (L_{10} - L_{90}) rispetto al livello di fondo (L_{90}) [22]. Ciò spiega il fatto che nelle ore diurne nella zona a parco di Villa Borghese il TNI abbia raggiunto il valore massimo (94 dBA) rispetto a tutte le altre località compreso il Traforo, a motivo della prevalente influenza del clima di rumore rispetto al livello di fondo.

Nel Traforo con L_{90} di 89 dBA e clima di rumore di 9 dBA si ottiene un TNI di 87 dBA, a Villa Borghese invece, benché l' L_{90} sia più basso (59 dBA), si ha una fluttuazione più marcata pari a 16 dBA e conseguentemente un TNI di 94 dBA.

Il TNI pertanto, preso da solo, non sembra sufficientemente rappresentativo; esso tuttavia, se viene posto in relazione con il corrispondente L_{eq} , ci mostra come un fenomeno acustico, a parità di contenuto energetico, possa derivare da un andamento dei livelli istantanei di rumore marcatamente fluttuante o sensibilmente costante e quindi possa generare un grado più o meno elevato di disturbo.

L'indice L_{NP} , dal raffronto dei dati riportati nella Tab. 1, appare più rappresentativo dell'effetto di disturbo dando il giusto peso sia al contenuto energetico che alla fluttuazione del fenomeno acustico [14].

Si osserva che, confrontando i valori medi degli L_{NP} diurni (87,4 dBA), serali (89,9 dBA) e notturni (76,8 dBA) relativi alle località esaminate con esclusione del Traforo, con quelli corrispondenti ai valori medi degli L_{eq} (rispettivamente pari a 75,9; 78,1 e 66,6 dBA di giorno, di sera e di notte) nelle ore serali al moderato aumento del livello equivalente si accompagna un relativamente modesto aumento del fattore correttivo $K\sigma$ che, secondo

TABELLA I

Indici di disturbo rilevati nella città di Roma

L O C A L I T A	GIORNO (7-19)			SERA (19-22)			NOTTE (22-7)		
	Leq	TNI	L _{NP}	Leq	TNI	L _{NP}	Leq	TNI	L _{NP}
	Via Amba Aradam	75	79	87	78	93	92	63	79
Via Cavour	78	79	87	79	84	90	70	85	83
Via Nazionale	77	81	87	79	85	91	70	85	83
Traforo	90	87	98	87	103	102	80	98	95
Via del Tritone	77	87	89	77	87	90	70	85	82
Piazza del Popolo	73	73	82	76	76	85	65	59	71
Via Veneto	72	83	84	77	96	93	63	70	73
Villa Borghese	74	94	90	73	91	88	59	67	66
Luigotevere in Sassia	79	85	90	76	86	88	68	66	75
Corso Vittorio Emanuele	78	90	91	79	90	92	71	88	85

Robinson (*), è rappresentativo dell'effetto di disturbo connesso con il grado di dispersione delle classi dei livelli di pressione acustica e dello scarto esistente fra fondo e picchi. Nelle ore notturne invece, al marcato abbassamento del livello equivalente si associa una scarsissima variazione del fattore correttivo suddetto.

Nel periodo dell'anno aprile-luglio, durante il quale sono state effettuate le rilevazioni, il traffico nelle ore serali, in effetti, è apparso più intenso e più irregolare di quello che ha caratterizzato le altre ore della giornata.

Nella Tab. 2 sono riportati i valori calcolati di L_{eq} (24), L_{dn} , CNEL, per le stesse dieci località elencate nella Tab. 1.

TABELLA 2

Indici compositi di inquinamento acustico (CAL) di Roma

LOCALITÀ	L_{eq} (24)	L_{dn}	CNEL
Via Amba Aradam	74	75	76
Via Cavour	77	79	79
Via Nazionale	77	79	79
Trafofo	88	90	90
Via del Tritone	75	78	79
Piazza del Popolo	72	74	75
Via Veneto	72	73	74
Villa Borghese	72	73	73
Lungotevere in Sassia	77	78	79
Corso Vittorio Emanuele	77	79	80

Dall'esame dei dati riportati in Tab. 2 si può osservare che mediamente l'effetto della penalizzazione delle ore serali e notturne comporta un incremento di 1,7 dBA, passando dall' L_{eq} (24) all' L_{dn} e di 0,6 dBA, passando dall' L_{dn} al CNEL. Questo raffronto, almeno per quanto si riferisce alle strade urbane di Roma, mostra che mentre l' L_{dn} e il CNEL sono praticamente sovrapponibili, esiste uno scarto aggirantesi attorno ai 2 dBA tra l' L_{eq} (24) e gli altri CAL (L_{dn} e CNEL).

(*) Secondo la formula originale di Robinson: $L_{NP} = L_{eq} + K \sigma$; dove K è una costante legata alle risposte soggettive di natura psico sociologica e fissata in 2,56 nel caso di rumore stradale, e σ è lo scarto quadratico medio dell'istogramma rappresentativo dei livelli statistici.

TABELLA 3

Valori statistici cumulativi e scostamento quadratico medio del rumore misurato a Roma

LOCALITÀ	GIORNO (7 - 19)					SERA (19 - 22)					NOTTE (22 - 7)				
	L ₉₀	L ₅₀	L ₁₀	L ₅	σ	L ₉₀	L ₅₀	L ₁₀	L ₅	σ	L ₉₀	L ₅₀	L ₁₀	L ₅	σ
	Via Amba Aradam	63	68	74	83	4,7	65	73	80	86	5,7	49	54	64	75
Via Cavour	72	76	81	85	3,6	71	76	82	89	4,4	59	66	73	83	5,0
Via Nazionale	71	75	81	85	3,9	69	74	81	88	4,7	59	66	73	82	5,2
Traforo	83	89	92	96	3,4	76	84	90	97	6,7	68	76	83	90	4,8
Via del Tritone	68	73	80	87	4,8	68	74	81	87	5,2	59	65	73	81	5,9
Piazza del Popolo	67	71	76	82	3,7	69	73	78	85	3,8	57	62	65	76	4,2
Via Veneto	62	68	74	82	4,9	59	67	76	85	6,7	52	59	64	74	6,0
Villa Borghese	59	69	75	81	6,2	61	70	76	82	5,7	49	52	61	68	5,3
Lungotevere in Sassia	70	76	82	88	4,5	67	74	79	85	4,8	60	65	69	77	4,4
Corso Vittorio Emanuele	69	74	81	87	5,0	65	73	79	89	5,5	58	66	73	80	6,3

Per evidenziare i livelli di fondo, medi, di picco ed il valore della dispersione nella distribuzione statistica, nella Tab. 3 sono riportati i valori statistici cumulativi L_{90} , L_{50} , L_{10} , L_1 e lo scarto quadratico medio σ rilevati nelle dieci località prese in esame.

Esaminando i dati riportati in tabella ed escludendo quelli relativi al Traforo, si può constatare che mediamente il rumore di fondo, i valori medi, i picchi e la dispersione delle classi di rumore si mantengono pressochè costanti di giorno e di sera, con valori dei rispettivi livelli statistici cumulativi e del σ , per il periodo compreso fra le ore 7 e le 22 pari a $L_{90} = 66,6$; $L_{50} = 72,3$; $L_{10} = 78,4$; $L_1 = 84,8$; $\sigma = 4,7$ dBA; nelle ore notturne invece si verifica un generale abbassamento dei livelli statistici cumulativi di poco superiore ai 10 dBA per L_{90} , L_{50} ed L_{10} e di circa 8 dBA per L_1 , mentre lo scarto quadratico medio tende mediamente ad aumentare di meno di 1 dBA.

Per quanto riguarda il clima di rumore si è calcolato un valore medio giornaliero di circa 12 dBA che non subisce forti variazioni tra periodo diurno-serale e notturno.

Nella Tab. 4 sono confrontati i limiti di ammissibilità, adottati o proposti per le zone urbane residenziali con esercizi commerciali (miste), con i corrispondenti valori medi misurati in zone analoghe dell'abitato di Roma, escludendo le misure relative al Traforo [16-18, 21, 23-28].

Dall'esame dei dati esposti nella tabella suddetta si evidenzia un netto superamento dei limiti di ammissibilità, con divari che in alcuni casi superano i 20 dBA.

L'unico indice che sembra non superare i valori limite è l' L_1 misurato a Roma (84,8 dBA) rispetto a quello prescritto dalla normativa della Repubblica Democratica Tedesca (90 dBA); la normativa Tedesco Orientale, tuttavia, prescrive limiti di tetto sia per l' L_{eq} che per l' L_1 e né l'uno, né l'altro di tali limiti devono essere superati se si vuole che il rumore urbano possa essere considerato accettabile.

5) CONSIDERAZIONI E CONFRONTI

Se si confrontano i dati del 1978 di Roma a quelli raccolti nell'ultimo decennio, si può osservare che il livello di rumorosità del traffico stradale non ha subito sensibili modificazioni.

Analizzando infatti il complesso di dati raccolti nelle precedenti indagini si sono potuti stimare, sia pure con qualche approssimazione, i livelli equivalenti medi diurni, serali, notturni e delle 24 ore e si è constatato che i livelli equivalenti diurni, e serali e delle 24 ore hanno subito a Roma un modesto incremento aggirantesi attorno a 3 dBA, mentre il livello equivalente notturno ha mostrato una lieve flessione, inferiore a 1 dBA.

TABELLA 4

**Limiti di ammissibilità per zone urbane miste
raffrontati con i corrispondenti valori di Roma**

NORMATIVA ADOTTATA O PROPOSTA	Unità di riferimento	Valore limite (dBA)	Valore medio misurato a Roma (dBA)
Commissione Fed. Elvetica	L ₅₀	giorno/sera 60	72,3
		notte 45	61,7
Gran Bretagna	L ₁₀	giorno/sera 70	78,4
Commissione Fed. Elvetica	L ₁	giorno/sera 70	84,8
		notte 55	77,3
Repubblica Democratica Tedesca	L _{eq}	giorno/sera 62	76,1
		notte 47	66,6
Repubblica Democratica Tedesca	L ₁	giorno/sera 90	84,8
		giorno/sera 55	76,1
Olanda	L _{eq}	notte 45	66,6
		giorno 60	75,9
Olanda	L _{eq}	sera 35	77,1
		notte 35	66,6
		giorno 60	75,9
Cosa-Nicoli	L _{eq}	sera 55	77,1
		notte 45	66,6
		24 ore 55	72,6
Dep. Housing Urban. Dev. USA	L _{NP}	giorno/sera 74	87,5
EPA	L _{dn}	55	76,4
California Adm. Code	CNEL	60	77,1

Ai fini di un confronto della situazione di inquinamento acustico rilevata a Roma, con quella relativa ad altre località italiane, sono stati presi in considerazione i dati concernenti i livelli statistici cumulativi e gli indici di inquinamento acustico medi, dedotti da una serie di indagini eseguite da vari AA. negli ultimi anni [28-34].

Nella Tab. 5 sono riportati i suddetti dati relativi al periodo diurno: è da tener presente tuttavia che per Roma e per Pescara il periodo diurno comprende l'arco di tempo tra le ore 7 e le ore 19, per Milano si estende dalle 8 alle 20,30, per Torino dalle 7 alle ore 21, per Firenze dalle 7 alle 22, per Bari dalle 6 alle 18, per Catania dalle 9 alle 13, mentre per Palermo le rilevazioni sono state eseguite durante un periodo imprecisato, corrispondente alle ore di maggior traffico.

TABELLA 5

Valori medi diurni dei livelli statistici cumulativi, del livello equivalente e degli indici di inquinamento acustico per alcune città italiane

LOCALITÀ	VALORI MEDI DIURNI						
	L_{50}	L_{90}	L_{10}	L_1	L_{eq}	TNI	L_{NP}
Roma	66,8	72,2	78,2	84,4	75,9	83,4	87,4
Milano	67,8	—	78,1	—	74,8	79,0	85,0
Firenze	—	—	—	—	69,4	—	78,4
Bari	—	—	—	—	71,0	—	84,9
Palermo	67,4	71,8	76,8	—	72,9	75,0	82,9
Pescara	66,8	72,8	79,2	86,4	76,6	86,6	87,8
Catania	69,2	73,3	79,6	—	71,2	80,8	82,0
Torino	66,6	72,8	79,0	—	75,6	86,2	86,9

È necessario altresì precisare che per Roma e Pescara l' L_{eq} , il TNI e l' L_{NP} sono stati rilevati strumentalmente; per Torino gli indici suddetti sono stati calcolati con procedimento analitico, utilizzando i valori statistici cumulativi medi in base alle seguenti relazioni:

$$L_{eq} = L_{50} + \frac{1}{56} (L_{10} - L_{90})^2 \quad \text{dBA} \quad (1) \quad [14]$$

$$\text{TNI} = 4 (L_{10} - L_{90}) + L_{90} - 30 \quad \text{dBA} \quad (2) \quad [35,36]$$

$$L_{NP} = L_{50} + 2,56 \sigma + 0,11 \sigma^2 \quad \text{dBA} \quad (3) \quad [22]$$

assumendo $\sigma = 4,6$ dBA (valore rilevato sperimentalmente);

per Firenze l' L_{eq} è stato misurato direttamente con fonometro integratore e l' L_{NP} è stato ricavato analiticamente attraverso la formula di Robinson [14]:

$$L_{NP} = L_{eq} + K \sigma \quad \text{dBA} \quad (4)$$

assumendo $K = 2,56$ e $\sigma = 3,5$ dBA;

per Bari l' L_{eq} e l' L_{NP} sono stati calcolati dall'Autore della indagine in base ai dati forniti da un analizzatore statistico e da un registratore di livello; per Palermo il TNI e l' L_{NP} sono stati calcolati con procedure e strumentazione analoghe a quelle di Bari, l' L_{eq} è stato invece stimato basandosi sulla (4) e assumendo $K = 2,56$ e $\sigma = 3,9$ dBA (valori rilevati sperimentalmente);

per Catania infine, l' L_{eq} il TNI e l' L_{NP} sono stati calcolati dagli AA. con procedimenti analitici.

Per le otto città prese in considerazione i livelli statistici cumulativi medi si mantengono entro campi di variabilità piuttosto ristretti che vanno da un minimo di 1,5 dBA per l' L_{50} ad un massimo di 2,8 dBA per l' L_{10} .

Per quanto attiene agli indici di inquinamento acustico il campo di variazione dell' L_{eq} , dell' L_{NP} e del TNI è rispettivamente di 7,2; 9,4; 11,6 dBA.

Esaminando la Tab. 5 si può constatare che Pescara è caratterizzata dai valori medi diurni più elevati degli indici suddetti, mentre a Firenze sono stati rilevati i valori più bassi di L_{eq} e di L_{NP} .

Nella Tab. 6 sono stati confrontati i valori medi dell' L_{eq} notturno di cinque città italiane [29, 30, 32, 34].

Per Roma, Pescara e Firenze il periodo notturno va dalle ore 22 alle ore 7, per Bari dalle 24 alle 6 e per Torino dall'una alle 7.

TABELLA 6

**Valori medi del livello equivalente notturno
in alcune città italiane**

LOCALITÀ	L_{eq} notte
Roma	66,6
Firenze	57,4
Bari	59,5
Pescara	73,0
Torino	63,9

I valori di L_{eq} riportati sono stati rilevati strumentalmente a Roma, Pescara e Firenze; a Bari sono stati calcolati dall'Autore, come già precisato per la Tab. 5 ed a Torino sono stati stimati in base alla formula (1).

La situazione notturna per quanto riguarda l' L_{eq} mostra qualche analogia con quella diurna, in quanto Pescara rimane sempre la città più rumorosa e Firenze quella meno rumorosa; il campo di variabilità dei valori dell' L_{eq} nelle ore notturne è considerevolmente maggiore (15,6 dBA) di quello diurno (7,2 dBA).

Per una informazione globale sul livello dell'inquinamento acustico di una determinata località, riferita all'intero arco della giornata, è necessario

utilizzare i cosiddetti livelli compositi di disturbo (C.A.L.), espressi attraverso L_{eq} (24), L_{dn} ed il CNEL.

Come è noto mentre L_{eq} (24) è assimilabile alla media ponderale dei livelli equivalenti relativi ai periodi giorno, sera e notte, gli altri due indici tengono conto degli elementi che rendono il rumore notturno e serale più disturbante di quello diurno, prevedendo fattori di penalizzazione per la notte (L_{dn}) e per le ore sia serali che notturne (CNEL).

Nella Tab. 7 sono riportati i valori medi dei livelli compositi di disturbo da rumore per 5 città italiane calcolati sulla base dei dati rilevati [29, 30, 32, 34].

È interessante notare che per quanto attiene all' L_{eq} (24), a Roma si hanno 72,6 dBA contro i 75,6 di Pescara; valutando invece l'inquinamento da rumore in termini di L_{dn} e di CNEL, si accentua il distacco di Pescara rispetto a Roma con un divario di circa 3 dBA.

TABELLA 7

Valori medi dei livelli compositi di rumore (CAL), in alcune città italiane

LOCALITÀ	L_{eq} (24)	L_{dn}	CNEL
Roma	72,6	76,4	77,1
Firenze	65,5	71,6	—
Bari	68,1	—	—
Pescara	75,6	79,3	79,7
Torino	71,8	—	—

Tale fatto è determinato dall'effetto di penalizzazione apportato dai più elevati livelli di rumorosità notturna che si verificano a Pescara.

Limitatamente ai valori dell' L_{eq} (24) e dell' L_{dn} , Firenze resta la città in cui meno gravi sono le condizioni globali di inquinamento acustico.

È da notare che, come già detto per Roma, anche per le altre città italiane riportate nelle Tab. 5, 6 e 7 tutti gli indici di valutazione superano i limiti indicati nella Tab. 4; ciò mostra che le considerazioni negative espresse per Roma possono estendersi in misura più o meno accentuata anche alle altre città.

Poiché le indagini eseguite a Pescara (1978) e a Roma (1978) presentano una stretta analogia per le metodiche di rilevamento, per i criteri di calcolo e per le apparecchiature impiegate si è reso possibile fare un raffronto fra i dati omogenei riferibili ai valori medi giornalieri (L_{med} (24))

degli indici statistici cumulativi, dell' L_{eq} , dell' L_{NP} , del TNI, del clima di rumore, dell' L_{dn} e del CNEL [32].

Nella Tab. 8 pertanto si può osservare che quasi tutti gli indici di valutazione del rumore analizzati sono più alti a Pescara che a Roma, con scarti compresi fra 13,5 dBA per il TNI e 0,6 dBA per l' L_{50} ; fa eccezione l' L_{90} che è di poco più basso a Roma che a Pescara (0,8 dBA).

Confrontando i valori medi della energia accettata nelle 24 ore, rappresentati attraverso $L_{eq}(24)$, L_{dn} e CNEL, si osserva che i valori rilevati a Pescara sono di circa 3 dBA maggiori di quelli di Roma; lo scarto fondo-picchi massimi (L_1-L_{90}) accentua il divario fra Pescara e Roma (con poco più di 5 dBA) e quindi è complessivamente maggiore l'effetto di *annoyance* per Pescara.

TABELLA 8

Raffronto dei valori medi giornalieri, degli indici statistici, del L_{eq} , dello L_{NP} del TNI, del clima di rumore, dello L_{dn} e del CNEL tra Roma e Pescara

LOCALITÀ	ROMA	PESCARA
Indici di valutazione (in dBA)	$L_{med. (24)}$ (ore 0-24)	$L_{med. (24)}$ (ore 0-24)
L_1	82	86,3
L_{10}	74,6	77,6
L_{50}	68,3	68,9
L_{90}	62,6	61,8
L_{eq}	72,6	75,6
L_{NP}	83,7	89,2
TNI	81,2	94,7
$(L_{10}-L_{90})$	11,9	15,8
L_{dn}	76,4	79,3
CNEL	77,1	79,7

6) CONCLUSIONI

L'indagine effettuata a Roma nel corso dell'anno 1978 ha messo in evidenza nuovi interessanti aspetti della situazione di inquinamento acustico per il rumore da traffico stradale.

Va in primo luogo rilevato che la estensione delle misure a tutto l'arco delle 24 ore ha permesso di conoscere sia la evoluzione del fenomeno nel corso della giornata che, fatto più interessante, il livello di rumorosità durante il periodo notturno. Tutto ciò ha evidenziato la situazione in cui si trova Roma, anche in raffronto a quello che si verifica in altre città italiane, nelle quali, ad eccezione di Pescara, si hanno in genere più bassi livelli di rumorosità.

È utile precisare che in tutto il territorio nazionale Roma e Pescara sono le sole località nelle quali, per effetto della disponibilità di dati completi, sia dal punto di vista cronologico che di quello analitico, è stato possibile calcolare congiuntamente i due «livelli compositi di rumore» più rappresentativi, vale a dire l' L_{dn} ed il CNEL, costituenti gli indici su cui sembrano essere orientate le ricerche più avanzate nel campo di indagine sull'inquinamento acustico urbano.

Come già accennato i valori trovati a Roma (rispettivamente di 76,4 e di 77,1 dBA per l' L_{dn} e per il CNEL), sono molto lontani dai limiti di ammissibilità che per zone analoghe a quelle considerate sono stati proposti dalla Environmental Protection Agency e dal California Administrative Code.

Ciò induce ad attente valutazioni che, se da un lato tengono conto delle condizioni di fatto oggi esistenti in molte città italiane, dall'altro debbono essere stimolatrici delle politiche di intervento da adottarsi nel futuro per compiere i primi passi verso una azione di risanamento e di miglioramento delle condizioni di vita urbana, anche in rapporto allo stato di inquinamento acustico.

Gli AA. ringraziano i Sig. A. Saffioti e R. Fuselli del Reparto di Ingegneria Sanitaria per la loro collaborazione nella messa a punto delle apparecchiature e della esecuzione dei rilevamenti.

Riceruto il 9 marzo 1979.

Accettato il 9 giugno 1979.

BIBLIOGRAFIA

1. COSA, M. 1968. Rilevamenti fonometrici effettuati nella città di Roma. *I Quaderni degli Incontri*, Istituto di Medicina Sociale Roma, 79, 20 giu. 1968.
2. COSA, M., VECCHIONI, G. & MONTELLI, P. 1969. L'attenuazione del rumore urbano all'interno degli edifici. *Tecn. Sanit.* 6.
3. COSA M., VECCHIONI, P. & MONTELLI P. 1969. Il rumore da traffico veicolare. Studio metodologico e rilevazioni effettuate a Roma durante le ore notturne. *Difesa Sociale*. 3.
4. COSA, M. & NICOLI, M. 1972. I rumori nell'ospedale. Limiti di ammissibilità e risultati di una serie di rilevamenti effettuati in alcuni ospedali di Roma. *N. Ann. Ig. Microbiol.* XXIII, 3.

5. CANNELLI, G.B. 1972. Indagine statistica sull'inquinamento da rumore stradale in Roma. *IDAC Rapp. Tecn.* 24, Roma, dic. 1972.
6. COSA M. & NICOLI, M. 1973. Indagine sperimentale sui rumori in alcuni ospedali di Roma. *I Conv. Ass. It. Acustica*. Roma 6, 17-18 mag. 1973.
7. Mc KENNEL, A.C. 1963. *Aircraft noise annoyance around airport*. S.S. 337, HMSO - London.
8. KEIGHLEY, E.C. 1970. Acceptability criteria for noise in large offices. *J. Sound Vib.* 11 (1).
9. COSA, M. & NICOLI, M. 1974. Azione patogena del rumore urbano sull'uomo e sulla comunità. *Conv. Fattori Socio-Patogeni del Modo di Vita Urbano*. Roma, 26-27 apr. 1974.
10. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, General Directorate for Social Affairs, Health Protection Directorate. *Effects of Noise on Man*, Luxembourg 18-19 nov. 1974.
11. COSA, M., CASINI, P. & NICOLI, M., 1974. Zonizzazione urbana ed aeroportuale in relazione all'inquinamento da rumore. *Conv. Politica Regionale dell'Ambiente. Metodologia di Intervento e di Gestione*. Firenze 7-9 nov. 1974.
12. BARDUCCI, L., COSA, M. & IBBA, G. 1975. Il rumore nelle aree urbane: criteri di zonizzazione, valori limite e metodi di rilevamento. *Tecn. Sanit.* 6.
13. BÜRCK, W. 1965. On the problem of annoyance caused by noise, its determination and its judgement with special reference to aircraft noise. *Rohde u. Schwarz Mit.* 19: 199.
14. ROBINSON, D.W. 1969. The concept of noise pollution level N.P.L. Techn; Rep. marzo 1969.
15. BOUVALET, G.L. 1951. Levels and spectra of traffic, industrial and residential area. *J.A.S.A.* 23: 435.
16. E.P.A. (Environmental Protection Agency). 1973. Public health and welfare criteria for noise. Washington D.C.
17. E.P.A. (Environmental Protection Agency). 1974. Information on levels of environmental noise requisite to protect public health and welfare with an adequate margin of safety. Washington, D.C.
18. CALIFORNIA ADMINISTRATIVE CODE. Title 25, Chapter I, Section 1092, ag. 1974.
19. KRYTER K.D. 1975. Aircraft noise. *Congr. Internaz. «L'uomo e il rumore»* Torino, giu. 1975.
20. VON GIERKE, H.E. 1975. Noise. How much is too much? *Noise Contr. Engineer.* 5 (1).
21. COSA, M. & NICOLI, M. 1977. Rumore da traffico stradale: valutazione, predeterminazione e limiti. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 13, 833-864.
22. ALEXANDRE, A.J. BARDE, C. LAMURE & LANGDON, F.J. 1975. Road traffic noise. Ed. Applied Science Publishers Ltd. London.
23. COMMISSIONE FEDERALE DI ESPERTI. 1963. *Rapp. «La lutte contre le bruit en Suisse»*. Annexé 2.
24. LAUBER, A. 1976. Règlementation de la protection contre le bruit en Suisse. AIA-ENPI. *Conv. «Il Rumore negli Ambienti di Lavoro»*. C 2, Monte Porzio Catone, mag. 1976.
25. Land Compensation Act.-ch. 26, HMSO, London 1973.

26. SADOWSKI, J. & SZUDROWICZ, B. 1975. Survey of present standards with respect to acoustic environment in apartments, acoustical properties of partitions and measurement techniques. *Build. Res. Inst. Dep. Acoust.* Project. n. 05 202-2, Final Rep., Appendix 3 sect. 4.3, Warsaw, Jan. 1975.
27. ENTHOVEN M.E. 1977. Noise abatement policy developments in the Netherlands. *Inter Noise 77*, B 252, Zurich, march 1-3, 1977.
28. PANELLA, A. PIAZZESI, G. & SINIGAGLIA, M. 1976. Recenti dati sperimentali sul rumore da traffico urbano a Milano. Regione Lombardia, Giunta Regionale, Servizio Ecologia.
29. ROCCO, L. 1978. Il rumore ambientale in aree urbane. 6° *Conv. Ass. Ital. Acustica*, Ivrea, 16-18 ott. 1978.
30. CIRILLO, E. 1978. Il rumore e l'ambiente urbano: una indagine su rumore del traffico nel borgo Murattiano di Bari. 6° *Conv. Ass. Ital. Acustica*, Ivrea, 16-18 ott. 1978.
31. CANNELLI, G.B., LAURITANO, A., MILANO, A. & SANTOBONI, S. 1976. Inquinamento da rumore stradale a Palermo. *Atti Accad. Sci. Lett. Arti di Palermo*, IV, 35° parte 1^a 1975-1976.
32. CAPONE P., COSA, M & NICOLI, M. 1979. Indagine statistica sul rumore da traffico stradale a Pescara basata su rilevamenti effettuati durante tutto l'arco delle 24 ore. 7° *Conv. Ass. Ital. Acustica*. Siena 8-10 ottobre 1979.
33. CAMMARATA, G., FISHER, R. & SISINNA, S. 1976. Indagine preliminare sull'inquinamento acustico nel centro urbano di Catania. Analisi critica di alcuni indici di valutazione del rumore. *Istituto di macchine, Fac. Ing. Catania*.
34. BENEDETTO, G. & SPAGNOLO, R. 1977. Traffic noise survey of Turin, Italy. *Appl. Acoust.* 10. Applied Science Publishers Ltd, England.
35. GRIFFITHS, I.D. & LANGDON, F.J. Subjective response to road traffic noise. *J. Sound Vib.* 8 (1).
36. LANGDON, F.J. & SHOLES, W.E. 1968. The traffic noise index: a method of controlling noise nuisance. Building Research Station. Current paper n. 38.

Alcune considerazioni sulla caratterizzazione di un metodo di analisi e sul confronto tra metodi per la messa a punto della procedura per la elaborazione elettronica dei dati

TEODORA MACCHIA e GINO MORISI

Laboratorio di Tecnologie Biomediche, Istituto Superiore di Sanità

Riassunto. — Viene presentato uno schema sperimentale da utilizzare nella valutazione di due parametri di affidabilità di un metodo d'analisi: la precisione e l'accuratezza. Particolare rilievo è stato dato al problema del confronto tra due metodi.

Nel corso della esposizione sono discussi i limiti di validità del protocollo presentato e sottolineati alcuni punti critici nelle comuni procedure di misura dei suddetti parametri, sia nella fase preparativa dell'esperimento, che in quella di interpretazione e valutazione dei risultati.

È riportato inoltre, con tabulati e grafici, un esempio di elaborazione elettronica dei dati ottenuti, seguendo lo schema proposto, nel corso della caratterizzazione di un metodo automatico per la determinazione dell'acido urico nel siero.

Summary (*Characterization of an analytical method, comparison between two methods and electronic elaboration of data*). — An experimental scheme for the evaluation of two parameters of affidability of an analytical method, precision and accuracy, has been reported. Particular emphasis has been given to the problem of comparison between two methods.

In the description a validity limit of the scheme has been given and certain critical points, commonly encountered in the measurement of the above mentioned parameters during the preparatory as well as the experimental phase, has been underlined.

Further, with the help of tables and graphs, an example for electronic elaboration of the data obtained during the course of standardization of an automatic method for the determination of uric acid in serum according to the above scheme, has been given.

INTRODUZIONE

Il continuo evolversi delle tecniche analitiche in chimica clinica di anno in anno più sofisticate e a disposizione di un largo pubblico di utilizzatori, lungi dal rendere meno attuale il controllo di qualità, ne mette sempre più in risalto la necessità sostanziale, sia per una valida utilizzazione medica del dato chimico-clinico, sia in vista di centralizzazioni dei risultati per successive elaborazioni epidemiologiche (come messo in rilievo anche dalla legge 833 di istituzione del Servizio Sanitario Nazionale).

Pregiudiziale a qualsiasi controllo di qualità nell'ambito del laboratorio di analisi, è la caratterizzazione dei metodi usati, in termini di affidabilità (precisione, accuratezza, sensibilità, specificità), e di praticabilità (rapidità di esecuzione, costo, grado di abilità tecnica necessario, dipendenza dal sistema — ci si riferisce al grado di affidabilità strumentale del sistema, per es. in termini di frequenza di guasti —, sicurezza del personale) [1].

Questa nota vuole essere un contributo allo sviluppo e alla utilizzazione, nel laboratorio di analisi, della corretta determinazione di due parametri di affidabilità, la precisione e l'accuratezza, la cui valutazione può essere sensibilmente migliorata da una oculata impostazione sperimentale. Più precisamente verranno descritte e commentate alcune tecniche per la valutazione di tali parametri, sulla base delle quali è stata realizzata una procedura di elaborazione automatica dei dati, riportata nella presente nota.

Abbiamo ritenuto opportuno far precedere questa parte da alcune considerazioni di carattere generale riguardanti la precisione e la accuratezza, per motivare le ragioni di alcune scelte effettuate nella messa a punto della procedura di elaborazione.

PRECISIONE

La precisione può essere definita come « accordo tra misure replicate » [1]. Va rilevato che questa definizione non è completa senza l'indicazione di cosa si intende per replicato: si possono infatti avere replicati all'interno della stessa corsa; tra corse; nello stesso giorno; in giorni diversi; ecc.

Il parametro di misura dell'accordo tra replicati (la Federazione Internazionale di Chimica Clinica — IFCC — usa per questo parametro il termine « imprecisione » (*) [1]) è espresso usualmente in termini di deviazione

(*) Questo termine, come quello di « inaccuratezza », è stato adottato dalla IFCC, ma è tutt'altro che universalmente accettato. Una delle critiche più caustiche a questa scelta è stata fatta da M. Dharan [2] il quale dice testualmente: « Trovo difficile accettare di descrivere una qualità in termini negativi... non misuriamo la intelligenza in termini di stupidità, né la bellezza in termini di bruttezza ». Noi condividiamo questo punto di vista e quindi, nel testo, continueremo ad usare i termini tradizionali di « precisione » e di « accuratezza ».

standard (SD) o di coefficiente di variazione (CV) di un certo numero di replicati.

Una procedura utilizzabile per la misura della precisione di un metodo è quella di effettuare 20-30 misure sullo stesso campione e di calcolare poi la

precisione come deviazione standard con la formula $SD = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - m)^2 / (n-1)}$

(dove m è la media delle misure ottenute ed n il loro numero), ovvero come coefficiente di variazione, $CV = 100 SD/m$. È fondamentale rendersi conto che in questo tipo di misura si valuta la precisione del metodo alla concentrazione del campione utilizzato: nulla informa su quanto può accadere ad altre concentrazioni. Poiché la precisione potrebbe dipendere, come sovente accade, dalla quantità di analita presente nel campione, è opportuno programmare un esperimento che utilizzi più campioni ad almeno tre diverse concentrazioni: una bassa, una media, una alta. Altro metodo per stimare la precisione è quello di cumulare le dispersioni di duplicati di più campioni a concentrazioni diverse con la formula della SD pooled (v. oltre) [3].

Questa seconda procedura ci sembra più valida perché permette di utilizzare facilmente campioni reali lavorando in termini routinari, all'insaputa dell'operatore che esegue la misura (è stato dimostrato che se l'operatore conosce lo scopo per il quale sono stati inseriti i campioni, le misure di precisione risultano sensibilmente migliorate [4, 5]). Inoltre la procedura descritta è facilmente estensibile a campioni misurati con un numero di replicati diverso (è possibile cumulare, per la stima della precisione, misure in doppio, in triplo, con misure in quadruplo, ecc.) [3]. Ancora, essendo diversi i campioni e diverse le concentrazioni, è facile verificare se la precisione varia al variare della concentrazione di analita misurato: occorre semplicemente dividere in più parti l'intervallo di concentrazione dei campioni utilizzati (per es. basso, basso-medio, medio, medio-alto, alto) e calcolare la precisione all'interno di ognuna di esse.

Il controllo della omogeneità delle precisioni così ricavate può essere effettuato con test statistici opportuni, come quello di Bartlett [6] o il test di Box [6] sulle corrispondenti varianze.

È opportuno accennare brevemente ad alcuni accorgimenti da adottare per la valutazione della precisione:

1) quando si valuta la precisione all'interno di una stessa corsa, i duplicati debbono essere inseriti a caso nella serie dei campioni da analizzare, e non in sequenza, come generalmente succede, in modo da non trascurare il fattore « trascinamento »;

2) quando si valuta la precisione tra giorni (Fig. 1) è opportuno verificare se esistono andamenti sistematici nel tempo (ad es. diminuzioni o aumenti sistematici delle concentrazioni dei campioni di riferimento utiliz-

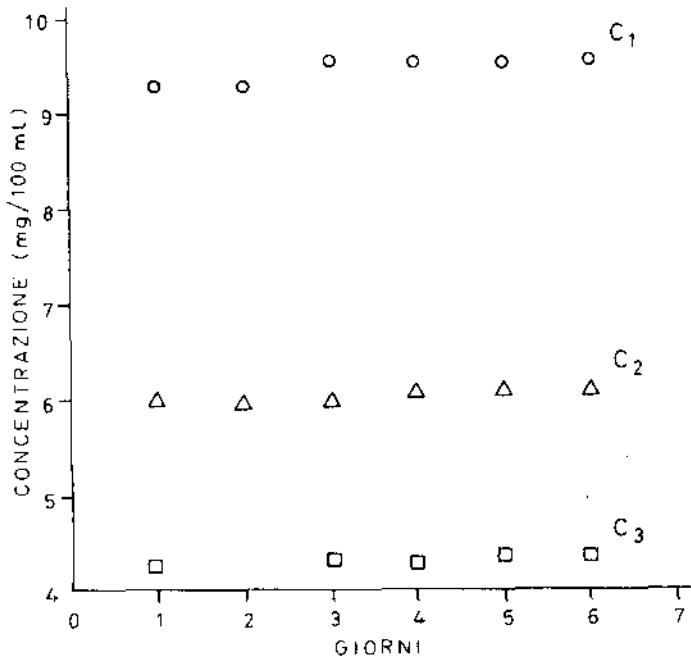


Fig. 1. -- Precisione tra giorni. Controllo della variabilità nel tempo delle misure dell'acido urico col metodo automatico [19] relativamente a 3 sieri. C₁, siero di controllo di qualità (valore medio = 9,70 mg/100 ml; SD *pooled* = 0,142; CV mediano = 1,5%); C₂, siero reale (valore medio = 6,06 mg/100 ml; SD *pooled* = 0,056; CV mediano = 0,93%); C₃, siero di controllo di qualità (valore medio = 4,32 mg/100 ml; SD *pooled* = 0,051; CV mediano = 1,18%).

zati). Tali variazioni si possono individuare con un test sulla pendenza [7] della retta di regressione concentrazione vs. tempo; è lecito cumulare le misure per valutare la precisione tra giorni solo se la pendenza non è distinguibile da zero;

3) i dati apparentemente aberranti non vanno eliminati ad occhio. Esistono numerose procedure corrette da utilizzare. Dato che si ha quasi sempre a che fare con piccoli campioni, una delle più consigliabili ci sembra quella messa a punto da Dixon e Massey, e riportata da Reed e Henry [8], in cui la distanza tra il dato supposto aberrante e il dato a questo più prossimo viene confrontata in termini statistici con il *range* delle osservazioni. Il problema degli « outliers » non deve essere sottovalutato: molti AA. sono caduti nell'errore di migliorare artificialmente la precisione del loro metodo, semplicemente scartando dati apparentemente anomali, ma in realtà soltanto fluttuazioni estreme nei due sensi;

4) è bene utilizzare il metodo in esame per un certo tempo prima di raccogliere i dati da elaborare per la misura della precisione: questa fase preliminare permette di evitare valutazioni pessimistiche della precisione nel caso che questa migliori con la pratica, e permette di definire meglio i parametri di praticabilità indicati nell'introduzione;

5) il numero dei replicati necessari in un piano di valutazione della precisione dipende dall'errore massimo che lo sperimentatore è disposto ad accettare sulla precisione stimata. Tale numero di replicati può essere calcolato in base a procedure statistiche standard, ad es. quelle riportate da Mace [9].

ACCURATEZZA

L'accuratezza può essere definita come « accordo tra la migliore stima di una quantità ed il suo valore vero » [1]. La misura di questa caratteristica — che la IFCC chiama « inaccuratezza » (v. quanto detto per la « imprecisione ») — è data dalla differenza tra la media di più misure replicate e il valore « vero » (o valore atteso) di analita contenuto nel campione, e può essere espressa nelle unità di misura originali o in percento del valore vero.

L'accuratezza può essere misurata con procedure diverse:

- mediante l'uso di campioni di controllo o di riferimento;
 - mediante prove di recupero;
- in base alla media giornaliera;
- mediante confronto con un metodo ad accuratezza nota.

Uso di campioni di controllo. — Campioni di controllo (cioè campioni simulanti i campioni da analizzare), o campioni di riferimento (cioè campioni reali, ottenuti da pazienti) per i quali si sia verificata la stabilità nel tempo dell'analita da misurare, possono essere usati per valutare l'accuratezza del metodo.

Se per tali campioni è noto il valore vero, allora si può avere una stima reale dell'accuratezza; se il valore vero non è noto, si possono mettere in luce solo variazioni di accuratezza.

L'uso in replicato di questi campioni permette chiaramente di stimare, accanto all'accuratezza o alle variazioni della stessa, anche la precisione del metodo. Osserviamo, quindi, come un opportuno disegno sperimentale permetta, con un unico esperimento, il raggiungimento di obiettivi diversi.

Uno schema di questo genere può essere efficacemente utilizzato, una volta messo a punto un metodo, in un piano di controllo di qualità facente uso di carte tipo Shewhart [10] (Fig. 2).

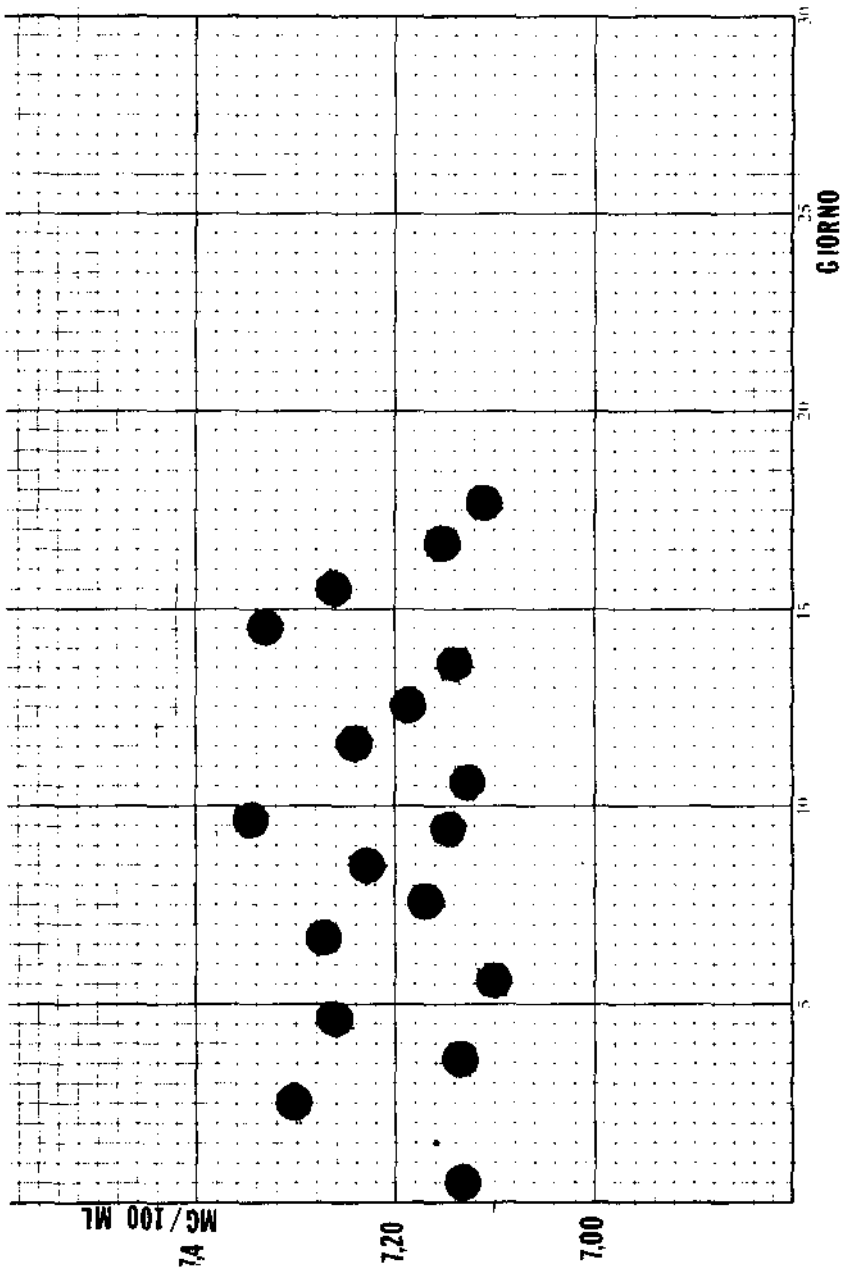


Fig. 2. — Controllo della stabilità del metodo automatico per la determinazione dell'acido urico [19], con l'uso di una carta di controllo tipo Shewhart, relativamente ad un siero di controllo di qualità (valore dichiarato = 7.16 ± 0.57 mg/100 ml; valore medio trovato = 7.20 mg/100 ml; SD = 0.0777, CV = 1.08%).

Prove di recupero. — Le prove di recupero sono basate sull'uso di coppie di campioni nelle quali uno dei due campioni viene addizionato con una quantità nota dell'analita da misurare allo stato puro. L'esame della distribuzione delle coppie di valori così ottenuti, ad es. con il test t di Student per dati appaiati [6], o meglio, con il test di Wilcoxon [11], o con l'analisi della regressione [7], fornisce informazioni precise sulle capacità di recupero del metodo in esame (Fig. 3). Non va sottaciuto, tuttavia, che in prove di questo tipo esistono talora problemi tecnici cui bisogna prestare la massima attenzione, e in particolare:

- il materiale puro aggiunto nel campione può avere difficoltà a sciogliersi: occorre quindi cercare di aggiungerlo già in soluzione. Nel campione non addizionato va aggiunta, in questo caso, una pari quantità di solvente;
- il componente naturale può trovarsi coniugato o legato ad altri elementi e quindi in forma differente da quello puro aggiunto.

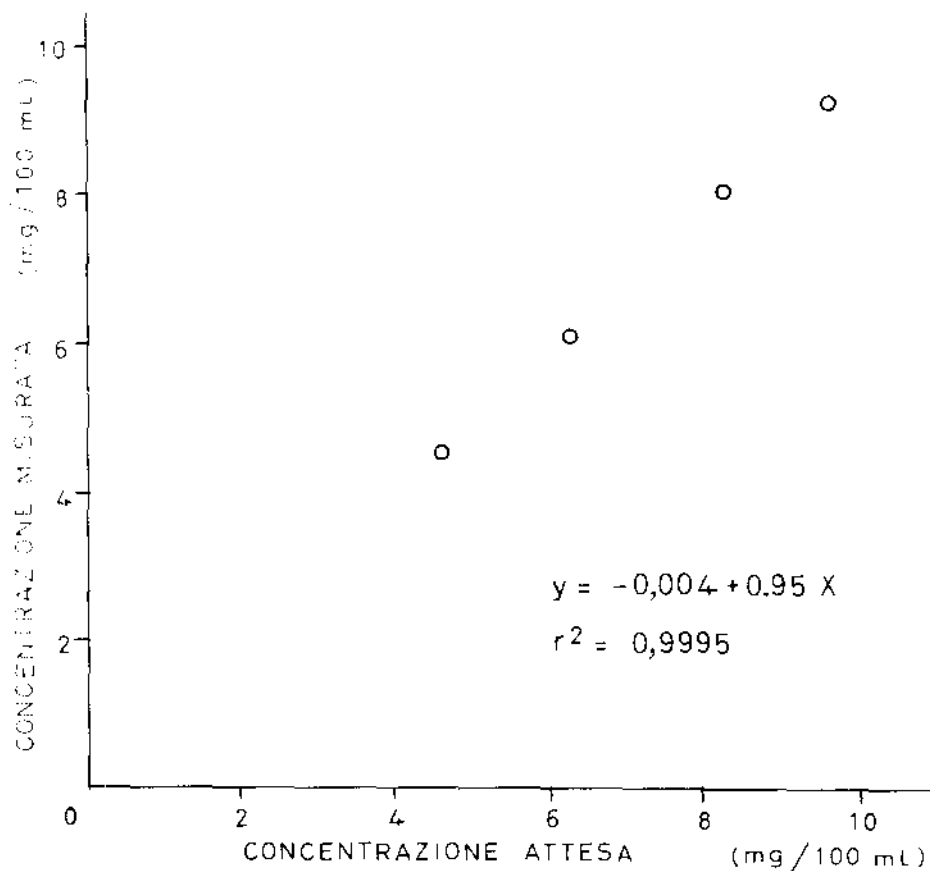


Fig. 3. — Capacità di recupero del metodo automatico per la determinazione dell'acido urico [19], valutata mediante analisi della regressione.

Uso della media giornaliera. — Un ulteriore parametro di controllo della accuratezza può essere la media di tutti i campioni che vengono analizzati nella giornata, oppure la media di tutti i campioni non patologici [12]. Queste procedure, introdotte da Hoffman e Waid, sono state criticate [13] e non sembrano molto affidabili, perché sono basate sul presupposto (non verificabile) che, nell'insieme, i campioni inviati giornalmente al laboratorio abbiano caratteristiche costanti. Tuttavia, essendo questo controllo di accuratezza effettuato sui campioni analizzati nel giorno, esso presenta due aspetti positivi:

- 1) non costa nulla, almeno dal punto di vista analitico;
- 2) è l'unico sistema in grado di rivelare variazioni sistematiche legate alle fasi precedenti l'arrivo dei campioni in laboratorio.

Confronto con un metodo ad accuratezza nota. — L'accuratezza di un metodo può essere valutata anche misurando alcuni campioni, sia con il metodo in esame, sia con un metodo ad accuratezza nota. Naturalmente solo se i campioni sono misurati in duplicato è possibile fornire una stima delle precisioni dei due metodi. Questa procedura ci sembra ottimale per i seguenti motivi:

1) è possibile utilizzare campioni reali. L'uso di campioni di controllo (prodotti su scala industriale, manipolati, deprivati di componenti che possono in qualche modo nuocere all'analisi, addizionati di stabilizzanti, ecc.), non è criticabile in linea di principio, tuttavia è nell'esperienza di molti ricercatori, ed anche nella nostra, che la precisione calcolata su tali campioni è significativamente migliore di quella stimata in base a campioni reali;

2) è possibile, con una opportuna strategia dei prelievi, disporre di campioni che interessino tutto l'intervallo di concentrazione di analita in cui è applicabile il metodo. Usando campioni in duplicato si potrà studiare se c'è dipendenza della precisione dalla concentrazione;

3) è possibile valutare la linearità della risposta del metodo in esame con il metodo ad accuratezza nota;

4) è possibile, nell'ipotesi che gli intervalli di concentrazione dell'analita misurato in cui sono applicabili i due metodi utilizzati non siano sensibilmente diversi, scomputare l'errore sistematico nelle due componenti, costante e proporzionale [3].

5) è possibile valutare la predittività del metodo in esame rispetto a quello di riferimento. In altre parole, dato un risultato ottenuto con il metodo in esame, è possibile associare a questo il valore che si sarebbe ottenuto con il metodo di riferimento, e l'intervallo fiduciale attorno a tale valore, ad un livello di rischio prefissato [7].

L'importanza teorico-pratica di questo schema sperimentale è accompagnata, nella letteratura corrente, da poca chiarezza per quanto riguarda l'aspetto applicativo. Riteniamo perciò cosa utile svolgere alcune considerazioni a scopo di maggior chiarimento.

In primo luogo, se si confrontano due metodi, si presume che questi servano a misurare lo stesso parametro. In questo caso, a meno di non aver sbagliato completamente la scelta del metodo di riferimento o la messa a punto del metodo in esame, è intuitivo che il coefficiente di correlazione lineare [7] risulterà statisticamente significativo. Anche se questo è chiaramente un fatto importante, pregiudiziale a qualunque valutazione successiva, risulta povero di informazione se si vuol valutare la applicabilità del metodo in esame in alternativa a quello di riferimento. Più che il coefficiente di correlazione lineare (r), risulta utile ed importante il suo quadrato, detto « coefficiente di determinazione » [14, 15], che fornisce una misura percentuale della varianza (del metodo in esame) spiegata dalla regressione con il metodo di riferimento. In altri termini, maggiore è l'accordo tra i due metodi, quantitativamente più ampia è la varianza spiegata dalla regressione. Un valore di $r = 0,85$, che sembra a prima vista molto buono, si traduce in un valore di $r^2 = 0,72$, il che vuol dire che il 28% della varianza del metodo in esame non è spiegata dalla regressione col metodo di riferimento e può essere quindi attribuita a scarsa precisione, a non linearità del metodo, ecc.

Di maggior interesse appare invece la valutazione della linearità tra i due metodi. Esistono criteri statisticamente validi per una tale operazione: in particolare il test delle successioni [11, 18] e l'analisi della varianza [6].

L'aspetto più rilevante nel confronto tra metodi è che, nell'ipotesi sia valido il modello statistico di regressione lineare (*), è possibile scindere l'errore totale nelle componenti sistematiche (costante e proporzionale) e nella componente casuale [3]. In particolare, soddisfatto il requisito della linearità e della omoscedasticità della varianza delle y al variare delle x nella relazione tra i due metodi, l'errore standard della regressione stimata è una stima della componente casuale dell'errore totale; la pendenza e l'intercetta della retta di regressione sono invece stime rispettivamente degli errori sistematici proporzionali e costanti [3, 16]. La significatività di questi ultimi due parametri va verificata con opportuni test statistici: l'assenza di errore sistematico costante verrà controllato testando se l'intercetta è diversa da zero; l'assenza di errore sistematico proporzionale testando se la pendenza è sta-

(*) Ricordiamo che questo modello può essere utilizzato qualora solo la y sia affetta da errore (altrimenti va utilizzata l'analisi confluente) o, in prima approssimazione, quando l'errore su x è significativamente minore dell'errore su y . Inoltre, l'errore su y non deve variare significativamente al variare della x (omoscedasticità della varianza) [7].

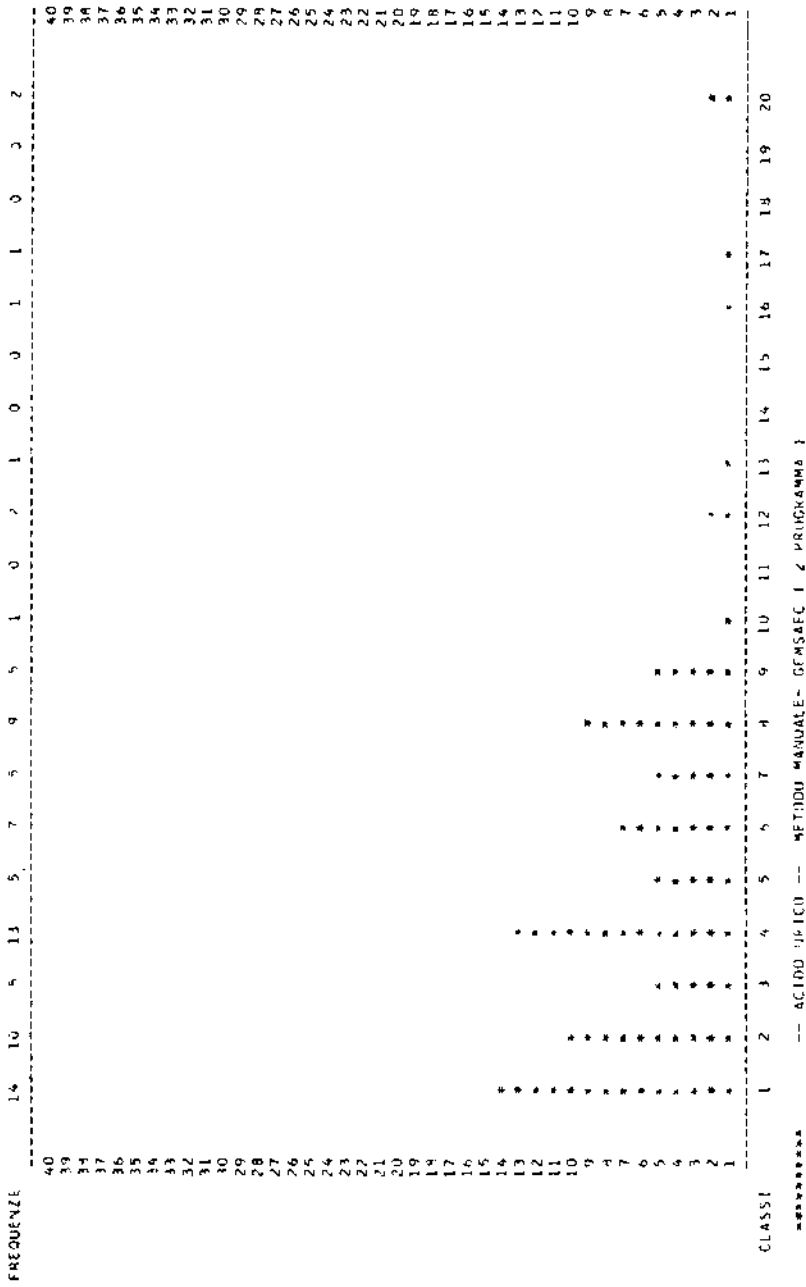


Fig. 4. — Distribuzione della SD dei replicati del metodo di dosaggio manuale dell'acido urico [19].

tisticamente diversa da 1 (si ricordi che l'angolo della retta di regressione, nel caso di assenza di errori proporzionali, deve essere pari a 45°) [3, 7, 16].

Osserviamo che le stime degli errori sistematici sono tanto più valide quanto meglio i campioni sono distribuiti nell'intervallo di utilizzo dei metodi [14]: non ha molto senso parlare di componente sistematica se i campioni sono relativi a concentrazioni lontane dallo zero (gli errori costanti potrebbero essere in questo caso simulati da puri errori proporzionali) [17], così come non sono buone stime degli errori proporzionali quelle ricavate da regressioni in cui l'intervallo di variazione della x è confrontabile con l'errore sulla y [14].

PROCEDURA PROPOSTA

Lo schema sperimentale proposto in questa nota si riferisce a campioni reali, misurati in condizioni routinarie, che ricoprono un intervallo di concentrazioni sufficientemente ampio e ben rappresentato dai campioni (sono da evitare in particolare situazioni in cui si hanno molti campioni nelle concentrazioni medie e pochi agli estremi).

Ogni campione è ripartito in 4 frazioni in modo da poter essere misurato in doppio nei due metodi, per permettere la stima della precisione e della accuratezza. Questo piano sperimentale permette:

- a) lo studio della SD del metodo in esame in funzione della concentrazione dell'analita misurato (Fig. 5);
- b) uno studio analogo per il CV;
- c) lo studio delle distribuzioni dei risultati per i campioni utilizzati nella sperimentazione (questo consente di avere indicazioni relative ad intervalli di riferimento) (Figg. 6, 7);
- d) l'analisi della regressione tra i due metodi per la scomposizione dell'errore totale nelle componenti: casuale, costante, proporzionale (Fig. 8);
- e) un controllo della linearità e della eteroscedasticità nella regressione tra i due metodi (Fig. 9).

Questi punti verranno esaminati in dettaglio nella esposizione del programma di elaborazione elettronica dei dati.

Lo schema proposto è stato utilizzato nel nostro laboratorio per la caratterizzazione di metodi automatici (su GEMSAEC), per la determinazione di trigliceridi, colesterolo, glucosio, acido urico [19] e per la determinazione del tiocianato nel siero [20].

In questo lavoro sono riportati, a titolo di esemplificazione, figure (grafici, tabulati, istogrammi) relative alla applicazione dello schema proposto, nel caso particolare della messa a punto del metodo per l'acido urico.

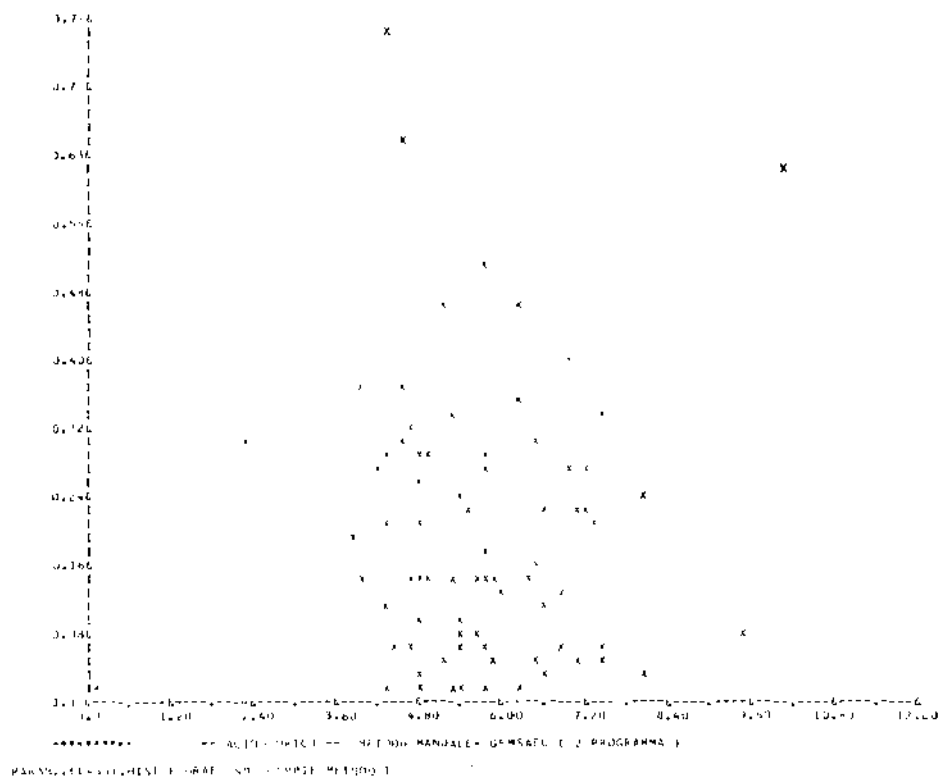


Fig. 5. — Andamento della SD dei replicati del metodo di dosaggio dell'acido urico manuale [19]. Ad ogni campione analizzato in duplicato, corrisponde una SD. La figura mostra come varia la dispersione con la media dei duplicati corrispondenti (nel caso particolare l'analisi statistica non rivela una dipendenza della SD dalla concentrazione).

IL PROGRAMMA COMET 1 (prima versione, novembre 1978)

Generalità

Il programma COMET 1 è un programma di elaborazione elettronica scritto in FORTRAN IV, che fa uso di alcuni sottoprogrammi di utilità (SDU) già pubblicati [21] e di alcuni SDU messi a punto appositamente. La struttura del programma è stata progettata in funzione della problematica del confronto tra due metodi [22], ma COMET può essere vantaggiosamente utilizzato anche nello studio della correlazione tra due grandezze, nello studio delle caratteristiche di un singolo metodo o per la valutazione di intervalli di riferimento (valori normali). Descriveremo il programma nel caso di confronto tra un metodo e un altro preso come riferimento, richiamando incidentalmente alcune possibilità di utilizzazione in studi di correlazione.

RISULTATI RICAVATI DALLA SUBROUTINE M E O I A

I DATI IN INGRESSO ERANO 01

DATI IN INGRESSO

7.150	3.600	6.450	5.850	6.750	5.120	7.350	7.200	5.350
6.670	4.650	5.250	3.670	7.200	5.350	5.100	2.050	6.250
4.370	5.350	4.370	5.700	4.770	4.020	5.870	5.670	4.300
4.720	4.950	4.100	4.200	5.650	4.100	7.800	5.830	4.700
7.470	5.050	6.200	4.750	7.320	4.650	5.570	7.070	6.550
5.570	3.800	4.520	5.320	5.700	4.200	5.350	5.910	5.200
6.700	9.450	8.000	4.470	5.750	6.470	6.700	4.850	4.950
6.970	5.370	5.450	4.670	6.720	5.500	7.570	6.500	5.050
9.550								

MEDIA 5.616

DEVIANZA 155.177

VARIANZA 1.690

DEVIAZIONE STANDARD 1.300

ERRORE STANDARD DELLA MEDIA 0.144

INTERVALLO FIDUCIALE DELLA MEDIA 5.331 6---6 5.901 AL LIVELLO DI PROBABILITA 95 PERCENTO

COEFFICIENTE DI VARIAZIONE 23.146 PERCENTO

VALORE MASSIMO 9.550 VALORE MINIMO 2.050

***** -- ACIDO URICO -- METODO MANUALE- GEMSAEC 1 2 PROGRAMMA 1

PARAM..CLASSI..HIST E GRAP REPLICATI X2 DEL NET. 1

Fig. 6. --- Analisi statistica dei valori relativi a tutti i campioni di siero utilizzati nella caratterizzazione del metodo per il dosaggio dell'acido urico [19]. Sono riportati, accanto alle misure originali, alcuni parametri statistici relativi alla loro distribuzione.

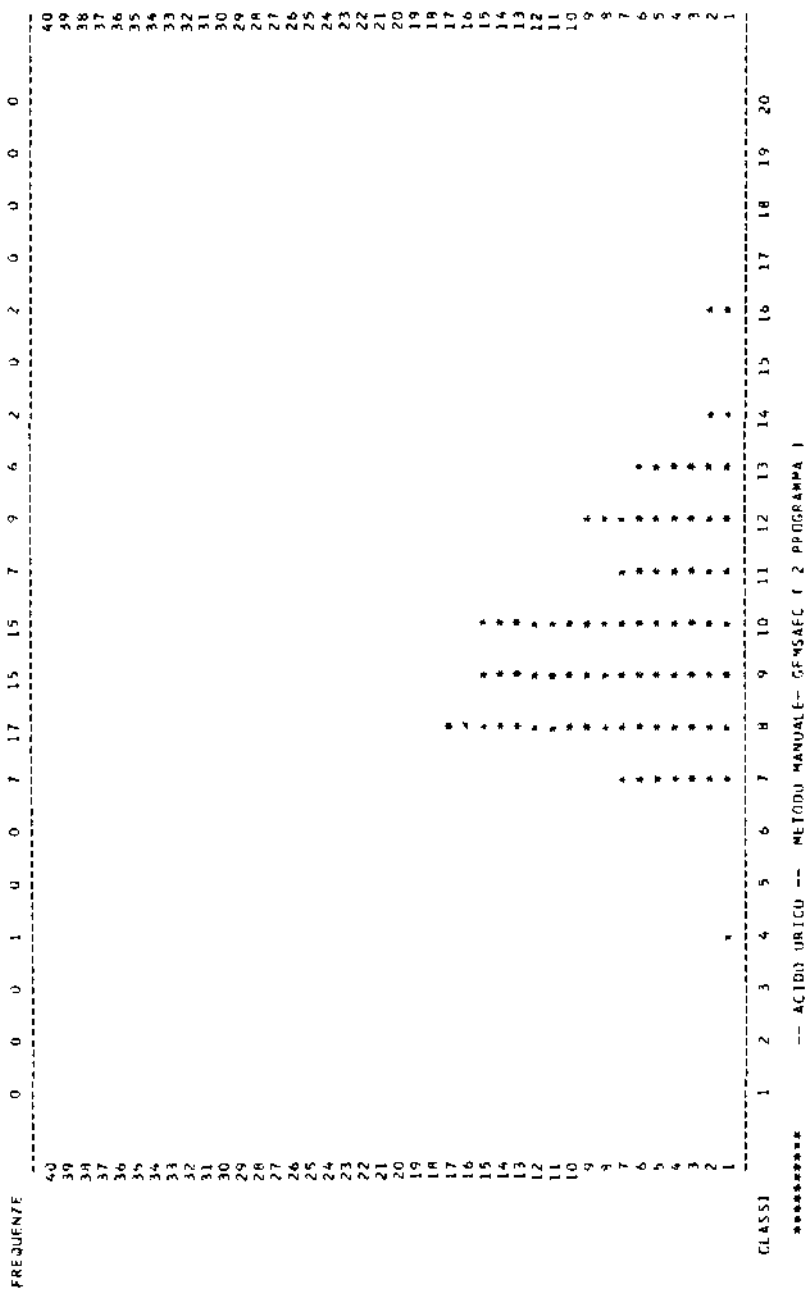


Fig. 7. — Istogramma rappresentante la distribuzione di dati relativi ai singoli soggetti esaminati per la determinazione dell'acido urico col metodo manuale [19]. Lo studio di questa distribuzione e di distribuzioni simili consente di avere indicazioni relative ad intervalli di riferimento.

RISULTATI DELLA SUBROUTINE C U M F

NO. COPPIE = 01
 SOMMA X = 465.061 SOMMA Y = 457.250 SOMMA (X*Y) = 2753.641 SOMMA (X**2) = 2803.982 SOMMA (Y**2) = 2712.649
 X MEDIO = 5.741 DEVIANZA DI X = 133.843 VARIANZA DI X = 1.673 STANDARD DEVIATION DI X = 1.293
 Y MEDIO = 5.645 DEVIANZA DI Y = 131.639 VARIANZA DI Y = 1.645 STANDARD DEVIATION DI Y = 1.283
 COVARIANZA = 128.344 COVARIANZA = 1.604

ANALISI DELLA REGRESSIONE LINEARE Y VS. X (Y=X+0X) I
 INTERCETTA = 7.149 ERRORE STANDARD DELLA INTERCETTA = 0.167
 PENDENZA DI Y VS. X = 0.959 ERRORE STANDARD DELLA PENDENZA = 0.024 PENDENZA DI X VS. Y = 0.975
 ERRORE STANDARD DELLA STIMA = 0.329 SEZ = 0.108
 COEFFICIENTE DI DETERMINAZIONE = 0.935 COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE LINEARE = 0.967

TEST DI IPOTESI

h=0	T _h = 33.043	C _{0N}	79	0.0.1.
0=0	T ₀ = 33.043	C _{0N}	79	0.0.1.
h=1	T _h = -1.643	C _{1N}	79	0.0.1.
h=0	T _h = 3.543	C _{0N}	77	0.0.1.

REGRESSIONE FORZATA
 INTERCETTA = 0 (FORZATO)
 PENDENZA DI Y VS. X = 0.982 ERRORE STANDARD DELLA PENDENZA = 0.206
 ERRORE STANDARD DELLA STIMA = 0.329 SEZ = 0.108

Fig. 8. — Analisi della regressione dei valori medi dei duplicati del metodo automatico per il dosaggio dell'acido urico [19] e dei valori medi dei duplicati ottenuti con un metodo manuale preso come riferimento. Vengono stampate le grandezze di maggior interesse per l'interpretazione delle relazioni tra i due metodi ed alcuni test di ipotesi di uso comune.

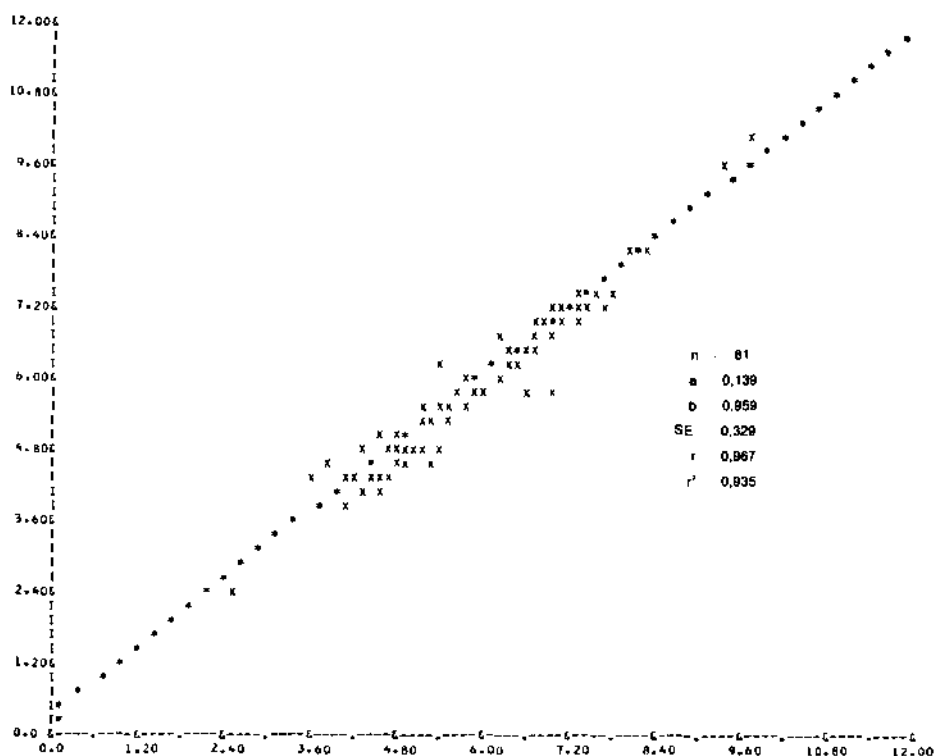


Fig. 9. — Grafico della regressione riportata in Fig. 8. L'ispezione di grafici di questo tipo è sempre utile in quanto permette di rilevare deviazioni dalla linearità, eventualmente segnalate dai test, e di avere una prima indicazione sulla capacità predittiva del metodo in studio, rispetto al metodo preso come riferimento.

Struttura del programma

Il programma è basato sul piano sperimentale precedentemente esposto, ma può tuttavia elaborare misure sia in singolo che in doppio. In questo ultimo caso viene effettuato, accanto all'analisi della regressione, uno studio della precisione.

L'esperimento di confronto, nella sua forma più complessa, è disegnato come segue:

nell'intervallo di concentrazione di interesse per l'analita da misurare vanno presi diversi campioni reali, sufficientemente spazati ed in numero dipendente dalla precisione statistica che si vuol raggiungere [9]; questi campioni, ripartiti in quattro frazioni, sono poi misurati con i due metodi a confronto.

La precisione globale di un metodo è vista dal programma come la dispersione globale cumulata delle coppie, $SD_{pooled} = \sqrt{\sum_1^n d_i^2 / 2n}$, dove $d_i = x_{1,i} - x_{2,i}$ è la differenza tra i risultati di una generica doppietta ed n è il numero delle doppiette (ovvero dei campioni in duplicato inseriti nella sperimentazione). Questa grandezza è una misura generale della precisione, che può essere trasformata in termini percentuali dividendola per il punto centrale dell'intervallo considerato, o meglio, per il valore medio delle misure effettuate.

La dipendenza della precisione dalla concentrazione dell'analita misurato può essere studiata o in termini di deviazione standard o in termini di coefficiente di variazione dei duplicati.

Il programma COMET analizza le distribuzioni delle SD e dei CV, fornendo valori medi, intervalli fiduciali, ecc., nonché gli andamenti di queste grandezze con la concentrazione (Fig. 4-6).

Vale la pena di soffermarsi su due casi notevoli:

- 1) costanza della deviazione standard: la precisione è descritta completamente riportando SD ed eventualmente i limiti fiduciali di SD;
- 2) aumento della deviazione standard con la concentrazione: la precisione è probabilmente descritta dal coefficiente di variazione, che potrebbe risultare costante nell'intervallo considerato.

Ricordiamo che lo studio della precisione viene effettuato da COMET solo nel caso che le misure siano effettuate in duplicato. Successivamente, per ogni metodo, vengono esaminate le distribuzioni delle misure per le quali si calcola:

- 1) una serie di parametri caratteristici: media, SD, CV, varianza, intervallo fiduciale della media, max, min. ecc.;
- 2) la ripartizione in classi;
- 3) un istogramma rappresentante la distribuzione precedente (Fig. 7).

A questo punto il programma procede all'esame della correlazione tra misure ricavate con i due metodi per gli stessi campioni.

L'analisi della correlazione si effettua in più passi:

- 1) controllo della linearità;
- 2) analisi della regressione lineare (Fig. 8);
- 3) controllo della distribuzione delle differenze;
- 4) calcolo di una tabella per la trasformazione dei risultati ottenuti col metodo in esame nei valori del metodo preso come riferimento.

Esamineremo ora separatamente questi punti.

1) *Controllo della linearità.* — Viene utilizzato il test delle successioni [11]. Viene segnalata la massima successione e questo valore è confrontato con il valore critico tabulato.

2) *Analisi della regressione lineare.* — Vengono calcolate grandezze di interesse come la pendenza e l'intercetta con i rispettivi errori standard, l'errore standard della regressione stimata, i coefficienti di correlazione e determinazione lineare, i parametri della regressione forzata (questi parametri acquistano importanza nel caso in cui la intercetta non sia significativamente diversa da zero [7]) e alcuni test sulla pendenza e sulla intercetta.

Tale analisi, svolta per y vs. x , viene poi ripetuta per x vs. y , in maniera da avere indicazioni di massima nel caso che i due metodi siano affetti da errori confrontabili.

3) *Controllo della distribuzione delle differenze.* — Le differenze col segno ($y_i - x_i$) vengono studiate e viene testata la significatività della differenza media osservata rispetto allo zero.

Ulteriori controlli sono poi effettuati per le distribuzioni dei valori $|x - y|$ vs. $(x + y)/2$ e dei logaritmi per confermare l'applicabilità dell'analisi per regressione lineare [22].

4) *Tabella di trasformazione.* — Sulla base dei parametri calcolati con la regressione, viene stampata una tabella che fornisce accanto ad una serie di valori equispaziati del metodo in esame, l'intervallo fiduciale della concentrazione estrapolata sul metodo di riferimento.

CONCLUSIONI

La procedura proposta vuole essere un contributo ad una più razionale valutazione della precisione e dell'accuratezza di un metodo, almeno sotto certe condizioni sperimentali, precisamente quelle che permettono di soddisfare i requisiti richiesti dalla struttura del piano sperimentale esposto.

Attualmente è allo studio un ampliamento del programma, in modo da poter trattare rigorosamente quei confronti nei quali i due metodi sono entrambi affetti da errore.

Gli AA. ringraziano il dott. Franco Taggi per le stimolanti discussioni sul problema del controllo di qualità in chimica clinica e per aver messo a disposizione le « Subroutines » utilizzate nella realizzazione del programma di elaborazione elettronica dei dati.

Ricevuto il 7 febbraio 1979

Accettato il 9 febbraio 1979

BIBLIOGRAFIA

1. BUTTNER, J., BORTH, R., BOUTWELL, J. H. & BROUGHTON, P. M. G. 1976. Provisional recommendation on quality control in clinical chemistry: general principles and terminology. *Clin. Chem.* **22**: 532-540.
2. DHARAN, W. 1977. Semantic of accuracy vs. inaccuracy. *Clin. Chem.* **23**: 304.
3. YOUDEN, W. J. 1951. *Statistical Methods for Chemists*. Wiley, New York.
4. GRANNIS, G. F., GRUMER, H. D., LOTT, J. A., EDISON, J. A. & MC GABE, W. C. 1972. Proficiency evaluation of Clinical Laboratories. *Clin. Chem.* **18**: 222-236.
5. GRANNIS, G. F. & SHERMAN, M. R. 1977. Can quality control sera be distinguished from patients' sera by appearance? *Clin. Chem.* **23**: 300-301.
6. SCOSSIROLI, R. E. & PALENZONA, D. L. 1971. *Manuale di Biometria*. Zanichelli, Bologna.
7. LARK, P. D., CRAVEN, B. R. & BOSWORTH, R. C. L. 1968. *The Handling of Chemical Data*. Pergamon Press, Oxford.
8. REED, A. H. & HENRY, R. J. 1974. Accuracy, precision, quality control and miscellaneous statistics. In: Henry: D. C., Cannon, J. W. & Winkelman, J. W. (Eds.). *Clinical Chemistry, Principles and Technics*, 2nd ed. Harper and Row, Hagerstown.
9. MACE, A. E. 1967. *Sample Size Determination*. Reinhold Publishing Co., New York.
10. AMADOR, E. 1968. Quality control by the reference samples method. *Am. J. Clin. Pathol.* **50**: 360-368.
11. SIEGEL, S. 1968. *Statistica non parametrica per le scienze del comportamento*. OS, Firenze.
12. HOFFMANN, R. G. & WAID, M. E. 1965. The average of normal methods of quality control. *Am. J. Clin. Pathol.* **43**: 134-141.
13. AMADOR, E., HSI, B. P. & MASSOD, M. F. 1968. An evaluation of the average of normals and related methods of quality control. *Am. J. Clin. Pathol.* **50**: 369-378.
14. DAVIS, R. B., THOMPSON, J. E. & PARDUE, H. L. 1978. Characteristics of statistical parameters used to interpret last-squares results. *Clin. Chem.* **24**: 611.
15. LEVY, G. B. 1977. Interpretation of correlation coefficients. *Clin. Chem.* **23**: 1940.
16. WESTGARD, J. O. & HUNT, M. 1973. Use and interpretation of common statistical tests in method-comparison studies. *Clin. Chem.* **19**: 49-57.
17. WU, G. T., TWOMEY, S. L. & THIERS, R. E. 1975. Statistical evaluation of method-comparison data. *Clin. Chem.* **21**: 315-320.
18. EPPSTEIN, L. B. & LEVY, G. B. 1978. Misinterpretation of statistical intercept values. *Clin. Chem.* **24**: 1286.
19. MORISI, G., MACCHIA, T., ANGELICO, F., PACIONI, F. & ZUCCA, A. 1979. Determinazione automatica di trigliceridi, colesterolo, glucosio e acido urico: prospettive d'impiego in screening di medicina preventiva. *Ann. Ist. Super. Sanità.* **15**: 239-262.

20. MORISI, G., FARINA, P. & MACCHIA, T. 1979. Valutazione obiettiva dell'assunzione di fumo tramite la determinazione del tiocianato sierico. *Ann. Ist. Super. Sanità.* **15**: 263-272.
21. TAGGI, F. 1974. Programmi e sottoprogrammi di utilità per elaborazione elettronica. Rapporto interno dell'Istituto Superiore di Sanità RDR/74.01.
22. BUTTNER, J., BORTH, R., BOUTWELL, J. H., BROUGHTON, P. M. G. & BOWYER, R. C. 1976. Provisional recommendation on quality control in clinical chemistry: assesment of analytical methods for routine use. *Clin. Chem.* **22**: 1922-1932.