

Ricerche e metodologie

Esposizione a formaldeide: valore e significato della progettazione statistica

II) La previsione della probabilità di rischio

M. RE ed. E. CROVATO

Istituto di Medicina Preventiva dei Lavoratori e Psicotecnica dell'Università di Pavia

Riassunto. - Un'indagine ambientale sull'inquinamento da formaldeide in un'industria per la lavorazione del legno è stata programmata in modo tale che i risultati potessero essere valutati ed elaborati con metodologia statistica, intesa ad ottenere previsioni sulla probabilità di rischio di sovraesposizione istantanea a lungo termine. Si analizzano e si discutono i risultati.

Summary. (Formaldehyde Exposure: Relevance of Statistical Design Risk Probabilities Assessment) - A field investigation of formaldehyde exposure in wood industry was programmed and performed by a statistical method, so that results could provide an estimate of ceiling and long term overexposure risk. Results are analyzed and discussed.

INTRODUZIONE.

In una precedente nota [1] è stato trattato il problema relativo al giudizio di rispetto degli standards. Si riporta ora la documentazione sperimentale delle possibili applicazioni della progettazione e analisi statistica per la previsione della probabilità di rischio relativamente ad intervalli di tempo di durata molto più ampia che quella complessiva dei campioni.

METODOLOGIA.

Nella previsione della probabilità di rischio si deve tener conto che la distribuzione della concentrazione nel tempo, sia a breve che a lungo termine, è di tipo logaritmico-normale [2] e pertanto non è simmetrica, ma presenta una « coda » corrispondente alla probabilità, maggiore che nella distribuzione normale, che si presentino concentrazioni molto elevate. Alcune condizioni, per il verificarsi di tale distribuzione, presenti nei dati ambientali, sono:

a) le misure coprono un ampio intervallo di valori, spesso ordini di grandezza;

b) la variazione della concentrazione misurata è dell'ordine di grandezza dello stesso valore di concentrazione;

c) c'è una probabilità finita che si presentino valori molto elevati (picchi).

La metodologia qui riportata, relativamente alle indagini effettuate, è applicabile nel caso in cui i campioni disponibili hanno ciascuno durata pari al periodo di definizione dello standard, quindi 8 ore per la concentrazione media e 15' per il « ceiling »; e si richiede una previsione:

a) sull'andamento della concentrazione di punta da un intervallo di 15' ad un altro, nella stessa giornata;

b) sull'andamento della concentrazione media da un giorno all'altro a lungo termine, ad esempio, per periodi di mesi.

Procedimento « a ».

Le misure di concentrazione di punta sono standardizzate rispetto al « ceiling ». Dei rapporti $CP_i/\text{ceiling}$ (dove CP_i è la concentrazione di punta nell'intervallo i) così ottenuti si calcolano i logaritmi, e di questi la media aritmetica \bar{y} e la deviazione standard s .

Per il calcolo della probabilità che durante un intervallo arbitrario non campionato l'esposizione superi lo standard, si considera il rapporto $z = \frac{\bar{y}}{s}$ e si cerca il valore corrispondente a z nella tavola [3] per il calcolo della percentuale di area nella coda della distribuzione normale standardizzata. Risulta pertanto:

- se $\bar{y} < 0$ $\beta = 1 -$ valore indicato per z nella tavola;

- se $\bar{y} > 0$ $\beta =$ valore indicato per z nella tavola;

dove: β è la probabilità di sovraesposizione,
($1 - \beta$) la probabilità di sottoesposizione per un intervallo qualsiasi non campionato.

La probabilità di sottoesposizione P_0 per k intervalli non campionati, ad alta esposizione prevista è pertanto: $P_0 = (1 - \beta)^k$.

Se il numero k degli intervalli non campionati ad alta esposizione prevista non è noto, si può porre cautelativamente uguale al numero totale di intervalli non campionati.

Infine:

- se $P_c > 0,9$ si classifica come « sottoesposizione »;
- se $P_c < 0,1$ si classifica come « sovraesposizione »;
- se $0,1 < P_c < 0,9$ si classifica come « possibile sovraesposizione ».

Procedimento « b ».

Un metodo di calcolo analogo si può applicare per la previsione della probabilità di sovraesposizione a lungo termine quando si disponga di un numero limitato di misure di esposizione media giornaliera. Un criterio adottabile è che la probabilità di sovraesposizione a lungo termine non dovrà superare il 5 %.

Nell'ipotesi della distribuzione logaritmico-normale delle esposizioni medie giornaliere, si calcola:

$$y_i = \log \frac{CM_i}{STD}$$

dove: CM_i = concentrazione media giornaliera nella i -esima giornata

$STD = TLV, TWA$

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

Si ottiene quindi la probabilità di sovraesposizione P_n mediante il calcolo di $z = \frac{\bar{y}}{s}$, come già riportato.

Se P_n supera 0,05 (5 %) si ritiene opportuno prendere provvedimenti al fine di ridurre il rischio di sovraesposizione.

RISULTATI.

I risultati riportati nelle Tabelle 1 e 2 sono stati ottenuti con i metodi di prelievo e di analisi già descritti nella nota precedente.

Si osserva che le concentrazioni sono risultate più elevate, durante i controlli consecutivi, nelle prime ore del pomeriggio (ore 14-16). Pertanto si suppone che gli intervalli ad alta esposizione prevista siano gli 8 intervalli di 15 minuti dalle 14 alle 16; in tre di essi si sono eseguiti rilievi per la concentrazione di punta.

Si riportano nella tavola 1 i risultati relativi al procedimento « a »: probabilità di superamento del « ceiling » durante la giornata lavorativa; nella tavola 2 i risultati relativi al procedimento « b »: probabilità di sovraesposizione a lungo termine.

a) Per la valutazione riferita al « ceiling », la probabilità di sottoesposizione calcolata è $(1 - \beta) = 0,42$ (42 %) se riferita ad uno solo degli 8 intervalli a maggior rischio previsto (caso quindi di possibile sovraesposizione) e 0,013 (1,3 %) se riferita a tutti gli 8 intervalli a maggior rischio previsto (caso quindi di probabile sovraesposizione). Tali risultati concordano sostanzialmente con quelli già da noi esposti [1], ed ottenuti con diverso metodo di calcolo, con il quale pure si arriva al giudizio di « possibile sovraesposizione ».

Tabella 1. - Probabilità di superamento del « Ceiling » durante la giornata lavorativa.

NUMERO CAMPIONE	Durata prelievo (ore)	Concentrazione di punta CP_1	$\frac{CP_1}{\text{Ceiling}}$	$y_i = \log \left(\frac{CP_1}{\text{Ceiling}} \right)$
1	14,15-14,30	3,52	1,17	0,0682
2	15,00-15,15	2,61	0,87	0,0605
3	15,30-15,45	3,25	1,08	0,0334

$$\bar{y} = 0,0137 \quad \bar{y} > 0$$

$$s = 0,0666 \quad \beta = 0,5832 \quad \text{possibile sovraesposizione}$$

$$z = 0,2057 \quad P_c = (1 - \beta)^n \quad 5 = \text{numero degli intervalli non campionati ad alta esposizione prevista}$$

$$P_c = 0,013 < 0,1 \quad \text{sovraesposizione probabile}$$

Tabella 2. - Probabilità di sovraesposizione a lungo termine.

NUMERO CAMPIONE	$\frac{CM_i}{STD}$	$y_i = \log \left(\frac{CM_i}{STD} \right)$
1	0,54	-0,2676
2	0,77	-0,1135
3	0,59	-0,2291
4	0,91	-0,0410
5	0,65	-0,1871
6	0,48	-0,3188
7	0,80	-0,0969

$$\bar{y} = -0,1791 \quad P_n = 1 - 0,9633 = 0,0367 (< 5 \%)$$

$$s = 0,1001 \quad \text{sottoesposizione probabile}$$

$$z = 1,79$$

b) Per la probabilità di sovraesposizione a lungo termine si ottiene $P_n = 0,5 \%$ corrispondente al caso di probabile sottoesposizione.

CONCLUSIONI.

I metodi di valutazione applicati nella presente indagine permettono la previsione della probabilità di rischio per periodi di tempo per cui i dati disponibili sono relativamente pochi. Tuttavia, in merito ai procedimenti « a » e « b » si osserva che per le probabilità P_c e P_n non si considera la questione dei limiti di affidabilità e pertanto essi non possono essere applicati per giudizi di sovraesposizione o di sottoesposizione, ma solo come guide indicative nella valutazione del rischio ambientale e nella decisione su eventuali provvedimenti migliorativi [4].

Il significato della metodologia statistica consiste nel permettere la standardizzazione non solo delle tecniche di prelievo e di analisi, ma anche delle previsioni sulla probabilità di rischio, pur senza alcuna contrapposizione con l'esperienza professionale, che spesso permette di giungere a previsioni analoghe a quelle ottenute con elaborazione statistica.

BIBLIOGRAFIA

1. RE, M. & CROVATO, E. 1979. Esposizione a formaldeide: valore e significato della progettazione statistica. I) Il giudizio di rispetto degli standards. *Quarto Convegno Nazionale di Igiene Industriale*.
2. LEIDEL, N. A., BUSCH, K. A. & LYNCH, J. R. 1977. Occupational Exposure Sampling Strategy Manual. *NIOSH Publication*. 77: 173.
3. NATRELLA, M. G. 1963. Experimental Statistics. *National Bureau of Standards Handbook 91*.
4. LEIDEL, N. A., BUSCH, K. A. & CROUSE, W. E. 1975. Exposure Measurement Action Level and Occupational Environmental Variability. *NIOSH Report*. 76: 131.

I test di mutagenesi nell'attività preventiva dei servizi di medicina del lavoro: considerazioni generali e prime esperienze in provincia di Trieste

S. VENTURINI (a), M. TAMARO (b), B. PANI (a), U. LAURENI (b), R. FERRI (b), A. COLLARETA (b),
N. BABUDRI (a) ed alcuni studenti (c)

(a) Istituto di Microbiologia dell'Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italy; (b) Servizio di Medicina e Igiene del Lavoro del Consorzio Sanitario della Provincia di Trieste, Trieste, Italy; (c) F. Agostino, E. Amadi, F. Burlini, M. Carrozzi, S. Cattinelli, F. Iaiza, A. Michicich, M. Meneghetti, E. Moscolin, C. Nicassio, E. Pellegrini e D. Vidoni

Riassunto. - 15 sostanze chimiche utilizzate nel ciclo di lavorazione di una fabbrica per la produzione di apparati per telefonia (Telettra S.p.A.) e 3 prodotti utilizzati in una cartiera della provincia di Trieste (Cartiera del Timavo) sono stati saggiati per l'attività mutagena col test di Ames. Soltanto due prodotti hanno dato risultati positivi: la resina epossidica Epoxal 679/A (Telettra) e il lubrificante per tela di bronzo Butrol 26 (Cartiera del Timavo).

Viene discusso il contributo che i test a breve termine possono dare a una valutazione del rischio commesso alla esposizione dei lavoratori alle sostanze chimiche.

Summary (The Mutagenicity Tests in the Prevention Activity of Occupational Medicine Services: General Considerations and First Experiences in the Province of Trieste). - The mutagenic activity of fifteen chemicals from a telephony and radio-mill and of three chemicals from a paper mill has been evaluated by means of the Ames test. Only an epoxy resin from the former mill and a machine wire lubricant from the latter proved to be positive.

A discussion follows upon the use of this test in the field of labour medicine and industrial hygiene.

INTRODUZIONE.

I Servizi di Medicina e Igiene del Lavoro sono spesso chiamati ad esprimere un giudizio complessivo su prodotti industriali a formulazione chimica complessa e almeno parzialmente incognita, e sugli effetti nocivi che tali prodotti potrebbero produrre quando vengono utilizzati in un ciclo industriale.

Si tratta di valutazioni difficili, spesso richieste con urgenza dagli stessi produttori (o fornitori) e dagli utilizzatori (i lavoratori con le loro rappresentanze ed i servizi di sicurezza delle aziende).

Non sempre in tali evenienze è possibile riferirsi a schede tossicologiche, aggiornabili nel tempo, che riportino per la sostanza la composizione chimica, i rischi potenziali da contatto, inalazione e/o ingestione, i consigli per la manipolazione e per gli interventi da seguire in caso di incidente; comunque, all'attuale livello di conoscenza, tali schede possono risultare incomplete.

Un dato che spesso non compare nelle schede ma che sarebbe consigliabile riportare è la carcinogenicità delle sostanze. Sono noti infatti molti episodi di cancro occupazionale [1-4] e si discute da anni sulla possibilità di prevenzione primaria di tumori collegati all'esposizione dei lavoratori a sostanze chimiche usate nei cicli di produzione.

Di solito per valutare la carcinogenicità di un composto vengono seguiti tre tipi di approccio:

- 1) indagine epidemiologica;
- 2) studio della struttura chimica che permetta il confronto con carcinogeni noti;
- 3) tests su animali da laboratorio.

Gli svantaggi dei tre metodi sono evidenti: un'indagine epidemiologica presuppone l'esistenza di casi di cancro già documentati e che con ragionevole sicurezza possano essere messi in relazione con l'esposizione a determinate sostanze: lo studio della struttura chimica è chiaramente impossibile nel caso di miscele di sostanze la cui composizione non è nota perché coperta da brevetto; infine i tests di laboratorio su animali sono costosi e richiedono molto tempo prima di dare dei risultati attendibili.

Per questo diversi sperimentatori hanno ricercato tests più semplici e rapidi a basso costo che permettessero di fare previsioni sulla potenziale cancerogenicità basandosi sulla presunta relazione tra mutazione somatica e cancro: infatti questi tests, noti comunemente come «tests a breve termine», studiano nei diversi organismi usati come modello (dai batteri a cellule di mammifero in coltura) la capacità di un composto chimico o di un agente fisico di provocare mutazioni a vari livelli.

Uno dei primi e perciò più collaudati di questi tests è il test di Ames [5] che prevede lo studio della reversione da auxotrofia per l'istidina a prototrofia ($his^- \rightarrow his^+$) in ceppi mutanti di *Salmonella typhimurium*.

Il valore prognostico di questo test è valutato attorno al 90% [6]; esistono tuttavia oscillazioni molto ampie a seconda della natura chimica dei composti considerati; per esempio la correlazione è molto alta (fino al 100%) in composti come i nitroaromatici, mentre è estremamente bassa in composti ciclici polichlorurati.

Utilizzando il test di Ames abbiamo saggiato l'attività mutagena di quindici composti che entrano nel ciclo di lavorazione di una fabbrica che produce apparati per telefonia (la Telettra S.p.A. di Trieste) e tre composti chimici usati nella Cartiera del Timavo di Duino-Aurisina (Trieste).

MATERIALI E METODI.

Cicli di produzione.

Prima di riportare i risultati è opportuno descrivere brevemente i cicli lavorativi in cui sono impiegate le sostanze da noi saggate [7, 8].

La prima fabbrica (la Telettra S.p.A.) produce apparati per telefonia: nel suo schema produttivo vi sono essenzialmente operazioni di assemblaggio e collaudo, ed un'attività produttiva a rischio chimico, cioè la costruzione delle piastre a circuito stampato.

Nelle varie fasi di lavorazione vengono usati diversi prodotti chimici alcuni dei quali a composizione ignota. Quelli che sono stati saggiati col test di Ames sono riportati in Tab. 1.

La seconda fabbrica è la Cartiera del Timavo di Duino-Aurisina (Trieste); in sintesi il ciclo di lavorazione prevede la preparazione dell'impasto, cioè della sospensione acquosa che poi in macchina continua si trasformerà in carta, una volta drenata su rete ed essiccata.

Per quanto riguarda i prodotti usati nella cartiera il test di mutagenesi è stato eseguito soltanto su due additivi, il Blancofor PSG (sbiancante ottico) e il Busan 52 (antibatterico) ed inoltre su un lubrificante per tela di bronzo, il Butrol 26, di recente produzione, e le cui modalità di applicazione (il prodotto viene nebulizzato) portavano ad una rilevante esposizione; inoltre gli operai, durante l'applicazione, denunciavano frequenti disturbi di natura diversa.

Tabella 1. - *Elenco delle sostanze utilizzate nel Reparto piastre e nel Reparto P2 della Telettra di Trieste sottoposte al test di Ames alle concentrazioni di 5, 0,5 e 0,05 mg/piastra.*

NOME COMMERCIALE	Uso	Composizione chimica accertata
Metex 90/76	Sgrassaggio piastre	Carbonato e idrossido di sodio con un tensioattivo incognito (acidi grassi superiori)
Metex 90/70	Attivazione piastre	Palladio colloidale, acido cloridrico, cloruro stannoso e stannico
Metex PTH 90/72	Ramatura chimica	Solfato di rame, aldeide formica, sodio idrato, complessante organico (sodio etilendiaminotetracetato)
Metex PTH 90/73	Fa parte della ramatura chimica	Idrossido di sodio, ditiobiuretto
Elga Copper Clean	Brillantante del bagno di ramatura elettrolitico	Butindioolo, sodio bisolfito
Plating Resist 29-709 N F Black	Inchiostro serigrafico	Solvente a base di idrocarburi aromatici, veicolo a base cloroparaffinica e cellulosica, pigmento organico (nero ai grassi Cerex Schwartz - C.I. 22440)
Solvente per plating		Miscela tipo Solvesso 200
Screen Filler 6	Inchiostro per impermeabilizzare i telai	Soluzione acquosa non meglio identificata
Fissatore « Z »		Olio di ricino, etil cellulosa, alcool lisobutilico
LC-706 Dolph's	Incollaggio spire di bobine per altissime frequenze	Il veicolo è una resina del tipo butadiene-stirene
Colofonia Resiflex T	Attivatore di saldature	Resina naturale + solvente
Catalizzatore per vernice rossa	Agente inducente per la vernice	Solvente non identificato; veicolo: probabilmente resina fenolica
Epoxal 679/A	Miscelato con materiale di carica e inducente, serve per l'incollaggio di ferriti	
Colla Elme con resina HI-TC 633	Protegge dal calore le piastre durante la saldatura	Diluyente: soluzione di ammoniaca al 12%; veicolo: caucciù sintetico (1-4-cispoliisopropene)
Vernice silconica	Protezione contro l'umidità ed il calore dei circuiti stampati ed altri equipaggiamenti elettronici	Il solvente è una miscela di toluolo, etilbenzolo-xilolo; veicolo: resina silconica
Colofonia Kester 932-G	Attivatore di saldature	

Test di Ames.

In questa indagine sono stati usati i ceppi di *Salmonella typhimurium*, TA100 e TA98, che hanno una mutazione nello operone dell'istidina e vengono retro-mutati da sostanze che provocano rispettivamente sostituzione di coppie di basi e slittamento del modulo di lettura (frameshift). Tutte le sostanze sono state saggiate anche in presenza di «S9-mix», costituito da un omogenato di fegato di ratto indotto con Aroclor 1254 con l'aggiunta di opportuni cofattori [9, 10].

Come controlli positivi sono stati usati metilmetansulfonato (MMS) per il ceppo TA100, Icantone per il

ceppo TA98, ed il 2-aminofluorene come mutageno che richiede attivazione metabolica.

Per il saggio di mutagenesi la colla Elme, con resina HI-TC 633 è stata sciolta in acqua, la vernice siliconica in acetone ed il LC 706 Dolph's in diossano; tutte le altre sostanze sono state sciolte in dimetilsulfossido. Opportuni controlli sono stati allestiti con i vari solventi usati.

Le concentrazioni usate nel test di Ames erano per le sostanze della Telettra 5, 0,5 e 0,05 mg/piastra e per i prodotti della Cartimavo, 1 e 0,1 mg/piastra; alla concentrazione di 10 mg/piastra si osservavano precipitati, con questi ultimi prodotti.

Tabella 2. - Attività mutagenica in *Salmonella typhimurium* di Epoxal 679/A e Butrol 26.

Concentrazione mg/piastra	TA 98											
	+ S9 mix											
0	14,	30	24,	8	21,	11	31,	38	23,	28	25,	25
Epoxal 679/A:												
0,05	20,	15	27,	16	24,	21	27,	23	30,	24	21,	35
0,5	13,	31	20,	28	16,	24	21,	33	32,	31	25,	34
5	15,	20	16,	18	23,	15	22,	31	28,	23	27,	25
Butrol 26:												
0,1	22,	12	27,	11	18,	19	23,	34	18,	32	26,	21
1	24,	17	13,	19	17,	15	101,	87	89,	79	92,	94
Metilmetansulfonato:												
0,002	31,	28	15,	11	9,	17	n. s.					
Icantone:												
0,01	254,	207	215,	261	237,	252	n. s.					
2-aminofluorene:												
0,002	31,	9	7,	15	17,	24	312,	283	301,	256	289,	270
Concentrazione mg/piastra	TA 100											
	+ S9 mix											
0	119,	94	108,	100	97,	115	96,	110	99,	103	110,	113
Epoxal 679/A:												
0,05	182,	160	157,	187	179,	152	135,	81	106,	143	94,	118
0,5	449,	370	545,	415	440,	435	305,	272	248,	227	265,	243
5	476,	545	521,	562	631,	586	1.041,	951	1.193,	1.049	1.095,	1.103
Butrol 26:												
0,1	96,	113	101,	92	107,	104	180,	192	201,	194	206,	189
1	118,	124	123,	132	134,	138	1.220,	1.318	1.215,	1.300	1.403,	1.405
Metilmetansulfonato:												
0,002	480,	216	292,	391	560,	472	n. s.					
Icantone:												
0,01	239,	284	271,	302	327,	291	n. s.					
2-aminofluorene:												
0,002	96,	121	89,	101	104,	112	501,	468	511,	473	501,	494

I numeri rappresentano i retromutanti per piastra ottenuti in tre esperimenti indipendenti.

Il trattamento con solo solvente (dimetilsulfossido) dava un numero di retromutanti pari a quello dei retromutanti spontanei.

Sono stati usati come controlli positivi due mutageni diretti: metilmetansulfonato e icantone, e 2-aminofluorene che richiede attivazione metabolica.

n. s. = non saggiati.

RISULTATI.

I risultati ottenuti in questa indagine dimostrano che di tutti i composti chimici saggiati, due soli possiedono attività mutagena nel test di Ames (Tab. 2). Più precisamente, tra i composti usati nella Fabbrica di componenti elettronici la resina epossidica Epoxal 679/A ha dato risultati positivi sul ceppo TA100 sia in assenza che in presenza della frazione microsomale di fegato di ratto; d'altra parte, è da ricordare che per alcuni composti appartenenti alla stessa classe chimica è già nota in letteratura l'attività mutagena nel test di Ames e per alcuni di essi sono stati riferiti anche risultati positivi o dubbi sulla carcinogenesi in vivo [11].

Per quanto riguarda invece i prodotti della Cartiera, il Butrol 26 è risultato positivo su entrambi i ceppi di *Salmonella typhimurium*, ma soltanto in presenza di omogenato di fegato di ratto.

Vista la risposta positiva ai tests di mutagenesi e la valutazione delle modalità operative e dei disturbi accusati dai lavoratori, il Servizio ha consigliato di non adottare quest'ultimo prodotto.

Tutti gli altri composti saggiati hanno dato un numero di retromutanti paragonabile a quello dei controlli sia in assenza che in presenza di frazione microsomale di fegato di ratto e pertanto i risultati ottenuti col test di Ames non sono stati riportati.

DISCUSSIONE.

I test di mutagenesi, sia pure con alcuni limiti [12, 13] sono ormai considerati predittivi della potenziale cancerogenicità delle sostanze chimiche diffuse nell'ambiente ed inoltre permettono una valutazione del rischio genetico nella popolazione umana [14, 15]. Questo orientamento del mondo scientifico internazionale ha avuto i suoi riflessi nella legislazione di diversi paesi, compresa l'Italia. Tuttavia fino a questo momento le uniche normative esistenti riguardano le sostanze coloranti contenute nelle tinture per capelli e i prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Decreto Ministero Sanità 25 giugno 1976 e D.M. 28 luglio 1977). Un documento presentato al Ministero della Sanità il 27 dicembre 1977 da una Commissione di esperti, dal titolo « Criteri guida per la valutazione degli effetti

mutageni, cancerogeni e teratogeni di composti chimici » ribadisce l'opportunità di una valutazione degli effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni dei composti chimici, utilizzando metodiche di analisi a breve termine.

Benché questo documento non sia stato ancora recepito dal Legislatore, riteniamo che nella fase attuale le strutture sanitarie periferiche e particolarmente i Servizi di Medicina del Lavoro dovrebbero applicare valutazioni di mutagenesi a tutti i procedimenti produttivi di carattere chimico con un'analisi sistematica dei prodotti iniziali, intermedi e finali, e di rifiuto. In tal modo si realizzerebbe un quadro generale o mappa della « reattività biologica » dei composti presenti nel ciclo produttivo che potrebbe fornire una importante serie di suggerimenti di ordine tecnologico (interventi sull'impianto, sostituzione di composti mutageni, ecc.) e di ordine medico (turni di lavorazione, tempi di esposizione, ecc.). Inoltre i « tests a breve termine » permettono un monitoraggio biologico su gruppi di lavoratori esposti a rischio mutageno (e potenzialmente cancerogeno) attraverso il controllo dell'attività mutagena dei prodotti del metabolismo presenti nell'urina delle persone esposte a sostanze chimiche, o delle modificazioni citogenetiche rilevabili nelle cellule del sangue [16, 17]. Tale monitoraggio, complementare ed integrativo del controllo chimico ambientale, è in grado di fornire valutazioni precoci ed iniziali sugli effetti dell'esposizione ad un ciclo di lavorazione [18].

La collaborazione tra il Servizio di Medicina ed Igiene del Lavoro del Consorzio Sanitario della Provincia di Trieste e l'Istituto di Microbiologia dell'Università ha così permesso di inserire nelle schede tossicologiche, elaborate per alcuni composti chimici utilizzati in cicli di lavorazione, anche un'indicazione sull'attività mutagena, contribuendo così ad una più completa valutazione dei rischi provenienti dall'esposizione a tali sostanze; questa iniziativa rappresenta una proposta per la prevenzione del rischio cancerogeno nell'ambiente di lavoro.

Gli Autori ringraziano la Signora Anny Presti per la gentile collaborazione.

Questa indagine è stata realizzata grazie al contributo del Progetto Finalizzato Controllo della Crescita Neoplastica N. 80.02300.96.

Ricevuto il 2 marzo 1981.

Accettato l'11 dicembre 1981.

BIBLIOGRAFIA

1. CASE, R. A. M., HOSKER, M. G., Mc DONALD, D. B. & PEARSON, J. D. 1954. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* **11**: 75-104.
2. GREECH, J. L. & JOHNSON, M. N. 1974. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occup. Med.* **16**: 150-151.
3. FIGUEROA, W. G., RASZKOWSKI, R. & WEISS, W. 1973. Lung cancer in chloromethyl methylether workers. *New Engl. J. Med.* **288**: 1096-2001.
4. THIESS, A. M., HEY, W. & ZELLER, H. 1973. Zur Toxicologie von Dichlordimethylather - Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen. *Zbl. Arbeitsmed.* **23**: 97-102.
5. AMES, B. N. 1971. The detection of chemical mutagens with enteric bacteria. In: *Chemical Mutagens: principle and method for their detection*. A. Hollander (Ed.). Plenum Press, New York, pp. 267-282.
6. MC CANN, J., CHOI, E., YAMASAKI, E. & AMES, B. N. 1975. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **72**: 5135-5139.

7. BIONDI, A., COLLARETA, A., FERRI, R., GREGORI, B., LAURENI, U., ORLANDO, G., PETELIN, A., PETRONIO, I. & PIOVESAN, P. 1978. Condizioni di lavoro e di salute nel reparto piastre della Telettra - laboratori di telefonia elettronica e radio (S.p.A.) - di Trieste. Relazione del Servizio di Medicina del Lavoro del Comune di Trieste.
8. BIONDI, A., COLLARETA, A., FERRI, R., GREGORI, S., LAURENI, U., ORLANDO, G., PETELIN, A., PIOVESAN, P. & RUSSIGNAN, A. 1977. Condizioni di lavoro e di salute al reparto macchina continua della Cartimavo di Duino (Trieste). Relazione del Servizio di Medicina del Lavoro del Comune di Trieste.
9. AMES, B. N., MC CANN, J. & YAMASAKI, G. 1975. Method for detecting carcinogens and mutagens with Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutation Res.* **31**: 347-364.
10. AMES, B. N., DURSTON, W. E., YAMASAKI, E. & LEE, F. D. 1973. Carcinogens are mutagens: a simple test combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **70**: 2281-2285.
11. ANDERSEN, M., KIEL, P., LARSEN, H. & MAXILD, Y. 1978. Mutagenic action of aromatic epoxy resins. *Nature*. **276**: 391-392.
12. BRIDGES, B. A. 1976. Short term screening tests for carcinogens. *Nature*. **261**: 195-200.
13. BARTSCH, H. 1976. Predictive value of mutagenicity tests in chemical carcinogenesis. *Mutation Res.* **38**: 177-190.
14. ANDERSON, D. 1979. Short term tests for detecting chemical mutagens and recommendations for their use in monitoring exposed populations. In: *Genetic damage in man caused by environmental agents*. Academic Press, Inc., New York, pp. 383-404.
15. SOBELS, F. H. 1977. Extrapolation from experimental test systems for evaluation of genetic risks in man. In: *Progress in genetic toxicology*. D. Scott, B. A. Bridges & F. H. Sobels (Eds.). Elsevier/North Nolland, Amsterdam, pp. 175-182.
16. DURSTON, W. E. & AMES, B. N. 1974. A simple method for the detection of mutagens in urine: studies with the carcinogen 2-acetylaminofluorene. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **71**: 737-741.
17. PERRY, P. & EVANS, J. 1977. Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*. **258**: 121-125.
18. LOPRIENO, N. 1977. Utilizzazione dei test mutagenici nella prevenzione del rischio oncogeno professionale. *La Medicina del Lavoro*. **3**: 161-165.

Recenti acquisizioni sul *Campylobacter fetus jejuni*

G. SCUDERI, T. CARASSITI, G. DE FELIP

Laboratorio degli Alimenti, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Riassunto. - Nel presente articolo sono illustrati gli aspetti più significativi del *Campylobacter fetus jejuni*, germe che, negli ultimi anni, ha interessato molti ricercatori. In particolare, sono descritti gli aspetti microbiologici, epidemiologici, patogenetici, clinico-diagnostici e terapeutici.

Summary (New Acquisition about *Campylobacter fetus jejuni*). - In the present review are explained the most significant aspects of the *Campylobacter fetus jejuni*, germ which, in the last years, gave rise to the interests of many researchers. In particular are described the microbiological, epidemiological, pathogenetic, clinical-diagnostic and therapeutic aspects.

INTRODUZIONE.

Il problema delle gastroenteriti, sia della prima infanzia che degli adulti, continua a suscitare vivo interesse non solo per le note implicazioni pratiche ma anche per l'incessante sviluppo delle nostre conoscenze sulla loro etiologia.

Ricorderemo, a tale proposito, le recenti acquisizioni su taluni vibrioni alofili, quali il *Vibrio parahaemolyticus*, e sulle tossine dell'*Escherichia coli* enteropatogena che hanno aperto, tra l'altro, nuove prospettive nel campo dell'igiene e della microbiologia degli alimenti.

Sempre in tale settore l'attenzione di numerosi ricercatori si è accentrata, recentemente, su un agente di gastroenteriti rimasto, per lunghi anni, misconosciuto ai più e insufficientemente studiato sia sotto il profilo microbiologico che patogenetico: si tratta del *Campylobacter fetus jejuni*.

Solo da pochi anni le nostre conoscenze su tale germe si sono sviluppate in maniera soddisfacente permettendo di meglio inquadrarne il ruolo, non certo marginale, in gastroenteriti prima ritenute di oscura origine; molti aspetti, tuttavia, rimangono ancora da chiarire, specialmente per quanto concerne il ruolo svolto da taluni alimenti nella diffusione di questo microrganismo.

Con la presente monografia ci siamo proposti di fornire un quadro sufficientemente aggiornato e completo, anche se non troppo esteso, dell'argomento.

IDENTIFICAZIONE.

Campylobacter fetus fu identificato per la prima volta nel 1913 [1] ed allora designato *Vibrio fetus* (Smith e Taylor [2]) a causa della sua morfologia — bastoncino

Gram negativo, incurvato — e della sua rapida mobilità nonché in quanto riconosciuto agente etiologico di infertilità ed aborto in bovini ed ovini.

L'infezione umana fu accertata solamente nel 1974 [3] ed i primi casi riportati erano costituiti prevalentemente da setticemia [4-8], aborto [3, 9], meningite [10-12], endocardite [13], artrite [6, 14].

Nel 1957 Elizabeth King [15], studiando le caratteristiche di *Vibrio fetus* di origine umana, notò che alcuni ceppi isolati da pazienti affetti da diarrea, pur essendo dagli altri indistinguibili morfologicamente e biochimicamente, costituivano un gruppo separato essendo caratterizzati da una temperatura ottimale di crescita insolitamente alta (42 °C).

L'Autrice chiamò provvisoriamente questi ceppi «related vibrios» in riferimento al loro legame con *Vibrio fetus*, ma la loro posizione tassonomica rimase per lungo tempo oggetto di discussione.

Essi, riconosciuti da Veron e Chatelain [16] nel 1973 come due specie distinte (*C. coli* e *C. jejuni*), sono stati successivamente inclusi in un'unica sottospecie denominata *Campylobacter fetus jejuni* (Smibert [17]).

Campylobacter fetus jejuni è ormai riconosciuto come agente etiologico di una sindrome gastroenterica clinicamente definita.

Sebbene esso sia stato ritenuto un germe enteropatogeno per l'uomo fin dalla sua scoperta, soltanto nel 1973 è stato dimostrato essere causa relativamente frequente di diarrea [18].

Fino a tale data, infatti, l'incidenza di questa infezione è stata sottostimata giacché non erano state ancora sviluppate specifiche tecniche di coprocultura e la etiologia veniva determinata solamente nei casi in cui la diarrea era associata a batteriemia [8, 19-23], in base alla emocoltura, un esame certo di uso non frequente in casi di enterite.

Dal 1973 ad oggi è stato accertato che tale germe è responsabile di un elevato numero di casi di enterite in Inghilterra [24-31], Svezia [32, 33], Paesi Bassi [18, 34], Spagna [35, 36], Canada [37, 38], Stati Uniti [39, 40], Rwanda [41], Sud Africa [42-45], Australia [46] ed Indonesia [47], essendo stato isolato con una frequenza variabile dal 4,2 al 13,9% (con una media del 7% circa) dei pazienti affetti da diarrea nonché dallo 0-1,3% di persone asintomatiche; tali frequenze di isolamento son talvolta pari o addirittura superiori a quelle delle salmonelle o degli altri germi enteropatogeni [24-26, 28, 29, 33, 39, 41, 42, 44, 47].

Per quanto riguarda la frequenza dell'infezione in altri paesi si hanno, di contro, scarse notizie non essendo ancora adottata come metodica routinaria la ricerca del microorganismo in caso di enteriti.

Ad esempio non si hanno dati circa il Giappone ove per altro recentemente il germe è stato causa di ristrette epidemie [48, 49].

Tra questi paesi va inclusa, inoltre, l'Italia dove la ricerca di tale germe, per quanto ci risulta al momento attuale, non viene condotta sistematicamente su vasta scala.

Studi protratti nel tempo hanno evidenziato una marcata variazione stagionale poiché la maggior parte di tali infezioni si verifica nel periodo da giugno a settembre e pochi casi durante i restanti mesi dell'anno [24, 33, 34, 44].

Per quanto riguarda la distribuzione dei soggetti colpiti dall'infezione in rapporto all'età vi sono dati controversi. Alcuni Autori sostengono che l'incidenza non è correlata a tale fattore non essendoci una differenza significativa [27, 39]. Altri notano che la maggioranza degli isolamenti si verifica nei pazienti intorno ai 20-30 anni d'età [24, 28, 33] mentre altri ancora sostengono che l'incidenza più alta si riscontra nei bambini [26, 30, 35, 36, 41, 44, 47].

In generale, comunque si può affermare che nelle zone con buone condizioni igieniche la maggioranza dei casi si verifica nei giovani adulti mentre i bambini sono affetti più frequentemente nelle aree poco sviluppate.

MICROBIOLOGIA.

Il termine *Campylobacter* è stato proposto da Sebald e Veron [50] nel 1963 come nome di genere a cui ascrivere microrganismi precedentemente inclusi tra i Vibrioni a causa della loro morfologia ma fondamentalmente diversi in quanto dotati di un DNA con composizione in basi molto lontana da quella dei veri vibrioni (contenuto G-C pari al 30-35 % nel caso del genere *Campylobacter* e 48 % circa nel caso del genere *Vibrio*).

Attualmente il genere *Campylobacter* è incluso nella famiglia delle *Spirillaceae* [17] essendo la morfologia degli organismi ad esso appartenenti riconosciuta, almeno prevalentemente, più vicina a quella degli Spirilli.

Essi appaiono al microscopio ottico come bastoncini Gram-negativi, incurvati, corti e sottili (0,2-0,5 μm di larghezza \times 1,5-3,0 μm di lunghezza) con le estremità assottigliate.

Sono organismi pleiomorfi [51, 52]: alcuni elementi hanno forma di virgola mentre la maggior parte delle cellule si presenta a forma di S o di « ali di gabbiano » o allungati a spirale. Accanto a queste « forme brevi » si trovano anche « forme lunghe » con 3-4 ondulazioni: alcuni elementi infatti si trovano appaiati lungo il lato più corto probabilmente in seguito a divisione. Dopo molte subcolture la tendenza alla formazione di filamenti aumenta poiché essi diventano più lunghi e più numerosi.

In colture sottoposte ad incubazione prolungata la tipica morfologia degenera e compaiono anche numerose « forme coccoidi » del diametro di 0,6-1,2 μm .

Al microscopio elettronico la maggior parte degli organismi possiede flagelli bipolari, alcuni presentano

un singolo flagello polare mentre sono rare le forme atriche [52].

All'esame a fresco al microscopio a contrasto di fase appaiono dotati di movimento rapido ed improvviso; le forme a spirale hanno un movimento più lento simile a quello di un cavaturaccioli con rotazione attorno all'asse longitudinale senza flessioni laterali.

Le caratteristiche biochimico-culturali di tali batteri sono state ampiamente descritte da King [51].

Le colonie su agar-sangue sono piccole, puntiformi — meno di 1 mm di diametro, dopo 24 h — leggermente convesse, trasparenti e brillanti, di colore camoscio-grigiastro; assomigliano a goccioline di liquido ed hanno la tendenza a confluire lungo la traccia di semina lasciata dall'ansa.

Sono organismi microaerofili: non crescono in aerobiosi né in anaerobiosi stretta bensì in atmosfera di ridotta tensione di ossigeno (tra il 3 e il 15 %); in brodo al tioglicollato la crescita viene riscontrata nello strato inferiore delle provette, ove si hanno più bassi valori di rH.

Sono ossidasi positivi. Non esplicano nessuna azione, fermentativa od ossidativa, sui carboidrati, ed i tests di liquefazione della gelatina idrolisi dell'urea utilizzazione del citrato, produzione di indolo, del rosso metile e di Voges-Proskauer sono negativi. Riducono i nitrati a nitriti ma è stato riscontrato che tale capacità non è ugualmente posseduta da tutti i membri del genere [17].

La suddivisione in specie e sottospecie degli organismi appartenenti a tale genere è stata a lungo controversa e talvolta vi sono tuttora opinioni discordi.

Secondo Smibert [17] mediante i tests della produzione di catalasi e di H_2S su terreni contenenti Fe (quali TSI, Kligler o SIM) possono essere individuate 3 specie: *C. fetus* (catalasi +, H_2S -), *C. faecalis* e *C. sputorum* (catalasi -, H_2S +).

La specie *C. fetus* può essere ulteriormente distinta in 3 sottospecie sulla base della temperatura di crescita (saggio a 25 °C ed a 42 °C) e della produzione di H_2S in terreni contenenti 0,05 % cisteina usando come rilevatore cartine all'acetato di piombo.

Queste sono state dunque così determinate: *C. fetus fetus* (25 °C +, 42 °C -, H_2S -), *C. fetus intestinalis* (25 °C +, 42 °C +, H_2S +), *C. fetus jejuni* (25 °C -, 42 °C +, H_2S +).

Veron e Chatelain (114) hanno introdotto ulteriori tests biochimici per meglio identificare tali germi. Da questi risulta che *C. jejuni* cresce in presenza di 0,1 % di Na Selenite, che viene ridotta, o di 1 % glicina nonché in terreni contenenti mg 1/ml di trifeniltetrazolio cloruro, mentre non cresce in presenza di NaCl 3,5 % o 6,5 %; è sensibile, infine all'acido nalidixico alla concentrazione di 40 mcg/ml.

È stato però recentemente provato che la resistenza all'acido nalidixico non è limitata alle sottospecie *intestinalis* e *fetus* poiché alcuni ceppi appartenenti alla sottospecie *jejuni* sono ugualmente resistenti: tali ceppi chiamati NARTC formano quindi un gruppo distinto all'interno del gruppo termofilo [53, 54].

Razi e Coll. [55] hanno suggerito come tests di identificazione la crescita in anaerobiosi in presenza di aspartato o di nitrato. In base a tali prove è possibile distinguere il gruppo *C. coli/C. jejuni* (aspartato - e nitrato -) nonché i ceppi NARTC i quali risultano aspartato + nitrato -.

Recentemente è stato proposto un ulteriore test, l'idrolisi dell'ippurato [56] per differenziare *C. jejuni* (ippurato +) dal *C. intestinalis* (ippurato -).

Inoltre in base ai tests di crescita a 25 °C e a 42 °C, sensibilità all'acido nalidixico, idrolisi dell'ippurato e produzione di H₂S su TSI sono stati distinti 2 biotipi del *C. jejuni* [53].

Per quanto concerne il complesso problema della ascrizione tassonomica dei microrganismi appartenenti al genere *Campylobacter* sono stati proposti metodi di classificazione anche su base sierologica.

La loro struttura antigenica è, tuttavia, molto complessa ed ancora non completamente chiarita cosicché non è ancora disponibile uno schema di tipizzazione antigenica utile ai fini di una identificazione sierologica.

Osservazioni preliminari hanno suggerito, comunque, la presenza di antigeni termostabili e termolabili.

Berg *et al.* [57] hanno suddiviso il genere in 3 sierotipi principali, A, B, C; mediante tests di agglutinazione, sia su vetrino che in tubo, usando come antigeni sospensioni batteriche in soluzione fisiologica trattate al calore. Gli antigeni responsabili di tali reazioni sono considerati gli antigeni O (somatici) poiché sono termostabili. È stata inoltre compiuta una sottoclassificazione di tali sierotipi, mediante reazione di agglutinazione in tubo, usando come antigeni sospensioni formalizzate del germe. Vengono evidenziati così antigeni termolabili i quali sono in numero di 7 ed indicati con i numeri romani.

Alcuni ceppi dello stesso sierotipo-O possono avere differenti antigeni di superficie termolabili, mentre ceppi con lo stesso antigene termolabile possono avere antigeni O ascrivibili a gruppi diversi. La situazione è dunque simile a quella della tipizzazione delle *Salmonelle*: per una fine tipizzazione sierologica è necessario quindi identificare sia gli antigeni termostabili che termolabili [58].

Rimane ancora da determinare se tali antigeni termolabili nei campilobatteri siano di natura flagellare (H) e capsulari o di superficie (K).

È stato dimostrato [59] in *C. fetus intestinalis* che l'Ag O (somatico) è estraibile con TCA, procedimento usato per estrarre tale antigene nelle Enterobacteriaceae. L'analisi di tali estratti acidi mediante immunodiffusione ed immunoelettroforesi ha rilevato la presenza di 3 frazioni antigeniche chiamate a, b e c, nessuna delle quali corrisponde all'antigene O. L'Ag a appare al microscopio elettronico localizzato sulla superficie cellulare presentandosi come una struttura discontinua carica negativamente formante una microcapsula. Probabilmente esso comprende un componente della parete cellulare (forse la membrana proteica esterna), dal punto di vista chimico tale sostanza è una glicoproteina [60] e la composizione della frazione proteica è tipica delle proteine strutturali delle pareti batteriche. Sembra che nella cellula integra sia associata in complesso con un lipopolisaccaride mediante legami non covalenti.

Per quanto riguarda i caratteri antigenici della specie *jejuni* si hanno pochi dati poiché la maggior parte degli studi sulla struttura antigenica del genere *Campylobacter* sono stati condotti sulla sottospecie *fetus* essendo stati effettuati prima della scoperta da parte di Butzler della patogenicità del *C. jejuni* per l'uomo.

È stato dimostrato, tuttavia, mediante tests di agglutinazione [15, 57] che anche dal punto di vista anti-

genico i « related vibrios » sono nettamente distinti dagli altri membri del genere: secondo la classificazione di Berg [57] infatti essi appartengono al sierotipo C, inoltre hanno l'antigene termolabile 1.

Anche mediante la tecnica di Co-agglutinazione e di Immunoelettroforesi [61] è stato dimostrato che il *C. jejuni* è antigenicamente distinto dalla sottospecie *fetus* e *intestinalis*.

Recentemente allo scopo di tipizzare i ceppi di *C. fetus jejuni* è stata anche sfruttata la tecnica della emoagglutinazione passiva usando sospensioni del germe in soluzione fisiologica: tali estratti salini sono infatti capaci di adsorbirsi agli eritrociti e renderli agglutinabili in presenza di anticorpi specifici [62, 63].

Si pensa che gli antigeni responsabili di tale reazione siano gli Antigeni O; essi sono infatti termostabili ed è stato dimostrato che hanno la stessa specificità degli antigeni estratti trattando le sospensioni con EDTA, procedimento usato per produrre antigeni polisaccaridici (O) dalle specie Gram negative.

Sono stati compiuti numerosi studi per determinare la sensibilità in vitro del *C. jejuni* a numerosi agenti antimicrobici utilizzando la tecnica della diluizione, sia in agar [42, 64, 65] che in terreno liquido [18, 66], o della diffusione in agar [25, 42, 67].

Da tali studi è risultato che il germe è sensibile a eritromicina, streptomina, tetraciclina, gentamicina, clindamicina, doxiciclina e furazolidone, mentre è resistente a penicillina, colistina, polimixina B, vancomicina, rifampicina, trimetoprim e cefalosporine.

Attività intermedia hanno: ampicillina, sulfamoxazolo, cotrimoxazolo, mentre l'attività del cloramfenicolo è controversa.

È stato accertato che la resistenza alla penicillina è associata con la produzione di beta-lattamasi ma non è stata ancora determinata la percentuale dei ceppi produttori di tali enzimi [68]. Sembra inoltre che la produzione di betalattamasi sia di origine cromosomica; sono in corso indagini per accertare il ruolo sostenuto dai plasmidi su tale resistenza e sull'eventuale possibilità di trasferimento ad altri germi [69].

Per quanto riguarda, in particolare, la resistenza alla tetraciclina questa si presenta nel 15 % circa dei ceppi; è di natura plasmidica e nel genere *Campylobacter* si verifica un trasferimento intra e interspecie [69].

Anche per l'eritromicina è stata riportata una percentuale di ceppi resistenti: questa, in passato pari all'1-2 % circa [66, 69], recentemente è salita all'8,4 % [64, 65].

EPIDEMIOLOGIA.

La via di trasmissione dell'enterite da *C.j.* comporta la penetrazione del germe per via orale.

L'epidemiologia di tale enterite è comunque ancora incerta per quanto concerne le sorgenti di infezione poiché i tentativi per identificarle esaminando in retrospettiva le storie dei pazienti sono stati spesso infruttuosi.

Sembra comunque che tali sorgenti debbano essere numerose poiché il germe risulta ampiamente diffuso nel regno animale, sia come agente etiologico di varie forme morbose sia come commensale.

C.f. jejuni è, infatti, causa di aborto in ovini [70], di epatite ed enterite nel pollame [71, 72] e di diarrea

in bovini [73, 74], ovini [75], suini [76, 77] e cani [78]; inoltre esso è stato isolato dal contenuto intestinale e dagli organi di animali asintomatici di varia specie: bovini [73, 79, 80], ovini [79, 81, 82], polli, tacchini ed uccelli selvatici [30, 83], suini [76], cani [40] e roditori [84].

Non potranno essere, comunque, completamente stabilite le relazioni che intercorrono tra infezioni umane ed animali finché non saranno messi a punto metodi adatti ad individuare adeguatamente l'origine dei ceppi (tipizzazione sierologica) [62, 85] fagica [42] elettroretogramma delle proteine solubili in acido acetico e fenolo [84], ecc.).

Vi sono probabilmente numerose modalità di trasmissione della malattia all'uomo.

Il contatto diretto con le feci di animali infetti o portatori può essere una modalità importante di trasmissione.

Il pollame sembra costituire la sorgente primaria dell'infezione umana, così come suggerito per la prima volta da King [51]. Sono stati riportati numerosi casi di infezione da *C.f. jejuni* in allevatori che erano stati a contatto con polli affetti da enterite [29, 30, 51]; altri pazienti, operai addetti ad impianti di lavorazione, macellai, casalinghe, si presume abbiano contratto la malattia in seguito alla manipolazione di carcasse di pollo contaminate [27, 30].

Alcune ricerche hanno evidenziato un elevato tasso di trasporto del microrganismo nell'intestino dei polli di allevamento. In Inghilterra Bruce [25] ha isolato il germe dal 68% dei campioni fecali di animali sani, mentre Riberio [86] ha dimostrato che il 91% dei polli sacrificati in un allevamento è portatore del germe nelle feci (colon e retto). Altri, in America [87], riportano una percentuale di portatori pari all'83%.

Simmons [88] ha inoltre studiato la sopravvivenza del *C.f.* presente nel pollame ai trattamenti cui esso è sottoposto negli impianti di lavorazione per la preparazione alla vendita: il germe è stato isolato dal 72% dei polli, sia all'inizio che alla fine del processo di lavorazione, nonché nel 48% di questi dopo un periodo di immagazzinamento per refrigerazione.

C.f. jejuni è stato inoltre isolato da carne di pollo in vendita al dettaglio [19, 89].

È stata associata alla malattia anche l'esposizione professionale al bestiame. Casi di infezione tra il personale in servizio dei mattatoi o tra i mungitori [7, 39] si presume siano il risultato del contatto con animali malati.

È stato dimostrato che anche la vasta popolazione canina delle città può rappresentare un significativo serbatoio per l'infezione umana.

Wheeler e Borchers [23] sono stati i primi a riportare il caso di un paziente affetto da enterite da *C.f. jejuni* il quale era stato a contatto con il proprio cane colpito da dissenteria. Successivamente sono stati riportati numerosi casi batteriologicamente comprovati che mostravano come fattore comune l'esposizione a cani diarroici [27, 30, 32, 39, 78] e più frequentemente sono implicati cani giovani o cuccioli. In Inghilterra Fleming [90] e Blaser [40] hanno isolato il germe rispettivamente dal 18,7% e dal 27,3% dei cani diarroici, mentre Bruce [81] ha dimostrato che circa il 40% dei cani è portatore del germe.

Anche i gatti sono stati sospettati di essere sorgente di infezione [91, 92], ma a tutt'oggi vi è un unico caso provato [93].

Non si è ancora appurato se la rarità dell'infezione trasmessa dai gatti sia dovuta ad una più bassa incidenza del germe in tali animali o piuttosto alla relativa difficoltà di ottenere i campioni di feci [94]. Per quanto riguarda il tasso di trasporto del *C.f.*, non si è infatti ancora arrivati ad una opinione concorde poiché sono state riportate varie percentuali: per alcuni inferiori al 4% (40, 94), mentre per altri pari al 45% [81].

Una modalità di trasmissione di rilevante interesse è legata all'ingestione di alimenti contaminati; tale possibilità, suggerita dalle numerose constatazioni di infezioni verificatesi contemporaneamente in più di un membro di una famiglia o in più persone partecipanti a banchetti, è stata tuttavia raramente confermata dall'isolamento del germe dall'alimento sospetto.

Anche in questi casi è stato incriminato il pollame come uno dei veicoli più frequentemente implicato nella trasmissione, poiché numerosi pazienti hanno contratto la malattia in seguito al consumo di tali tipi di carne [18, 27, 29, 30, 95]. I dati in precedenza riportati confermano la sua pericolosità poiché il germe presente nell'intestino di tali animali può contaminare la carne e sopravvivere a tutti i procedimenti di lavorazione: sorprende però che esso sia implicato in modo relativamente frequente. A tale proposito sono state formulate due ipotesi: o il gruppo dei germi termofili è eterogeneo ed i membri del pollame non sono tutti patogeni per l'uomo oppure non viene raggiunta la dose infettiva. Inoltre, pur non essendo stati condotti studi sulla sopravvivenza del germe ai trattamenti termici, si pensa che esso sopravviva nella carne poco cotta e che si verifichi frequentemente la contaminazione della carne secondariamente alla cottura.

Un altro veicolo di infezione è il latte di mucca. Già Levy [96] nel 1946 aveva ascritto due epidemie verificatesi in due comunità in U.S.A. alla contaminazione delle provviste di latte da parte di un organismo simile a *C.f. jejuni*; si sono in seguito verificati numerosi episodi in cui il veicolo incriminato era latte non pastorizzato proveniente da animali portatori del germe od affetti da enterite da *C. jejuni* [27, 39, 67, 97-100].

Il germe, tuttavia, non è stato mai isolato dal latte sospetto e non vi è, pertanto, alcuna prova che esso venga escreto dalla ghiandola mammaria. Solo in un caso l'esame coprocolturale delle vacche ha permesso l'isolamento del germe confermando così l'ipotesi della contaminazione fecale del latte [100].

Per quanto concerne l'acqua contaminata si ritiene che essa sia stata la causa di una vasta epidemia verificatasi nella città di Bennington (U.S.A.) nel 1978 [101] che ha interessato migliaia di persone; è da segnalare inoltre che si sono verificati casi di infezione in seguito alla ingestione di acqua di fiumi o ruscelli [29].

In altri casi sono state incriminate le verdure [29, 39] probabilmente contaminate in seguito ad irrigazione con acque che veicolavano il germe.

È stata anche studiata la frequenza del tasso di trasporto del germe negli uccelli acquatici migratori (varie specie di anitre selvatiche) mediante esame colturale del contenuto cecale [102]: il germe alberga nel 35% di tali animali, i quali sono dunque un altro importante reservoir sia per quanto riguarda la contaminazione delle acque sia se usati come alimento.

Per quanto riguarda la trasmissione secondaria da persona a persona studi recenti in aree sviluppate hanno dimostrato che il germe non fa parte della flora fecale

normale degli adulti e che i portatori cronici sono rari [39, 46], ma nelle zone dove persistono scarse condizioni igieniche i bambini asintomatici possono eliminare il germe per diversi mesi [42].

Nei soggetti colpiti dall'infezione la permanenza del germe nelle feci è più breve di quella delle salmonelle: dopo due settimane il 50 % dei pazienti presenta coproculture negative e dopo 5 settimane il 90 % di essi (di contro per le salmonelle tali rapporti si avevano dopo 5 e 10 settimane rispettivamente [33, 40]).

Ciò è dunque importante per quanto concerne la trasmissione da persona a persona. Si pensa, comunque, che questa si sia verificata con una relativa frequenza. Sono stati infatti riportati alcuni casi di infezione contratta in seguito a contatto con pazienti affetti da tale enterite [27, 34, 91, 103], nonché il caso di infezione di un bambino nato prematuro [104].

PATOGENESI ED ANATOMIA PATOLOGICA.

La patogenesi dell'enterite del *C. jejuni* comporta la penetrazione del microrganismo attraverso la via orale ed il trasporto nell'intestino.

Non è stato pubblicato nessun lavoro sulla dose infettante per l'uomo, ma un volontario ha contratto la malattia ingerendo 10^6 germi/ml di latte [46].

Il meccanismo di azione patogena del germe non è stato ancora accertato.

Recentemente mediante analisi cromatografica degli acidi grassi cellulari di alcuni ceppi di *C. fetus* è stato dimostrato [105] che tale germe contiene piccole quantità di acido 3-OH-tetradecanoico suggerendo così la presenza del lipide A il quale è responsabile dell'attività endotossica in altri batteri Gram negativi.

Sembra però che l'ipotesi più probabile nel meccanismo di azione patogena del germe sia quello di un processo invasivo nelle cellule epiteliali della mucosa intestinale.

Vi sono infatti numerose osservazioni di natura biologica, clinica ed anatomo-patologica che depongono per tale ipotesi. Non sono state dimostrate enterotossine, né termolabili né termostabili [106]. Sono state frequentemente notate tracce di sangue nelle feci [30, 107] ed è stato riportato perfino un caso di emorragia massiva [108]. In alcuni casi è stata anche rilevata una fase ematica [8, 19, 20-23, 27, 106]; il germe è stato infatti talvolta isolato simultaneamente dal contenuto intestinale e dal sangue nei pazienti colpiti. Nella specie *C. intestinalis* è stata dimostrata la presenza di una microcapsula di natura glicoproteica che aumenta la resistenza alla fagocitosi [59, 60].

Nei pazienti sottoposti a laparotomia è stata rilevata una *linfadenite mesenterica* associata alla presenza di abbondante essudato nella cavità peritoneale [20, 109].

Il sito primario di infezione è stato considerato da molti Autori localizzato a livello del digiuno e dell'ileo, i quali, similmente a quanto descritto da Jones [74] nei vitelli affetti da diarrea, presentano un quadro macro e microscopico di infiammazione catarrale [20, 30, 51, 103]: allargamento e appiattimento dei villi, edema, congestione vascolare, degenerazione della mucosa coperta di muco, infiltrazione di leucociti.

King [51] all'esame necroscopico di un soggetto deceduto per enterite acuta da *C.f. jejuni* ha riscontrato

marcati segni di necrosi emorragica del digiuno e della prima parte dell'ileo.

Sono state talvolta osservate ulcere multiple superficiali in prossimità ed in corrispondenza della valvola ileocecale [108, 109].

Solo recentemente nei pazienti con enterite da *C.j.* è stato dimostrato il coinvolgimento del colon [24, 109, 110].

Lambert [107], il quale ha verificato che l'interessamento del colon avviene in 8 casi su 10, ha osservato all'esame radiografico lesioni di pancolite con impronte di pus, edema intestinale e spicolazioni mentre all'esame sigmoidoscopico sono stati evidenziati edema della mucosa, congestione, friabilità e granulosità; talvolta sono state osservate ulcerazioni [109, 110].

Esame di sezioni istologiche hanno evidenziato i segni della infiammazione acuta della mucosa e della lamina propria del colon (mucosa friabile ed edematosa, infiltrati di leucociti polimorfonucleati e monociti nella lamina propria, diminuzione delle cripte ghiandolari, presenza di microascessi criptici) [107, 109, 110]; mentre talvolta sono state osservate alterazioni regressive simili a quelle della colite ulcerativa cronica [109, 110].

Colgan [109] ha suddiviso le alterazioni del colon riscontrabili all'esame istologico in 3 gradi; 1° grado: edema minimo con aumento delle cellule infiammatorie senza congestione vascolare; 2° grado: infiammazione moderata o criptite; 3° grado: formazione di ascessi criptici, aumento delle cellule infiammatorie nella lamina propria leggermente edematosa, ghiandole con forma, dimensione e disposizione uniforme, deplezione di cellule caliciformi. È stato notato che tali alterazioni di 3° grado del colon si riscontrano in pazienti con sangue nelle feci. La mancata osservazione di ulcerazioni può essere dovuta alla presenza di siti emorragici ad intermittenza al di sopra del punto raggiunto dal sigmoidoscopia.

Per quanto riguarda il retto, frequentemente è stata osservata proctite; secondo Lambert [107] questa ha la sua importanza nella produzione della diarrea, mentre per Altri [109] il determinante patogenetico maggiore nella produzione di questa risiede nell'intestino tenue o nella porzione di colon inaccessibile al sigmoidoscopia.

In conclusione si può affermare che il riscontro di colite dimostra che le lesioni non sono confinate all'intestino tenue e che si potrebbe quindi parlare di tale infezione come di una enterocolite.

Blaser [110] ha notato che gli aspetti patologici del colon nell'enterite da *C.f. jejuni* non sono specifici essendo presenti anche in altre malattie infiammatorie idiopatiche dell'intestino (morbo di Crohn, colite ulcerativa) ed in altre forme di colite infettiva (shigellosi, salmonellosi, amebiasi). Nonostante ciò secondo Colgan [109] la natura focale delle lesioni e l'aspetto delle ghiandole delle mucose, sono elementi importanti per la differenziazione: il morbo di Crohn con il coinvolgimento del retto può essere differenziato per gli aspetti clinici e morfologici (alternarsi della mucosa normale alle lesioni) mentre nella colite infettiva da Salmonella o Shigella gli aspetti dominanti sono una infiammazione più grave con edema e marcati accumuli locali di polimorfonucleati ed inoltre si ha, così come nell'enterite da *C.j.*, la preservazione dell'architettura ghiandolare ed una leggera deplezione delle ghiandole mucose.

In molti pazienti, prima che fosse stata formulata una diagnosi di enterite da *C.j.*, si era sospettato il primo episodio di colite ulcerativa [110].

È stato dimostrato inoltre [111] che anche *C. jejuni* così come *Salmonella*, *Shigella* e *Clostridium difficile* può essere associato ad esacerbazioni di malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

Sia in pazienti in cui si sospetta il primo episodio di colite ulcerativa, sia quelli con sospetta esacerbazione di una malattia infiammatoria cronica dell'intestino dovrebbero dunque essere sottoposti ad esame colturale per accertare una eventuale infezione da *C.j.* onde evitare una inutile somministrazione di corticosteroidi ed immunosoppressori ad alti dosaggi.

SINTOMATOLOGIA.

Le manifestazioni cliniche dei pazienti nei quali è stata accertata una enterite da *Campylobacter fetus jejuni* sono quelle tipiche di una malattia gastrointestinale acuta.

In linea generale il decorso può essere distinto in 3 fasi: una fase prodromica, non sempre presente, una fase diarroica ed una fase di risoluzione.

Il quadro clinico è, comunque, mutevole: numerosi studi hanno evidenziato la variabilità dei sintomi [18, 21, 22, 24, 27, 29, 30, 33, 38, 39, 87].

Il periodo di incubazione, sulla base di indagini retrospettive, è stato considerato variabile da 2 a 11 giorni [30, 33].

L'inizio della malattia può essere rapido, apodromico, talvolta preceduto da un periodo di costipazione [39]; in circa i 2/3 dei casi tuttavia, la diarrea è preceduta da una fase prodromica, della durata da 24 h fino a 4 giorni, caratterizzata da alcune o tutte le seguenti manifestazioni: malessere generale, astenia, anoressia, cefalea, mialgie dorso-lombari, artralgie, brividi, in qualche caso si sono avute anche convulsioni [112]; l'elevazione termica può raggiungere i 37,5-40 °C anche se la presenza di tale dato è incostante. Precocemente insorgono dolori addominali di tipo colico: questi possono essere ombelicali oppure localizzati alla fossa iliaca destra o ancora possono interessare tutti i quadranti addominali, sono di intensità molto variabile ma nella maggior parte dei casi molto forti; talvolta i pazienti sono stati erroneamente sottoposti a laparotomia d'urgenza a causa del sospetto di perforazione intestinale [30, 31]. L'addome si presenta disteso, scarsamente trattabile alla palpazione, con normale timpanismo enterocolico alla percussione.

La fase di stato è caratterizzata da nausea, talvolta da vomito, e da diarrea; questa ad esordio alcune volte improvviso, altre graduale, si presenta con feci liquide, talvolta acquose (specie per i bambini sotto i 3 anni), maleodoranti, spesso colorate di bile, con evidenti striature di sangue e commiste a filamenti di muco. I dolori addominali sono notevolmente più acuti durante le scariche diarroiche che si verificano 6-10, talvolta anche 20, volte al giorno. Generalmente tale stato di diarrea profusa dura da 1 a 4 giorni (od anche 5-7) dopo i quali la peristalsi intestinale diventa meno intensa e le feci cominciano a riprendere una consistenza normale.

Nonostante il risolversi della diarrea, comunque, molti pazienti continuano ad essere afflitti per molti

giorni dalla persistenza dei dolori addominali intermittenti. La fase risolutiva è stata spesso protratta negli adulti; i bambini tendono a ristabilirsi rapidamente.

Sembra che la malattia nel suo complesso duri da pochi giorni a 3 settimane, con una media di 10-14 giorni.

Tra gli esami di laboratorio dell'enterite da *C. jejuni* riveste particolare importanza l'esame microscopico delle feci con colorazione al blu di metilene il quale ha dimostrato nella maggioranza dei casi la presenza di numerosi leucociti polimorfonucleati [113]. L'esame chimico delle stesse ha dimostrato talvolta anche la presenza di sangue occulto.

Per quanto riguarda altri esami questi sono risultati essere non specifici. Nella maggioranza dei pazienti è stata osservata leucocitosi periferica con aumento dei neutrofili e dei monociti, ed aumento della velocità di eritrosedimentazione. L'ematocrito è normale.

Il tasso ematico di urea e nitrati è elevato riflettendo il grado di disidratazione. Gli elettroliti sierici sono diminuiti. Talvolta è stata osservata una transitoria anomalia del livello degli enzimi epatici nel sangue [106].

DIAGNOSI.

Poiché allo stato attuale lo studio degli aspetti clinici non permette di giungere alla etiologia del processo morboso, la malattia può essere sicuramente diagnosticata solamente mediante l'isolamento del germe.

In passato la diagnosi batteriologica presentava numerose difficoltà in quanto alla coprocultura il germe risultava mascherato dalla preponderante crescita dei coliformi.

Nel 1972 Dekeyser [114] ha messo a punto una tecnica selettiva di coprocultura basata sul fatto che i campylobatteri sono abbastanza piccoli per passare attraverso un filtro che trattenga gli altri organismi. Tale tecnica prevedeva diluizioni delle feci con brodo nutritivo, omogeneizzazione, centrifugazione e filtrazione attraverso filtri « Millipore » con pori di diametro di 0,65 µm.

Successivamente il processo di filtrazione è stato abbandonato grazie alla scoperta di terreni nutritivi resi selettivi dalla aggiunta di antibiotici che non inibiscono il *Campylobacter* bensì il resto della flora microbica enterica.

Allo stato attuale i terreni maggiormente in uso, con funzione elettiva-selettiva, sono quello di Butzler [18] e quello di Skirrow [30]. Il primo è un agar al tioglicollato con aggiunta del 15% di sangue di pecora defibrinato contenente bacitracina (25 IU/ml), polymixina B (10 IU/ml), novobiocina (5 mcg/ml) e actidione (50 mcg/ml). Il secondo è un agar con aggiunta del 5-10% di sangue lisato di cavallo e contiene vancomicina (10 mg/ml), polymixina B solfato (25 IU/ml) e trimethoprim (5 mcg/ml).

Altri terreni per la semina diretta sono stati proposti da De Mol [41], Lawers [34] e Blaser [39, 78] mentre Tanner [31] ha proposto come terreno di arricchimento acqua peptonata alcalina.

Se i campioni non possono essere seminati immediatamente è consigliabile una semina in terreno di trasporto: Blaser [97] ha proposto per il mantenimento

a 4 °C una semina in Brodo al tioglicollato con l'aggiunta dello 0,6 % di agar e di antibiotici; recentemente è stato formulato un terreno semisolido (agar per *Brucella* con aggiunta del 10 % del sangue di pecora) che permette la conservazione del germe a 25 °C per 3 settimane [115].

Le piastre devono venire incubate in atmosfera con ridotta tensione di ossigeno (preferibilmente al 6 % circa). Questa condizione può essere realizzata in vari modi: aggiungendo all'aria, in una campana ermetica, il 10 % di CO₂ [35], o introducendo in una campana da vuoto per 2/3 aria e per 1/3 una miscela costituita dal 95 % N₂ e dal 5 % CO₂ [18], oppure introducendo in una campana da vuoto 5 % O₂, 10 % CO₂ e 85 % H₂ [30]. Recentemente Simmons [116] ha proposto l'uso di « giare » per anaerobiosi senza catalizzatore con buste generatrici di H₂ e CO₂ (Sistema GAS PAK BBL o OXOID).

La temperatura di incubazione delle piastre a 37 °C è soddisfacente ma a 42 °C si ottiene una maggiore selettività con dei risultati più rapidi.

Dopo 28-48 h di crescita, le colonie tipiche vengono sottoposte ad osservazione microscopica allestendo vetrini colorati al Gram (colorazione di contrasto con carbo-fucsina) e vetrini a fresco per lo studio della motilità. Contemporaneamente viene eseguito il test dell'ossidasi.

Se tali prove mostrano organismi con la tipica morfologia, con intensa mobilità, ossidasi-positivi, le colonie vengono isolate e si procede quindi alla identificazione di specie e sottospecie mediante i tests biochimici della catalasi e dell'H₂S e sottoponendo il germe, eventualmente si fossero incubate le piastre a 37 °C, anche alla prova di crescita a 42° ed a 25 °C.

Occorre sottolineare che, mentre in passato veniva considerato estremamente importante il test della crescita a 42 °C essendo sufficiente ad identificare il germe tra tutti quelli compresi nel genere, recentemente, per quanto riguarda la diagnosi differenziale di sottospecie del *C. fetus* [117, 118], è stata affermata la maggior utilità del test della crescita a 25 °C, essendo stati isolati dei ceppi di *Campylobacter* ascritti, in base alle caratteristiche biochimiche, alla sottospecie *intestinalis*, ma che possono crescere sia a 25 °C che a 42 °C. Inoltre si ritiene più affidabile per l'esame della temperatura massima di crescita, l'impiego della temperatura di 43 °C [54].

Ulteriori prove di conferma sono la mancanza di crescita in terreni contenenti 3,5 % o 6,5 % NaCl, la crescita in presenza di glicina 1 %, la crescita in presenza di 0,1 % di Na selenite, la tolleranza a 1 mg/ml di TTC (trifeniltetrazolio cloruro) e la sensibilità all'acido nalidixico 40 mcg/ml [16].

La validità di tali saggi, tuttavia, sembra debba essere ancora confermata. In particolare il test della sensibilità all'acido nalidixico è un'utile aggiunta al test della crescita a 25 °C ma non è infallibile [53, 54, 117].

Altra prova di conferma per l'identificazione della sottospecie *jejuni* è l'idrolisi dell'ippurato [96, 53]. Recentemente è stata proposta l'analisi cromatografica degli acidi grassi cellulari per la ricerca dell'acido 19-carbonico-ciclopropanico il quale è assente nelle sottospecie *fetus* e *intestinalis*.

Per quanto riguarda l'identificazione sierologica la maggior parte dei ceppi della specie *jejuni* vengono agglutinati dagli antisieri omologhi mentre alcuni

reagiscono anche con gli antisieri preparati verso le sottospecie *fetus* ed *intestinalis* [15, 18, 85].

Sembra inoltre possibile anche una tipizzazione fagica [42].

Allo stato attuale delle conoscenze sembra che la malattia possa essere diagnosticata anche mediante l'indagine sierologica.

Mediante test di agglutinazione, usando come antigeni sospensioni formalinizzate nel germe, Skirrow [30] ha dimostrato che la maggioranza dei pazienti con coprocultura positiva aveva titoli di 1/80 ed oltre verso i ceppi omologhi. Solo pochi pazienti hanno mostrato un aumento di 4 volte o più con coppie di sieri cioè tra il siero della fase acuta (raccolto entro una settimana dall'inizio dei sintomi) ed il siero della fase convalescente (raccolto 2-4 settimane più tardi) [19, 25, 30, 32, 39, 78, 110, 119]. La produzione di anticorpi è, infatti, in corso già al 5° giorno di malattia e non sempre è possibile ottenere i campioni di siero prima di tale data. Tuttavia i pazienti in cui è stato raccolto un solo campione di siero più di una settimana dopo l'inizio dei sintomi, hanno mostrato titoli significativamente alti se paragonati a quelli dei controlli. Anche in contatti sintomatici, con coprocultura negativa, è stato trovato un aumento significativo del titolo di IgG verso il ceppo isolato dal malato cui erano stati a contatto.

Poiché la struttura antigenica delle specie appartenenti al genere *Campylobacter* non è stata adeguatamente elucidata, Watson [120] ha valutato l'uso dei ceppi di referenza per la ricerca di anticorpi verso il *Campylobacter jejuni*. Tale metodo si presta, in effetti, a rilevare la maggior parte dei casi positivi ma richiede un compromesso nel valutare i titoli significativi allo scopo di ridurre il numero dei risultati falsamente positivi senza perdere quelli veramente tali.

A tale proposito il titolo di 1/80 proposto da Skirrow viene considerato troppo basso mentre viene suggerito come livello significativo il titolo di 1/320.

Le determinazioni sierologiche sono state effettuate anche con le tecniche dell'immunofluorescenza indiretta [39, 78, 97, 110] e della fissazione del complemento [58, 119].

Mediante quest'ultima Jones [121] ha evidenziato un movimento anticorpale anche nei soggetti che sono esposti al contatto professionale con animali portatori del germe.

Rimangono, comunque, ancora da determinare la sensibilità e la specificità di queste tecniche non essendo state ancora standardizzate le numerose variabili che potrebbero influire su queste metodiche.

PROGNOSI.

La prognosi è generalmente fausta: nella maggior parte dei casi la malattia tende a risolversi spontaneamente ed il germe scompare generalmente dalle feci entro 1-4 settimane dall'esordio clinico [33, 40]; talvolta, tuttavia, la risoluzione tarda a sopravvenire.

Frequentemente si verificano delle ricadute (che sono state osservate da alcuni Autori in circa il 25 % dei pazienti) anche se con caratteri meno severi in confronto all'evento iniziale [30, 39].

La severità della malattia è variabile: in generale essa non è grave, giudicando anche dal fatto che il

ricovero viene richiesto solo per il 18% circa dei pazienti perché la maggior parte di questi trascorre a casa i primi 3-4 giorni di malattia; nella maggior parte dei pazienti si verifica una diminuzione ponderale valutata mediamente sui 2-4 kg.

Complicazioni possono insorgere nei casi di eccessiva disidratazione o di permanenza in circolo del germe.

Nei casi gravi si assiste all'estrema prostrazione e, talvolta, le eccessive perdite elettrolitiche e di fluidi [34, 42] possono determinare gravi turbe cardio-circolatorie e diminuzione della volemia con pericolo di shock e probabile « esitus » qualora il paziente non venga opportunamente trattato; in soggetti anziani sono stati segnalati casi di prognosi infausta [27, 29].

L'infezione intestinale può anche essere seguita da invasione del circolo sanguigno [27, 34] con aggravamento delle condizioni generali; in due bambini è stato osservato l'insorgere di meningite dopo la fase acuta [122].

Recentemente è stato riportato un caso di infezione sistemica e di meningite primaria da *C. jejuni* [123]; è stato descritto anche un caso di enterite complicato da massiva emorragia da ulcere multiple [108].

TERAPIA.

Per il trattamento di tale infezione è stata usata una ampia varietà di antibiotici anche in combinazione o in stretta sequenza.

Il successo è stato variabile poiché spesso non sono stati eseguiti antibiogrammi soddisfacenti dei ceppi isolati. Non si può quindi dedurre il trattamento di scelta dai casi riportati.

Dagli studi clinici in generale è risultato che gli antibiotici beta-lattamici sono inefficaci; dalla lette-

ratura emerge che molti casi non hanno risposto al trattamento con penicillina o cefalosporine ed anche i risultati ottenuti con l'ampicillina sono variabili da Autore ad Autore [66].

Butzler [18] ha avuto buoni risultati somministrando per via orale tetraciclina o neomicina: il decorso era favorevole e le coproculture diventavano negative dopo 10 giorni.

Nel 1977 Skirrow [30] ha dimostrato che il farmaco di elezione era la eritromicina, in particolare stearato, nel dosaggio di 2 g/die per via orale, grazie alla quale si è avuto un costante miglioramento entro 24-48 h di terapia senza ricadute. L'eritromicina stearato infatti è acidoresistente e superata la barriera gastrica permette di raggiungere livelli terapeutici sia a livello intestinale che ematici.

Tuttavia la recente scoperta di una certa percentuale di ceppi resistenti (8%) depone per una controindicazione al trattamento dell'infezione con tale antibiotico.

Al momento attuale pur non essendovi molte informazioni sulla guida al farmaco di scelta per la terapia sembra che gli antibiotici più attivi siano doxiciclina, clindamicina e gentamicina. Il furazolidone ha una elevata attività *in vitro* [66], ma l'uso clinico è limitato perché esercita solo un effetto di contatto nell'intestino [18].

È da osservare però che l'isolamento del germe dalle feci non è una indicazione per la terapia antibiotica: non vi è, infatti, nessuna prova di un deciso miglioramento del decorso clinico o batteriologico della malattia.

L'antibiotico-terapia, comunque, è utile per prevenire le possibili frequenti ricadute e necessaria solamente per i pazienti gravi, come per esempio nei casi in cui il germe arriva nel sangue producendo infezioni sistemiche gravi o nei casi complicati da emorragie [108].

Ricevuto il 4 marzo 1981.

Accettato il 21 settembre 1981.

BIBLIOGRAFIA

1. MAC FADYEAN, J. & STOCKMAN, S. 1913. Final Report of the Departmental Committee Appointed by The Board of Agriculture and Fisheries to Inquire into Epizootic Abortion.: III Abortion in Sheep - London: His Majesty's Stationery Office.
2. SMITH, T. & TAYLOR, M. S. 1919. Some morphological and biological characters of the Spirilla (*Vibrio fetus* N. sp.) associated with disease of the fetal membranes in cattle. *J. Exp. Med.* **30**: 299.
3. VINZENT, R., DUMAS, J. & PICARD, N. 1947. Septicémie grave au cours de la grossesse due à un vibriion. Avortement consécutif. *Bull. Acad. Nat. Med.* **131**: 90.
4. DARELL, J. H., FARELL, B. C. & MULLIGAN, R. A. 1967. Case of human vibriosis. *Br. Med. J.* **2**: 287-289.
5. JACKSON, J. F., HINTON, P. & ALLISON, F. 1967. Human vibriosis. *Br. Med. J.* **2**: 986.
6. KILO, C., HAGEMAN, P. O. & MARZI, J. 1965. Septis arthritis and bacteremia due to *Vibrio fetus*: report of an unusual case and review of the literature. *Am. J. Med.* **38**: 962.
7. SPINK, W. W. 1957. Human vibriosis caused by *Vibrio fetus*. *J.A.M.A.* **163**: 180.
8. WHITE, W. D. 1967. Human vibriosis; indigenous cases in England. *Br. Med. J.* **2**: 283-287.
9. HOOD, M. & TODD, J. 1960. *Vibrio fetus*: a case of human abortion. *Am. J. Obst. Gyn.* **80**: 506.
10. COLLINS, H. S., BLEVINS, A. & BENTER, E. 1964. Protracted Bacteriemia and meningitis due to *Vibrio fetus*. *Arch. Intern. Med.* **113**: 361.
11. EDEN, A. N. 1962. *Vibrio fetus* meningitis in a newborn infant. *J. Pediatr.* **61**: 33.
12. FLEURETTE, J., FLANDROIS, J. P. & DIDAY, M. 1971. Meningites et diarrées à *Vibrio fetus*. *Presse Med.* **79**: 480-482.
13. LOEB, H., BETTAG, J. L., JUNG, N. K. et al. 1966. *Vibrio fetus* endocarditis: report of two cases. *Am. Heart J.* **71**: 381.
14. KING, S., BRONSKY, D. 1961. *Vibrio fetus* isolated from a patient with localized septic arthritis. *J.A.M.A.* **175**: 1045.
15. KING, E. O. 1957. Human infections with *Vibrio fetus* and a closely related vibrio. *J. Infect. Dis.* **101**: 119-128.

16. VERON, M. & CHATELAIN, R. 1973. Taxonomic study of the genus *Campylobacter* Sebald et Veron and designation of the Neotype Strain for the Type Species, *Campylobacter fetus* (Smith and Taylor) Sebald and Veron. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **23**: 122-134.
17. SMIBERT, R. M. 1974. *Campylobacter*. In: *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. R. L. Buchnam, N. E. Gibbons (Eds.). 8th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 207-210.
18. BUTZLER, J. P., DEKEISER, P., DETRAIN, M. & DEHAEN, F. 1973. Related vibrio in stools. *J. Pediatr.* **82**: 493-495.
19. BOOKENHEUSER, V. 1970. *Vibrio fetus* infections in man: I. Ten new cases and some epidemiologic observations. *Am. J. Epidemiol.* **91**: 400.
20. EVANS, R. G. & DADSWELL, J. V. 1967. Human vibriosis. *Br. Med. J.* **3**: 240.
21. MANDEL, A. D. & ELLISON, R. C. 1963. Acute dysentery syndrome caused by *Vibrio fetus*. *J.A.M.A.* **185**: 536-538.
22. MIDDELKAMP, J. N. & WOLF, H. A. 1961. Infection due to a "related vibrio". *J. Pediatr.* **59**: 318.
23. WHEELER, W. E. & BORCHERS, J. 1961. Vibrionic enteritis in infants. *Am. J. Dis. Child.* **101**: 60.
24. BRADSHAW, M. J., BROWN, R., SWALLOW, J. H. & RYCROFT, J. A. 1980. *Campylobacter* enteritis in Chelmsford. *Postgrad. Med. J.* **56**: 80.
25. BRUCE, D., ZOCHOWSKI, W. & FERGUSON, I. R. 1977. *Campylobacter* enteritis. *Br. Med. J.* **2**: 1219.
26. BRUNTON, T. W. & HEGGIE, D. 1977. *Campylobacter*-associated diarrhoea in Edinburg. *Br. Med. J.* **2**: 955-956.
27. C.D.S.C. 1978. Communicable Diseases Surveillance Center (United Kingdom): *Campylobacter* infections in Britain 1977. *Br. Med. J.* **1**: 1357.
28. DALE, B. 1977. *Campylobacter* enteritis. *Br. Med. J.* **2**: 318.
29. PEARSON, A. D., SUCKLING, W. G. *et al.* 1977. *Campylobacter*-associated diarrhoea in Southampton. *Br. Med. J.* **2**: 955, 956.
30. SKIRROW, M. B. 1977. *Campylobacter* enteritis: a "new" disease. *Br. Med. J.* **2**: 9.
31. TANNER, E. I. & BULLIN, C. H. 1977. *Campylobacter* enteritis. *Br. Med. J.* **2**: 579.
32. LINDQUIST, B., KJELLANDER, J. & KOSUNEN, T. 1978. *Campylobacter* enteritis in Sweden. *Br. Med. J.* **1**: 303.
33. SVEDHEM, A. & KAIJSER, B. 1980. *Camp. fetus* subspecies *jejuni*: a common cause of diarrhoea in Sweden. *J. Inf. Dis.* **142**: 353-359.
34. LAUWERS, S., DE BOEK, J. & BUTZLER, J. P. 1978. *Campylobacter* enteritis in Brussel. *Lancet.* **1**: 604, 605.
35. LOPEZ-BREA, M. & MOLINA-JEMENEZ, D. 1978. Diarreas producidas por el genero «*Campylobacter*». *Rev. San. Hfg. Publ.* **52**: 1479-1481.
36. LOPEZ-BREA, M., MOLINA-JEMENEZ, D. & BAQUERO, M. 1979. *Campylobacter* enteritis in Spain. *Transact. R.S. Trop. Med. Hyg.* **73**: 474.
37. KALNINS, I. & JACKSON, A. W. 1977. Isolation of *Campylobacter fetus* ss *jejuni* in Canada. *Can. Dis. Weekly Rep.* **50**: 198.
38. PAI, C. H., SORGER, S. & *al.* 1979. *Campylobacter* gastroenteritis in children. *J. Pediatr.* **94**: 589-591.
39. BLASER, M. J., BERKOWITZ, I. D., LA FORCE, F. M. & *al.* 1979. *Campylobacter* enteritis: clinical and epidemiological features. *Ann. Int. Med.* **91**: 179.
40. BLASER, M. J., LA FORCE, F. M., WILSON, N. A. & WANG, W.-L. I. 1980. Reservoirs for human *Campylobacteriosis*. *J. Infect. Dis.* **145**: 665.
41. DE MOL, P. & BOSMAN, E. 1978. *Campylobacter* enteritis in Central Africa. *Lancet.* **1**: 604.
42. BOOKENHEUSER, V. D., RICHARDSON, N. J., BRYNER, J. H. *et al.* 1979. Detection of enteric *campylobacteriosis* in children. *J. Clin. Microbiol.* **9**: 227.
43. KOORNOF, H. J., RICHARDSON, N. J. *et al.* 1964. A study of summer diarrhoea in white children in Johannesburg. *S. Afr. Med. J.* **38**: 821.
44. MAUFF, A. C. & CHAPMAN, S. R. 1981. *Campylobacter* enteritis in Johannesburg. *S. Afr. Med. J.* **59**: 217, 218.
45. SCHWEITZ, I. A. & ROUX, E. 1978. *Campylobacter* infections. *S. Afr. Med. J.* **54**: 385-388.
46. STEELE, T. W. & MAC DERMOTT, S. 1978. *Campylobacter* enteritis in South Australia. *Med. J. Aust.* **2**: 404.
47. RINGERTZ, S., ROKHILL, R. C., RINGERTZ, O. & SUTOMO, A. 1980. *Camp. fetus* subsp *jejuni* as a cause of gastroenteritis in Jakarta. *J. Clin. Microbiol.* **12**: 538-540.
48. ITOH, T., SAITO, K., MARUYAMA, T. *et al.* 1980. An outbreak of acute enteritis due to *C. fetus* subspecies *jejuni* at a nursery school in Tokyo. *Microbiol. Immunol.* **24**: 371-379.
49. YANAGISAWA, S. 1980. Large outbreak of *Campylobacter* enteritis among schoolchildren. *Lancet.* **2**: 153.
50. SEBALD, M. & VERON, M. 1963. Teneur en bases de l'ADN et classification des vibriens. *Ann. Inst. Pasteur.* **105**: 897-909.

51. KING, E. O. 1962. The laboratory recognition of *Vibrio fetus* and a closely related vibrio isolated from cases of human vibriosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **98**: 700-711.
52. PEAD, P. J. 1979. Electron microscopy of *Campylobacter jejuni*. *J. Med. Microbiol.* **12**: 383-385.
53. SKIRROW, M. B. & BENJAMIN, J. 1980. Differentiation of enteropathogenic *Campylobacter*. *J. Clin. Pathol.* **33**: 1122.
54. SKIRROW, M. B. & BENJAMIN, J. 1980. "1001" *Campylobacter*s: cultural characteristics of intestinal campylobacters from man and animals. *J. Hyg. Camb.* **85**: 427.
55. RAZI, M. H., PARK, R. W. & SKIRROW, M. B. 1981. Two new tests for differentiating between strains of *Campylobacter*. *J. Appl. Bacteriol.* **50**: 55-57.
56. HARVEY, S. M. 1980. Hippurate hydrolysis by *Campylobacter fetus*. *J. Clin. Microbiol.* **11**: 435-437.
57. BERG, R. L., JUTILA, J. W. & FIREHAMMER, B. D. 1971. A revised classification of *Vibrio fetus*. *Am. J. Vet. Res.* **32**: 11-22.
58. JONES, D. M., ABBOTT, J. D. *et al.* 1981. *Campylobacter* serotyping and epidemiology. *Lancet.* **1**: 386.
59. MAC COY, E. C., DOYLE, D. *et al.* 1975. Superficial antigens of *Campylobacter (Vibrio) fetus*: characterization of an antiphagocytic component. *Infect. Immun.* **11**: 517-525.
60. WINTER, A. J., MAC COY, E. C. *et al.* 1978. Microcapsule of *Campylobacter fetus*: chemical and physical characterization. *Infect. Immun.* **22**: 963-971.
61. KOSUNEN, T. U., DANIELSSON, D. & KJELLANDER, J. 1980. Serology of *Campylobacter fetus* *ss jejuni* ("related" campylobacters). *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B.* **88**: 207-218.
62. LAUWERS, S., VLAES, L. & BUTZLER, J. P. 1981. *Campylobacter* serotyping and epidemiology. *Lancet.* **1**: 158.
63. PENNER, J. L. & HENNESSY, J. N. 1980. Passive hemagglutination technique for serotyping *Campylobacter fetus* *subsp jejuni* on the basis of soluble heat-stable antigens. *J. Clin. Microbiol.* **12**: 732-737.
64. VANHOFF, R., VANDERLINDEN, M. P. *et al.* 1978. Susceptibility of *Campylobacter fetus* *subsp. jejuni* to twenty-nine antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **14**: 553-556.
65. WALDER, M. 1979. Susceptibility of *Campylobacter fetus* *subsp. jejuni* to twenty antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **16**: 37-39.
66. VANHOFF, R., GORDIS, B. *et al.* 1980. Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* *subsp. jejuni*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **18**: 118-121.
67. TAYLOR, P. R., WEINSTEIN, W. M. & BRYNER, J. H. 1979. *Campylobacter fetus* infections in human subjects: association with raw milk. *Am. J. Med.* **66**: 779-783.
68. WRIGHT, E. P. 1980. β -lactamase production by *Campylobacter jejuni*. *J. Clin. Pathol.* **33**: 904.
69. TAYLOR, D. E. 1980. Transmissible tetracycline resistance in *Campylobacter jejuni*. *Lancet.* **11**: 797.
70. FIREHAMMER, B. D. 1965. The isolation of vibrio from ovine feces. *Cornell Vet.* **55**: 482-494.
71. PECKMAN, M. C. 1973. Avian vibrio infections. In: *Diseases of Poultry*. M. S. Hofstad (Ed.). 6th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, N. 332.
72. TRUSCOTT, R. B. & STOCKDALE, P. H. G. 1966. Correlation of the identity of bile and cecal *Vibrios* from the same fished cases of avian vibriotic Hepatitis. *Avian Dis.* **10**: 67.
73. AL-MASHAT, R. R. & TAYLOR, D. J. 1980. *Campylobacter* *ssp* in enteric lesions in cattle. *Vet. Rec.* **107**: 31-34.
74. JONES, F. S., ORCUTT, M. & LITTLE, R. B. 1931. *Vibrios (V. jejuni* N. sp) associated with intestinal disorders of cows and calves. *J. Exp. Med.* **53**: 853-863.
75. RUSSEL, R. R. 1955. A vibrio associated with scouring and mortality in hoggets in New Zealand. *N.Z. Vet. J.* **3**: 60.
76. DEAS, D. W. 1960. Observation on swine dysentery and associated vibrios. *Vet. Res.* **72**: 65.
77. DOYLE, L. P. 1948. Etiology of swine dysentery. *Am. J. Vet. Res.* **9**: 50.
78. BLASER, M. J., CRAVENS, J., POWERS, B. W. & WANG, W. L. 1978. *Campylobacter* enteritis associated with canine infection. *Lancet.* **2**: 979-981.
79. BRINER, J. H., O'BERRY, P. A., ESTES, P. C. & FOLBY, J. W. 1972. Studies of vibrios from gallbladder of market sheep and cattle. *Am. J. Vet. Res.* **33**: 1439-1444.
80. NEILL, S. D., ELLIS, W. A. & O'BRYEN, M. J. 1978. The biochemical characteristics of *Campylobacter*-like organisms from cattle and pigs. *Res. Vet. Sci.* **25**: 368-372.
81. BRUCE, D., ZOCHOWSKI, W. & FLEMING, G. A. 1980. *Campylobacter* infections in cats and dogs. *Vet. Rec.* **107**: 200, 201.
82. SMIBERT, R. M. 1965. *Vibrio fetus* *var. intestinalis* from fecal and intestinal contents of clinically normal sheeps. Isolation of microaerophilic vibrios. *Am. J. Vet. Res.* **26**: 315.
83. SMIBERT, R. M. 1969. *Vibrio fetus* *var. intestinalis* isolated from the intestinal contents of birds. *Am. J. Vet. Res.* **30**: 1437-1442.
84. FERNIE, D. S. & PARK, R. W. 1977. The isolation and nature of *Campylobacter* (microaerophilic vibrios) from laboratory and wild rodents. *J. Med. Microbiol.* **10**: 325-329.
85. ABBOTT, J. D., DALE, B. *et al.* 1980. Serotyping of *Campylobacter jejuni/coli*. *J. Clin. Pathol.* **33**: 762-766.
86. RIBEIRO, C. D. 1978. *Campylobacter* enteritis. *Lancet.* **2**: 270.

87. GRANT, I. II., RICHARDSON, N. J. & BOKKENHEUSER, V. D. 1980. Broiler chickens as potential source of *Campylobacter* infections in humans. *J. Clin. Microbiol.* **11**: 508-510.
88. SIMMONS, N. A. & GIBBS, F. G. 1979. *Campylobacter* spp in oven-ready poultry. *J. Infect.* **1**: 159-162.
89. SMITH, M. V. & MULDON, P. J. 1974. *Campylobacter fetus* ss *jejuni* (*Vibrio fetus*) from commercially processed poultry. *Appl. Microbiol.* **27**: 995, 996.
90. FLEMING, M. P. 1980. Incidence of *Campylobacter* infection in dogs. *Vet. Rec.* **107**: 202.
91. BLASER, M. J., WALDAM, R. J. *et al.* 1981. Outbreaks of *Campylobacter* enteritis in two extended families: evidence for person-to-person transmission. *J. Pediatr.* **98**: 254-257.
92. SKIRROW, M. B. & TURNBULL, G. L. 1980. *Campylobacter jejuni* enteritis transmitted from cat to man. *Lancet.* **1**: 1188.
93. SVEDHEM, A. & NORCRANS, G. 1980. *Campylobacter jejuni* enteritis transmitted from cat to man. *Lancet.* **1**: 713, 714.
94. GRUFFYDD-JONES, T. J., MARSTON, M. & WHITE, E. 1980. *Campylobacter jejuni* enteritis from cats. *Lancet.* **2**: 366.
95. HAYEK, L. J. 1977. *Campylobacter* enteritis. *Br. Med. J.* **2**: 1219.
96. LEVY, A. J. 1945. A gastroenteritis outbreak probably due to a bovine strain of *Vibrio*. *Yale J. Biol. Med.* **18**: 243.
97. BLASER, M. J., CRAVENS, J., POWERS, B. W., LA FORCE, F. M. & WANG, W.-L. L. 1979. *Campylobacter* enteritis associated with unpasteurized milk. *Am. J. Med.* **67**: 715-718.
98. C.D.S.C. 1978. Communicable diseases Surveillance Center (United Kingdom): An outbreak of *Campylobacter* infection presumed milkborne. *Communicable Dis. Rep.* **78**: 47.
99. PORTER, I. A. & REID, T. M. 1980. A milk-borne outbreak of *Campylobacter* infection. *J. Hyg. Camb.* **84**: 415-419.
100. ROBINSON, D. A., EDGAR, W. J. *et al.* 1979. *Campylobacter* enteritis associated with consumption of unpasteurized milk. *Br. Med. J.* **1**: 1171-1173.
101. TIEHAN, W. & VOGT, R. L. 1978. Waterborne *Campylobacter* gastroenteritis. Vermont. *Morb. Mort. Weekly Rep.* **27**: 207.
102. LUECHTFELD, N. A., BLASER, M. J. *et al.* 1980. Isolation of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* from migratory waterfowl. *J. Clin. Microbiol.* **12**: 406-408.
103. CADRANELL, S., RODESCH, P., BUTZLER, J. P. *et al.* 1973. Enteritis due to "related vibrios". *Am. J. Dis. Child.* **126**: 152.
104. MAWER, S. L. & SMITH, B. A. 1979. *Campylobacter* infection of a premature baby. *Lancet.* **1**: 1014.
105. BLASER, M. J., MOSS, C. W. & WEAVER, R. E. 1980. Cellular fatty acid composition of *Campylobacter fetus*. *J. Clin. Microbiol.* **11**: 448-451.
106. GUERRANT, R. L., LAHITA, R. G., WINN, W. C. JR. & ROBERTS, R. B. 1978. *Campylobacteriosis* in man: pathogenic mechanism and review of 91 blood-stream infections. *Am. J. Med.* **65**: 584-592.
107. LAMBERT, M. E., SCHOFIELD, P. F., IRONSIDE, A. G. & MANDAL, B. Y. 1979. *Campylobacter colitis*. *Br. Med. J.* **1**: 857, 858.
108. MICHALAK, D. M., PERRAULT, J. *et al.* 1980. *Campylobacter fetus* spp *jejuni*: a cause of massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* **79**: 742-745.
109. COLGAN, T., LAMBERT, J. R. *et al.* 1980. *Campylobacter jejuni* enterocolitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **104**: 571-574.
110. BLASER, M. J., PEARSON, R. B. & WANG, W.-L. L. 1980. Acute colitis caused by *Campylobacter fetus* ss. *jejuni*. *Gastroenterol.* **78**: 448-453.
111. NEWMAN, A. & LAMBERT, J. R. 1980. *Campylobacter jejuni* causing flareup in inflammatory bowel disease. *Lancet.* **2**: 919-985.
112. HAVALD, S., CHAPPLE, M. J. *et al.* 1980. Convulsion associated with *Campylobacter* enteritis. *Br. Med. J.* **280**: 984.
113. MAKI, M., MAKI, R. & VESIKARI, T. 1979. Faecal leucocytes in *Campylobacter*-associated diarrhoea in infants. *Acta Paediatr. Scand.* **68**: 271, 272.
114. DEKEYSER, P., GODSUIN-DETRAIN, M. & BUTZLER, J. P. 1972. Acute enteritis due to a related vibrio: first positive stool cultures. *J. Inf. Dis.* **125**: 390.
115. WANG, W. L., LUECHTFELD, N. W. *et al.* 1980. Enriched Brucella medium for storage and transport of cultures of *Campylobacter fetus* subsp *jejuni*. *J. Clin. Microbiol.* **12**: 479, 480.
116. SIMMONS, N. A. 1977. Isolation of *Campylobacter*. *Br. Med. J.* **2**: 707.
117. SKIRROW, M. B. & BENJAMIN, J. 1980. A human strain of *Campylobacter fetus* subsp *intestinalis* grown at 42 °C. *J. Clin. Pathol.* **33**: 603, 604.
118. SMIBERT, R. M. & VON GRAFUENITZ, A. 1980. A human strain of *Campylobacter fetus* subsp *intestinalis* grown at 42 °C. *J. Clin. Pathol.* **33**: 509.
119. JONES, D. M. & ELRIDGE, J. 1980. Serological response to *Campylobacter jejuni/coli* infection. *J. Clin. Pathol.* **33**: 767-769.
120. WATSON, K. C., KERR, E. J. & MC FADZEAN, S. M. 1979. Serology of human *Campylobacter* infections. *J. Infect. Dis.* **1**: 151-158.
121. JONES, D. M. & ROBINSON, D. A. 1981. Occupational exposure to *Campylobacter jejuni* infection. *Lancet.* **1**: 440.
122. THORPHY, D. E. & BOND, W. W. 1979. *Campylobacter fetus* infections in children. *Pediatrics.* **64**: 898-903.
123. NORBY R., MAC CLOSKEY, R. V. *et al.* 1980. Meningitis caused by *Campylobacter fetus* ssp *jejuni*. *Br. Med. J.* **280**: 1164.

L'insegnamento della « fisica sanitaria » al livello post-lauream: corsi/scuole di perfezionamento/specializzazione o dottorato di ricerca? Una base di discussione(*)

A. DEL GUERRA

Dipartimento di Fisica, Pisa e INFN, Sezione di Pisa, San Piero a Grado

Riassunto. - Sulla base dell'esperienza acquisita nel campo dell'insegnamento della Fisica Sanitaria al livello post-lauream presso l'Istituto di Fisica di Pisa nel settennio 1974-1981, viene esaminata la situazione attuale in Italia, con particolare riferimento alle iniziative esistenti presso le Università di Pisa, Bologna, Milano e Roma. Dal quadro che ne emerge e dalle condizioni al contorno (riforma universitaria, riforma sanitaria e legislazione vigente), si trae il convincimento che le iniziative in atto debbano essere per quanto possibile consolidate nella direzione di istituire Scuole di Specializzazione, di durata per lo meno biennale.

Nuove iniziative devono essere promosse con estrema cautela, tenendo particolarmente conto delle prospettive reali offerte in sede locale e nazionale dal mercato del lavoro: in ambito universitario, ospedaliero, industriale, degli Enti di Ricerca e libero-professionale.

Summary (Teaching post Graduate Health Physics: Courses/Finishing Schools/Specialization or PhD? Foundation for Discussion). - On the basis of the experience gained from 1974 to 1980 by running a postgraduate course in Health and Medical Physics at the Institute of Physics of Pisa University, the teaching of such disciplines in Italy is thoroughly examined. Particular care is devoted to the existing post-graduate courses at the Universities of Pisa, Milano, Bologna and Roma. From what is learned and from the present boundary conditions (Reform of the University Act, Reform of the National Health Service Act and standing legislation), there comes evident that the existing courses must get stronger as at least two years post-graduate courses. Job possibilities in Health/Medical Physics now exist and positions are opening in the University, in the Hospitals, in the Industry (both Nuclear and non), in the Research Institutes and in the self-employment; but they must not be overlooked. New post-graduate courses in Health/Medical Physics must be looked at with an extreme caution, and before they are initiated, a careful analysis of the labour demand/supply balance in this field has to be done, both locally and nationally.

1. - INTRODUZIONE.

Essendo stato Direttore di un Corso di insegnamento di Fisica Sanitaria per laureati a partire dalla sua isti-

tuzione (a.a. 1974-75), ritengo utile presentare non solo le mie impressioni e convinzioni, ma anche fornire tutte le informazioni disponibili. Dopo sei difficili anni di responsabilità scientifica ed organizzativa del Corso di Cultura in Fisica Sanitaria, mi sembra infatti che vi siano sufficienti elementi per trarre una qualche conclusione su questa iniziativa, anche alla luce della prevista attivazione a partire dall'a.a. 1981-82 della Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria.

Nel capitolo 2 di questo articolo vengono discusse le attuali prospettive di inserimento nel mondo del lavoro di « Specialisti » in Fisica Sanitaria.

Nel capitolo 3 vengono presentate le iniziative esistenti presso le Università di Pisa, Bologna, Milano e Roma. Nel capitolo 4 viene esaminata in dettaglio l'esperienza dell'Istituto di Fisica di Pisa, seguendone l'evoluzione dal Corso di Cultura alla Scuola di Specializzazione.

Infine nell'ultimo capitolo vengono presentate alcune considerazioni conclusive sull'insegnamento della Fisica Sanitaria al livello post-lauream nelle Università Italiane.

2. - LA NECESSITÀ DI CORSI DI FORMAZIONE SCIENTIFICO-PROFESSIONALE NEL CAMPO DELLA « FISICA SANITARIA » IN ITALIA.

2.1 - Health Physics o Medical Physics?

Si è a lungo discusso fra gli « addetti ai lavori » sull'esatto significato della dizione *Fisica Sanitaria* [1] in contrapposizione e/o in complementarità alla dizione *Fisica Medica*. Entrambe sono traduzioni dei termini inglesi *Health Physics* e *Medical Physics*, che neppure nei paesi anglo-sassoni hanno significati completamente disgiunti, seppure molto meglio definiti, in connessione con la realtà scientifica ed operativa ivi esistente.

Una distinzione di fondo tra i due termini inglesi è quella di considerare la *Health Physics* come una disciplina rivolta agli aspetti di protezione dell'uomo e dell'ambiente dalle radiazioni ionizzanti (e non ioniz-

(*) Lavoro svolto con parziale contributo del Comitato Nazionale dell'Energia Nucleare e della Regione Toscana.

zanti, recentemente), quindi intesa in relazione al rapporto uomo-ambiente, mentre *Medical Physics* è intesa come più strettamente connessa agli aspetti medico-clinici ed è quindi in relazione al rapporto paziente-medico.

Per quanto riguarda in particolare il termine *Medical Physics* mi sembra utile riportare la definizione datane dal prof. W. V. Mayneord alla prima Conferenza Internazionale di *Medical Physics* nel 1965:

« *Medical Physics* è una scienza applicata ed ha principalmente tre scopi:

a) applicare concetti e metodologie della fisica ad una migliore conoscenza del corpo umano;

b) introdurre idee nuove e più precise tecniche nell'indagine medica e nel trattamento del singolo paziente;

c) assicurare la disponibilità di tutte le risorse della fisica alla professione medica di ogni giorno».

Al livello internazionale le due discipline sono rappresentate fondamentalmente da organizzazioni distinte: *Health Physics* dall'IRPA (*International Radiological Protection Association*), e *Medical Physics* dalla IOMP (*International Organization for Medical Physics*) e negli USA anche dalla AAPM (*American Association of Physicist in Medicine*).

Anche in Italia vi sono due associazioni distinte: l'AIIRP (*Associazione Italiana di Radio-Protezione*), che aveva originariamente la denominazione di AIFSPR (*Associazione Italiana di Fisica Sanitaria e Protezione contro le Radiazioni ionizzanti*) e la AIFB (*Associazione Italiana di Fisica Biomedica*) recentemente costituitasi.

Non bisogna inoltre dimenticare l'interesse che la SIF (*Società Italiana di Fisica*) ha recentemente dimostrato per questa disciplina, dedicando, a partire dal Congresso di Siena (1978), la sezione VIII del Congresso Nazionale a comunicazioni e relazioni di fisica sanitaria, di fisica medica e di biofisica.

Al di là comunque della esistenza o meno di associazioni scientifiche più o meno coinvolte nel campo della Fisica sanitaria e/o della Fisica medica, la situazione da un punto di vista semantico in Italia è estremamente più complessa, anche perché prima sono stati introdotti i termini e poi si sono sviluppate (e sono ancora in fase embrionale) le relative discipline.

Nei prossimi paragrafi cercherò di illustrare la situazione italiana e di trarne qualche suggerimento interpretativo.

2.2. - La figura dell'esperto qualificato, come definito dal D.P.R. 13 febbraio 1964, n. 185.

Il D.P.R. 13 febbraio 1964, n. 185 [2] (« Sicurezza degli impianti e protezione dei lavoratori e delle popolazioni contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti derivanti dall'impiego pacifico dell'energia nucleare »), introduce la figura dell'esperto qualificato (di primo, secondo e terzo grado) per la sorveglianza fisica della protezione.

In particolare l'art. 72 di tale decreto fissa tra l'altro i seguenti compiti per l'esperto qualificato:

- effettuare la delimitazione delle zone controllate e l'applicazione dei relativi contrassegni;

- effettuare l'esame ed il controllo dei dispositivi di protezione;

- effettuare le valutazioni di esposizione, di contaminazione e della dose individuale.

All'esperto qualificato sono quindi affidati compiti di radioprotezionista (a vari livelli a seconda del grado dell'esperto), così come possono essere compresi dalla dizione *Health Physics*, ma solo relativamente al controllo della radioprotezione, e non alla ricerca ed allo sviluppo della ricerca in radioprotezione.

Pertanto la figura dell'esperto qualificato si presenta molto simile a quella di « impiegato della radioprotezione », coinvolto sempre di più in pratiche burocratiche, che deve operare e far operare nel rispetto della normativa, piuttosto che nell'ambito di una disciplina scientifica e nel rispetto dell'etica del Radioprotezionista [3, 4].

Ciò nonostante, la creazione della figura dell'esperto qualificato e la necessaria professionalità e preparazione scientifica che dovevano essere richieste, potevano rappresentare, al di là della stretta definizione datane dalla legge, un utile momento di coagulo per far sviluppare in forma scientificamente corretta la disciplina della radioprotezione, soprattutto per quanto concerne gli esperti qualificati di grado più elevato (3° grado), per cui è richiesta una laurea in fisica, ingegneria, chimica o chimica industriale. Purtroppo l'applicazione del D.P.R. n. 185 è avvenuta, per quanto riguarda la formazione degli elenchi degli esperti, con circa 15 anni di ritardo; pertanto l'applicazione « distorta » di norme transitorie ed il mancato recepimento da parte delle Università del significato professionale di tale figura hanno fatto sì che risultino iscritti negli elenchi alla fine del 1980 circa 1.000 esperti qualificati (a), di cui ben pochi possiedono la necessaria professionalità e preparazione scientifica.

Una stima effettuata nel 1975 [5] su 30 nazioni del mondo occidentale afferma che su due milioni di lavoratori professionalmente esposti ci sono circa 12.000 *Health Physicists* (con compiti cioè di radioprotezione operativa e di ricerca in radioprotezione), con un rapporto esperti/lavoratori 1/170. Accettando le estrapolazioni del 1975 sullo sviluppo dell'energia nucleare e considerando l'incremento dell'utilizzo delle radiazioni in campo medico, industriale e scientifico, anche sulla base di norme legislative più rigorose, è stato stimato che per l'anno 2000 sarà necessaria nel mondo occidentale la presenza di circa 30.000 fisici sanitari.

Alla luce della realtà italiana si può stimare per l'anno 2000 una necessità di 1.000-1.500 radioprotezionisti. Alla fine del 1980 i circa 1.000 esperti iscritti negli elenchi saturano già le necessità numeriche italiane fino all'anno 2000 con un rapporto esperti/lavoratori largamente maggiore di 1/100, e quindi molto maggiore della media mondiale del 1975 (1/170).

2.3. - I Servizi di Fisica Sanitaria negli ospedali, come definiti dal D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128.

L'art. 34 del D.P.R. 27 marzo 1969 (« Ordinamento interno dei servizi ospedalieri ») così definisce i Servizi di Fisica Sanitaria:

(a) Alla fine del 1980 erano iscritti negli elenchi:

83 esperti qualificati di 1° grado, 729 di 2° grado e 167 di 3° grado.

« Negli ospedali generali o specializzati nei quali il piano regionale ospedaliero ritenga necessario istituire un servizio di fisica sanitaria per la risoluzione di problemi di fisica nelle applicazioni dell'elettronica e nell'impiego di isotopi radioattivi e di sorgenti di radiazioni per la terapia, la diagnostica e la ricerca e nella sorveglianza fisica per la protezione contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti, questo può essere organizzato come servizio autonomo o come servizio aggregato al servizio di radiologia. A tale servizio sono addetti coadiutori ed assistenti fisici e, nel caso di servizio autonomo, questo è retto da un direttore fisico coadiuvato, secondo le esigenze del servizio, anche da personale tecnico ».

Secondo tale definizione (b) i compiti del *fisico sanitario* comprendono sia quelli del *radioprotezionista* (*Health Physicist*) che quelli del *fisico-medico* (*Medical Physicist*).

In Tab. 1 [7] è presentato un sommario dei compiti di un Servizio di Fisica Sanitaria.

Tabella 1. - *Sommario dei compiti di un Servizio di Fisica Sanitaria.*

Electronica e calcolatori	<ul style="list-style-type: none"> a) realizzazione di prototipi b) impiego dei calcolatori a scopo sanitario c) sorveglianza tecnica delle apparecchiature
Isotopi radioattivi e sorgenti radiogene	<ul style="list-style-type: none"> a) radiologia diagnostica b) radioterapia c) medicina nucleare
Radioprotezione	<ul style="list-style-type: none"> a) controllo dei locali e dell'inquinamento b) controllo individuale del personale esposto c) controllo efficienza delle apparecchiature d) controllo sorgenti radioattive: <ul style="list-style-type: none"> i) sorgenti sigillate per terapia ii) movimento sorgenti non sigillate per diagnostica e terapia

Sulla base di tale legge diverse regioni italiane hanno pertanto previsto la nuova istituzione o il consolidamento di servizi di Fisica Sanitaria negli ospedali. Si veda ad esempio quanto stabilito nel « Piano ospedaliero transitorio della Regione Toscana » [8] e della relativa Legge Regionale 29 dicembre 1975, n. 79: « Obiettivi e norme di attuazione del piano ospedaliero transitorio della Regione Toscana » (c).

Per un tale servizio si può ragionevolmente pensare ad una composizione di: 1 Direttore fisico, 2 o più coadiutori fisici, 4 o più assistenti fisici, così come definiti dal D.P.R. 27 marzo 1969, n. 128. Una stima media di 8 servizi di questo tipo per regione porta a valutare in circa 1.000 fisici sanitari il quadro organico a regime per l'intero Paese. Al momento attuale il numero di fisici sanitari negli ospedali è tra 300 e 500.

In seguito inoltre all'approvazione della legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale (legge 23 dicembre 1978, n. 833) viene demandato alle regioni tra l'altro (art. 7, voce d): « il controllo dell'idoneità dei locali ed attrezzature per il commercio ed il deposito delle sostanze radioattive naturali ed artificiali e di apparecchi generatori di radiazioni ionizzanti, il controllo della radioattività ambientale ».

È chiara quindi la necessità di formazione professionale di fisici sanitari che operino nelle strutture regionali, sia centrali che decentrate. Di tale necessità le Regioni si sono fatte partecipi, con un documento approvato dagli Assessori alla Sanità delle Regioni. In tale documento si sottolinea soprattutto la *componente radioprotezionistica* dei Servizi di Fisica Sanitaria, a cui così ci si riferisce [9]:

« Nell'ambito più generale delle funzioni previste dai piani ospedalieri, il Servizio di Fisica Sanitaria è tenuto a garantire l'esercizio della protezione fisica dei lavoratori e dei pazienti esposti ai rischi delle radiazioni ionizzanti in ambiente sanitario.

Il Servizio ha interrelazioni obbligatorie con i Servizi di Medicina Nucleare, Radioterapia, Radiologia, Laboratorio analisi (se quest'ultimo usa sostanze radioattive per esami radiometrici) delle istituzioni sanitarie pubbliche del proprio bacino di utenza.

Per la risoluzione di problemi di particolare interesse territoriale e ove si ravvisasse la necessità di una utilizzazione di strumentazione sofisticata, tali Servizi possono prestare supporto tecnico all'attività dei Servizi di igiene ambientale e medicina del lavoro e dei Presidi multizonali di prevenzione ».

2.4. - Radioprotezione e Fisica Medica nei corsi di laurea delle Università italiane.

Per quanto concerne la didattica di tali discipline a livello di corsi di laurea, non esistono corsi denominati: *Radioprotezione*. Corsi di *Fisica Sanitaria* risultano invece a statuto nelle Facoltà di Medicina (Università di Pavia) e nella Facoltà di Scienze M.F.N. (Università di Ferrara, Milano, Parma, Lecce e Pisa). Non tutti i corsi risultano attivati; quello di Ferrara è coperto da cattedra. Il corso di Fisica del I anno nella Facoltà di Medicina ha recentemente mutato nome in *Fisica Medica*, ma tale corso è rivolto a studenti in medicina e non alla formazione di fisici in campo medico.

2.5. - Il mercato del lavoro per Fisici Sanitari in Italia.

Per quanto esposto nei precedenti paragrafi, anche alla luce della terminologia presente nella legislazione italiana vigente, nel seguito utilizzerò il termine *Fisica Sanitaria* come omni-comprendivo dei seguenti aspetti:

a) *Fisica Sanitaria*, come esplicitamente intesa dall'art. 34 del D.P.R. 13 febbraio 1969;

(b) I compiti del Fisico Sanitario così definiti sono coperti in larga misura da una sottosezione della fisica medica, definita *Medical Radiation Physics* [6]. In Italia era stato anche adottato inizialmente il termine *Fisico d'ospedale* (*Hospital Physicist*), ed ad ancora oggi viene talvolta usato il termine *Fisica Sanitaria ospedaliera*.

(c) In particolare la Tab. B di tale Legge Regionale prevede l'istituzione di Servizi di Fisica Sanitaria per gli Enti Ospedalieri di Massa, Lucca, Pisa, Livorno, Firenze Nord-Ovest, Firenze Sud-Ovest, Siena e Grosseto.

b) *Radioprotezione*, per la preparazione dei quadri di radioprotezionisti come anche richiesto dalle ultime normative CEE [10];

c) *Fisica Medica*, come attività di ricerca in questo campo.

Per quanto concerne il mercato del lavoro per fisici sanitari così definiti si deve sottolineare che:

A) I servizi di fisica sanitaria negli ospedali e nei presidi multizonali sono richiesti e sollecitati da più parti. Al momento attuale però ben pochi sono operanti in Italia con la necessaria preparazione e professionalità. Oggi più che mai è quindi necessario provvedere alla formazione di personale altamente qualificato, affinché l'elevata tecnologia dei nuovi strumenti diagnostici e terapeutici e gli elevati investimenti finanziari non vengano dissipati. Tutto ciò va fatto con cautela, tenuto conto della contemporanea necessità di sensibilizzare in tal senso l'ambiente medico.

B) I quadri dei radioprotezionisti sono da considerarsi « nominalmente » quasi saturi, con l'uscita degli elenchi degli esperti qualificati. Ciò non implica che non si debbano formare nuovi radioprotezionisti « scientificamente e professionalmente preparati », soprattutto in previsione delle necessità da parte delle Regioni e degli Enti locali di esperti « a tempo pieno » in questo campo.

C) La ricerca in fisica medica si deve correttamente sviluppare all'interno delle Università, con la collaborazione di entrambe le Facoltà di Scienze e di Medicina nel pieno rispetto degli interessi di ricerca individuali e delle tradizioni di ricerca pura ed applicata localmente esistenti.

Nelle Università italiane sta oggi nascendo un'attività di ricerca in questi campi. Le iniziative, sorte presso le Facoltà di Scienze e di Medicina, hanno spesso un carattere marginale o sono focalizzate su settori di specifico interesse locale.

Negli enti di ricerca si hanno difficoltà per l'inserimento, in questi settori di ricerca, di giovani laureati, nonostante recentemente ci sia stata una *riqualificazione finanziaria* ed un risveglio di interesse scientifico per ricerche in questo campo: nell'ambito del CNEN, del CNR (si considerino ad es. le recenti borse per laureati in fisica da utilizzarsi per ricerche di fisica medica), dell'INFN (in particolare per alcune attività di ricerca finanziate nell'ambito del gruppo V) e dell'ISS.

Vanno inoltre considerate le possibilità di lavoro nell'Industria (nucleare e non).

Un *ragionevole* assorbimento, in percentuale nei vari campi, di « Specialisti in Fisica Sanitaria » da parte del mondo del lavoro in Italia è presentato in Fig. 1. I valori assoluti di tale assorbimento non sono facilmente valutabili; una stima può essere di 10-30 specialisti all'anno.

3. - CORSI DI FORMAZIONE SCIENTIFICO-PROFESSIONALE NEL CAMPO DELLA « FISICA SANITARIA » NELLE UNIVERSITÀ ITALIANE.

Al momento attuale esistono in Italia iniziative di insegnamento della « Fisica Sanitaria » al livello post-lauream presso le Università di Bologna, Pisa, Milano e Roma.

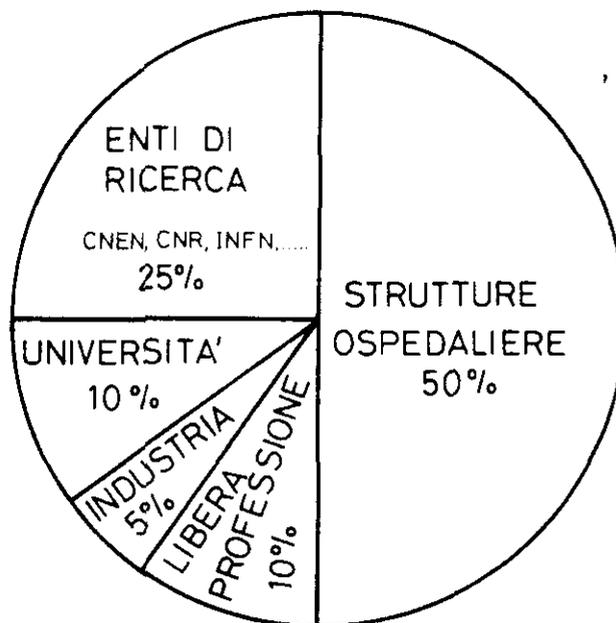


FIG. 1. - Assorbimento di « Specialisti in Fisica Sanitaria » da parte del mondo del lavoro (in percentuale): stima 1980.

A Bologna il *Corso di Specializzazione in Radioprotezione e Tecniche Radioisotopiche* [11] ebbe inizio nel 1961 presso l'Istituto di Fisica di Bologna ed è aperto a laureati della Facoltà di Scienze, Ingegneria, Agraria, Facoltà di Medicina. Recentemente è stato sdoppiato in due indirizzi, uno a carattere prevalentemente radioprotezionistico e l'altro fisico-medico. Il corso di durata annuale si svolge in periodi concentrati di lezioni ed esercitazioni pratiche ed ha avuto una media di 20 iscritti per anno. Inizialmente corso aperto, ora è a numero chiuso.

Presso il Politecnico di Milano il *Corso di Tecniche di Fisica Sanitaria* [12] venne istituito nel 1962. Ha una durata di circa 7 settimane ed è rivolto a laureati ma anche a non laureati (tecnici e periti). Sono state inoltre tenute iniziative collaterali con *Corsi Itineranti di tecniche di Fisica Sanitaria* e *Corsi di informazione sulla Protezione dei lavoratori dalle Radiazioni Ionizzanti*. La caratteristica del Corso è di essere eminentemente sperimentale, con poche lezioni a carattere riassuntivo e di richiamo degli argomenti di base. A tutto il 1977 hanno seguito il Corso 113 laureati e 54 tecnici.

A Pisa, presso l'Istituto di Fisica, è stato istituito a partire dal 1974 il *Corso di Cultura in Fisica Sanitaria* [13, 14]. A tale Corso sono ammessi laureati in Fisica, Chimica, Chimica Industriale e Ingegneria. Il Corso ha durata annuale con circa 250 ore di lezione/seminari, integrate da circa 40 ore di esercitazioni pratiche e periodi di esperienza pratica presso Cliniche Universitarie, Laboratori di ricerca e Strutture ospedaliere. Il Corso, attualmente a numero chiuso, è stato frequentato da una media di 10 iscritti/anno. Circa il 50% degli iscritti ha terminato il corso sostenendo gli esami e discutendo la relazione finale.

Recentemente, nell'a.a. 1976-77, è stata istituita a Milano, presso l'Istituto di Fisica, la *Scuola di Perfezionamento in Fisica Sanitaria ed Ospedaliera* come terzo indirizzo della Scuola di Perfezionamento in Fisica. Tale Scuola si avvale delle strutture dell'Istituto Nazionale dei tumori e della Sezione INFN di Milano.

Tabella 2. - Corsi/Scuole per l'insegnamento post-lauream della « Fisica Sanitaria » presso Istituti di Fisica.

UNIVERSITÀ	Bologna	Milano	Pisa	Roma
Anno accademico di inizio	1961-62	1976-77	1974-75	1978-79
Durata	Annuale concentrata	Biennale	Annuale	Biennale
Totale ore/anno	~ 300	200-300	~ 300	~ 150
Esercitazioni pratiche/totale	50 %	30 %	25 %	< 25 %
Laurea richiesta per l'ammissione	Scienze Medicina Ingegneria Farmacia	Fisica Ingegneria Chimica	Fisica Ingegneria Chimica	Fisica Ingegneria Chimica
Numero di posti disponibili per anno	20	10	10	Aperto
Discussione di tesi finale	No	Si	Si	Si
Numero di « perfezionati »	242 (alla fine 1976-77)	4 (alla fine 1978-79)	34 (alla fine 1978-79)	—
Principali strutture di appoggio ..	CNEN (Bologna)	Ist. Naz. Tumori; INFN (Sez. di Milano,	CNR (Ist. Pisa) INFN (Sez. Pisa); Univ. Firenze	CNEN (Frascati e Casaccia); ISS
Finanziamenti « ad hoc »	CNEN	—	CNEN Reg. Toscana	—

Ancora a Pisa presso la Facoltà di Ingegneria è stato istituito nell'a.a. 1977/78 un « Corso di Perfezionamento in Radioprotezione e Sicurezza Nucleare » aperto anche a laureati in Fisica, come sdoppiamento del Corso di Perfezionamento in Ingegneria Nucleare. Tale corso è stato istituito su esplicita richiesta del CNEN, per la preparazione dei quadri della DISP (Divisione Sicurezza e Protezione) in maniera coerente e coordinata sia per gli ingegneri che per i fisici.

Infine a Roma, nell'ambito della Scuola di Perfezionamento in Fisica, è stato aperto nell'a.a. 1978-79 un Indirizzo in Fisica Sanitaria a carattere sperimentale.

In Tab. 2 è presentato un sommario delle caratteristiche dei Corsi/Scuole esistenti presso gli Istituti di Fisica.

Per quanto concerne la provenienza di laurea, gli iscritti attuali a tali Corsi/Scuole sono in massima parte provvisti di laurea in Fisica (90 %). Anche il Corso di Bologna, che inizialmente aveva un'alta percentuale di laureati in Medicina e Chirurgia (50 %), ora è prevalentemente (90 %) seguito da Fisici.

4. - L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO DI FISICA DI PISA NEL CAMPO DELLA FISICA SANITARIA.

4.1. - Il Corso di Cultura.

Nel 1974 venne approvata dal Consiglio della Facoltà di Scienze m.f. e n. dell'Università di Pisa, ed autorizzata dal Ministero della Pubblica Istruzione, l'istituzione presso l'Istituto di Fisica del Corso di Cultura in Fisica Sanitaria, di durata annuale, con lo scopo di fornire una preparazione di base, teorica e pratica, a quei laureati che intendono svolgere attività di Fisica Sanitaria ed aspirano a sostenere l'esame per essere iscritti nell'elenco degli esperti qualificati di 3° grado. Parte dello statuto del Corso è riportata in Appendice A.

Il Corso, a cui sono ammessi laureati in Fisica, Chimica, Chimica Industriale ed Ingegneria, « si propone, inoltre, di preparare quei laureati che desiderino collaborare con l'ambiente medico in campo fisico ed ingegneristico, ed è aperto a coloro che sono interessati agli aspetti protezionistici derivanti dall'impiego delle radiazioni ionizzanti ».

La struttura del 1° Corso, tenutosi nell'a.a. 1974-75, è illustrata dal diagramma a blocchi di Fig. 2. L'interesse suscitato da tale iniziativa nell'ambiente universitario ed ospedaliero locale e nell'ambiente regionale, e soprattutto le richieste sempre più numerose di laureati intenzionati a seguire il Corso, ci convinse della validità dell'iniziativa e ci spinse a risolvere il principale « punto interrogativo » della struttura del Corso (vedi Fig. 2), cioè a concretizzare le possibilità di lavoro potenziale nel campo della Fisica Sanitaria.

Nei due successivi a.a. 1975-76 e 1976-77 si è quindi cercato, attraverso l'istituzione delle borse di studio finanziate dalla Regione Toscana e dal CNEN, di ottenere una maggiore qualificazione scientifica e professionale degli iscritti, inserendoli per periodi di tempo limitati in ambiente ospedaliero, universitario o di ricerca. Nel contempo l'aumento dell'entità dei contributi finanziari per il funzionamento del Corso, ha reso possibile una didattica più completa, con la partecipazione sempre più numerosa di docenti di varie Università (Pisa, Firenze) e di vari Enti di ricerca (INFN, CNR, CNEN e CAMEN) e di varie estrazioni culturali (fisici, medici, ingegneri, biologi, ...). La struttura del 3° Corso, tenutosi nell'a.a. 1976-77, è illustrata dal diagramma a blocchi di Fig. 3.

Con una struttura analoga si sono tenuti i corsi successivi (4°, 5° e 6°) fino all'a.a. 1979-80.

Contemporaneamente al crescere ed al consolidarsi del Corso, si è andato sviluppando nell'Istituto di Fisica di Pisa un preciso interesse di ricerca nel campo della Fisica Medica, interesse concretizzatosi in collabora-

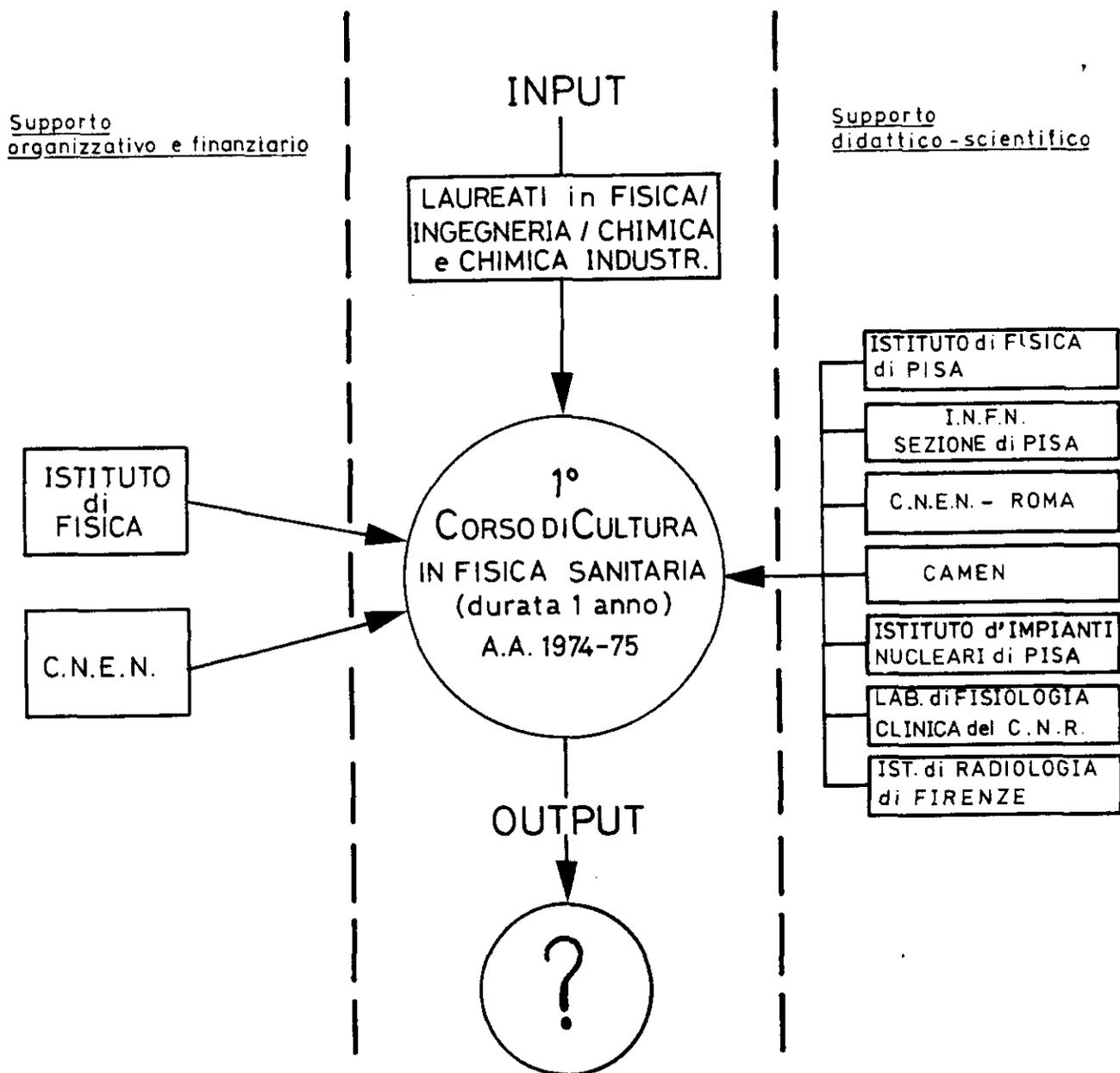


FIG. 2. - Diagramma a blocchi raffigurante la struttura del « Corso di Cultura in Fisica Sanitaria » all'atto della sua istituzione (a.a. 1974-75).

zioni scientifiche tra un gruppo dell'Istituto di Fisica e della Sezione INFN di Pisa e l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR e l'Istituto di Mutagenesi e Differenziamento del CNR.

Un'analisi statistica degli iscritti al Corso di Cultura in Fisica Sanitaria nei sei anni accademici è presentata in Tab. 3. Dopo il boom iniziale (24 iscritti il 2° anno) è stato istituito il numero chiuso, con relativo esame di ammissione; il numero degli iscritti si è stabilizzato per tre anni attorno a 10 per poi toccare il minimo storico di 4 iscritti nell'anno accademico 1979-80, probabilmente a causa della prevista istituzione a breve termine della Scuola di Specializzazione.

In attesa infatti della Scuola, il Corso non è stato attivato nell'a.a. 1980-81. Il numero di « perfezionati » per anno (cioè di coloro che hanno sostenuto tutti gli esami previsti, discutendo la tesina finale) è stato mediamente circa il 50 % degli iscritti (vedi l'ultima colonna di Tab. 3). La resa migliore è stata ottenuta

Tabella 3. - Analisi statistica degli iscritti al « Corso di Cultura in Fisica Sanitaria » nei sei anni accademici.

Anno accademico	N. di posti disponibili	N. di iscritti	N. di «perfezionati»	«Perfezionati»/iscritti
1° Corso... 1974-75	Illimitato	6	5	0,83
2° Corso... 1975-76	Illimitato	24	12	0,50
3° Corso... 1976-77	12	12	8	0,67
4° Corso... 1977-78	15	7	3	0,43
5° Corso... 1978-79	15	13	6	0,46
6° Corso... 1979-80	10	4	0	0,0
TOTALE ...		66	34	—

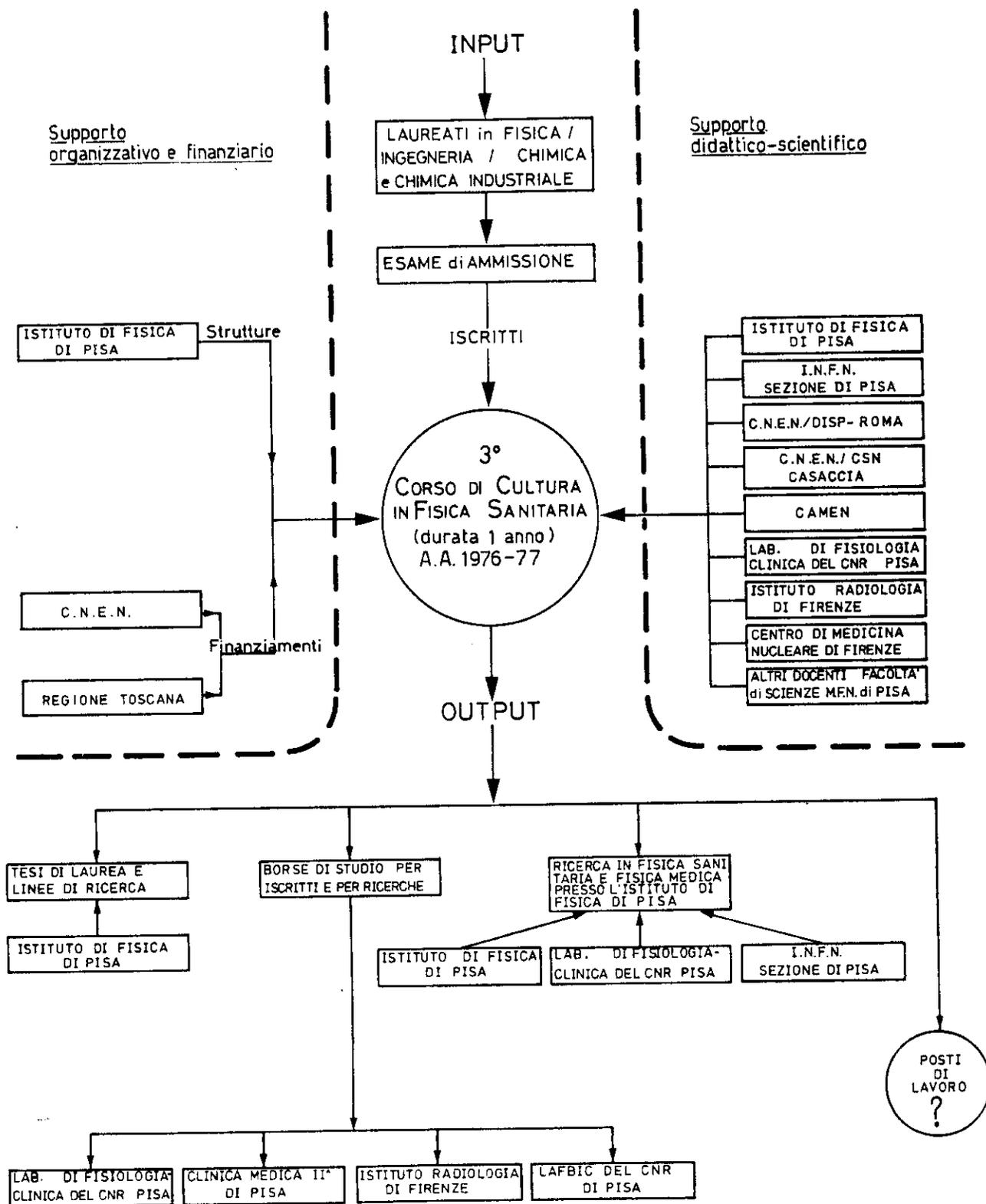


FIG. 3. - Diagramma a blocchi raffigurante la struttura del «3° Corso di Cultura in Fisica Sanitaria» (a.a. 1976-77).

per il 3° Corso, in occasione del quale sono state distribuite 5 borse di studio agli iscritti. In totale, nei 6 anni di effettuazione del Corso, si sono iscritti 66 laureati (90 % in fisica) e 34 si sono « perfezionati ».

Un'analisi statistica delle conseguenze del Corso, in termini di posti di lavoro nel campo della *Fisica Sanitaria*, così come definita in 2.5, è presentata in Tab. 4. Tale analisi è riferita solo ai « perfezionati » (colonna 1), che sono divisi a seconda dell'influenza che il Corso ha

Tabella 4. - *Analisi statistica dell'impatto del « Corso di Cultura in Fisica Sanitaria » in termini di posti di lavoro nel campo della « Fisica Sanitaria ».*

	Numero totale di perfezionati	«Perfezionati» inseriti per «merito del Corso»	«Perfezionati» già inseriti prima del Corso	«Perfezionati» inseriti indipendentemente dal Corso»	«Perfezionati» non inseriti
1° Corso..	5	—	4	1	—
2° Corso..	12	2	3	4	3
3° Corso..	8	2	3	1	2
4° Corso..	3	2	—	1	—
5° Corso..	6	1	1	3	1
6° Corso..	0	—	—	—	—
TOTALE ...	34	7	11	10	6
Percentuale sul numero totale di « Perfezionati »		21 %	32 %	29 %	18 %

avuto relativamente alla loro posizione di lavoro nel campo della Fisica Sanitaria. Nell'ultima colonna è riportato il numero di « perfezionati » per i quali l'aver seguito il Corso è stato un fatto episodico (in massima parte si trattava di insegnanti nella Scuola Media). Se consideriamo la seconda colonna della Tab. 4, si vede che il Corso è stato « estremamente utile », in termini di posti di lavoro nel campo della Fisica Sanitaria, per 7 « perfezionati » (21 %); mentre può essere considerato « parzialmente utile » per 21 « perfezionati » (61 %), pari alla somma delle colonne 3 e 4. Infine, per 6 « perfezionati » (18 %) il Corso ha avuto (se ha avuto!) un'utilità puramente culturale (ultima colonna).

4.2. - *La Scuola di Specializzazione.*

Da più parti è stata sentita l'esigenza di ampliare le tematiche trattate nel Corso, offrendo allo stesso tempo una formazione più completa e qualificata in « Fisica Sanitaria », soprattutto coprendo maggiormente l'aspetto di ricerca in Fisica Medica.

Dopo lunghe discussioni avutesi nell'ambito del Consiglio Direttivo del Corso ed a seguito di contatti e scambi di opinione con i Rettori delle 3 Università Toscane¹ e con le autorità Regionali, è stata proposta, in sostituzione e come ampliamento del Corso, l'istituzione di una *Scuola di Specializzazione in Fisica Sani-*

taria, di durata biennale ed aperta ai soli laureati in Fisica. Nello statuto originariamente approvato nel 1977 dagli organi Accademici dell'Università di Pisa, era esplicitamente previsto che alla organizzazione e all'attività della Scuola partecipassero non solo l'Università di Pisa, ma anche quelle di Firenze e Siena (attraverso le rispettive Facoltà di Scienze M.F.N. e di Medicina e Chirurgia).

Si configurava quindi una « collaborazione interuniversitaria » del tipo di quella poi prevista dall'art. 91 della Legge della Riforma Universitaria (D.P.R. 11 luglio 1980, n. 382).

A seguito di rilievi mossi dal Consiglio Superiore della Pubblica Istruzione, e per poter ridurre i tempi per l'istituzione di tale Scuola, lo statuto è stato successivamente modificato (dagli organi Accademici dell'Università di Pisa ai primi del 1980) ed è stato approvato dal CUN nell'Ottobre 1980. Il decreto legislativo è in fase di preparazione ed è ragionevole pensare che la « Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria » potrà essere attivata presso l'Istituto di Fisica di Pisa a partire dall'a.a. 1981-82. Dallo statuto definitivo (riportato parzialmente in Appendice B) è scomparsa la collaborazione istituzionalizzata tra le 3 Università Toscane, che è auspicabile venga nella sostanza recuperata, sotto forma di una convenzione comune con la Regione Toscana. Ritengo infatti che tale tipo di collaborazione didattico-scientifico-organizzativa a carattere regionale sia altamente auspicabile, ove possibile, per iniziative interdisciplinari e di indubbia rilevanza sociale, quale quella della Fisica Sanitaria, anche per permetterne un corretto sviluppo ed inserimento nella realtà scientifica nel nostro Paese.

La struttura proposta per la Scuola è presentata nel diagramma a blocchi di Fig. 4.

5. - CONCLUSIONI.

Da quanto precedentemente esposto mi sembra si possano trarre le seguenti considerazioni:

I) È auspicabile che nelle Università italiane vengano istituiti Corsi e/o Scuole di Perfezionamento/Speci-
lizzazione in « Fisica Sanitaria ».

II) La loro istituzione però deve tener conto della situazione di ricerca localmente preesistente e del mercato del lavoro per fisici sanitari in tale area geografica.

III) Tali Corsi/Scuole devono dare una professionalità nel campo della fisica sanitaria, ma non devono essere assolutamente trascurati gli aspetti di ricerca avanzata, né i collegamenti con altre discipline nell'ambito più vasto della fisica generale.

IV) Tali Corsi/Scuole si devono avvalere delle competenze scientifiche delle Facoltà di Scienze e di Medicina, ma devono avere la possibilità di utilizzare anche le strutture sanitarie e i laboratori di ricerca per i necessari periodi di applicazioni pratiche.

Tenuto conto dell'attuale richiesta di fisici sanitari dal mondo del lavoro e delle obiettive difficoltà di decollo di attività di ricerca in questo campo, è del tutto impensabile che ogni università istituisca Corsi/Scuole di Perfezionamento/Speci-
lizzazione (e/o Dottorato di ri-

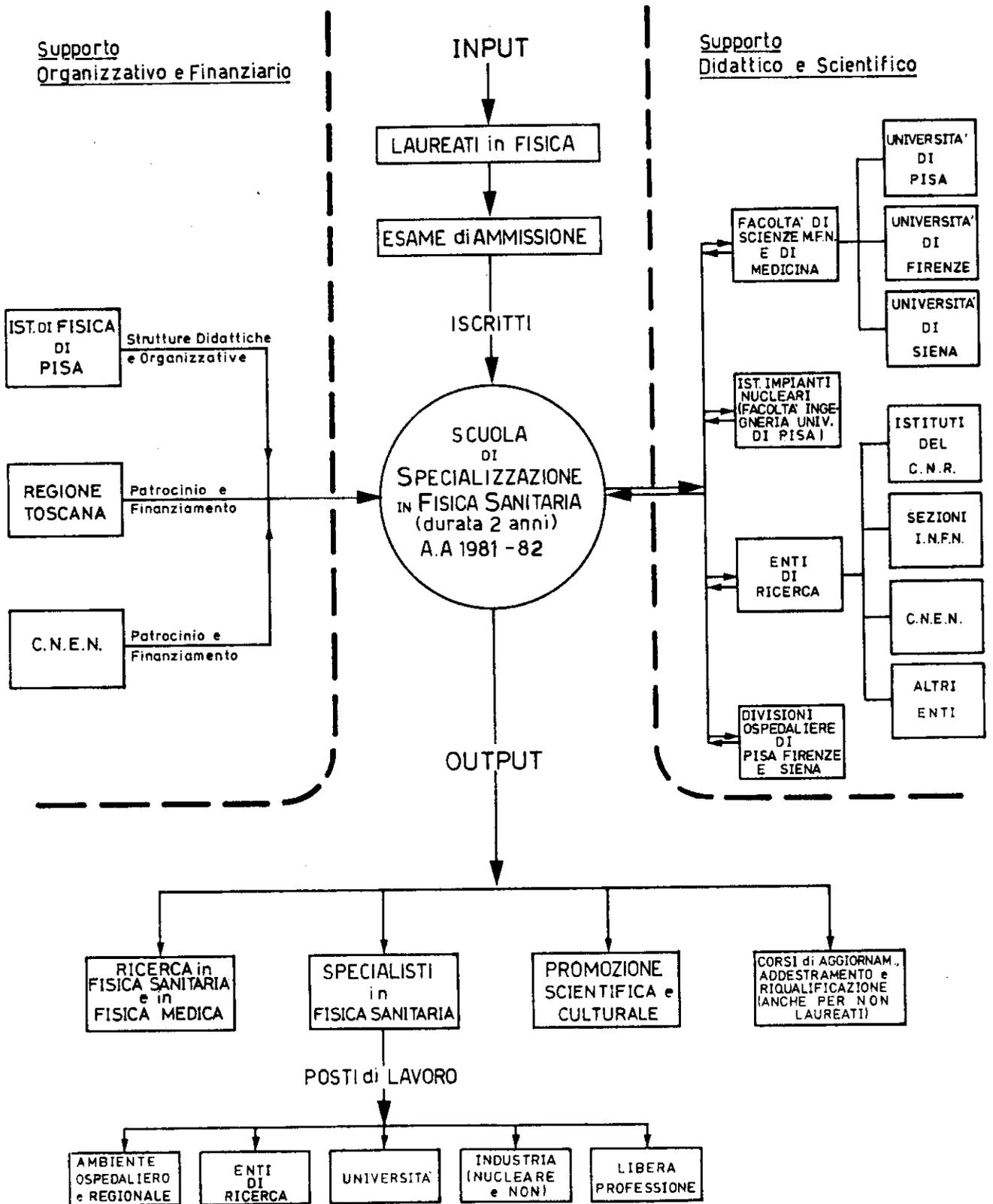


Fig. 4. - Diagramma a blocchi raffigurante la struttura proposta per la « Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria » (a.a. 1981-82).

cerca) in Fisica Sanitaria. Al contrario sembrerebbe auspicabile che tali Scuole nascessero per il momento in numero limitato ed avessero carattere interuniversitario, intese anche come centri di raccolta e di coagulo di interesse scientifico e di formazione professionale. Le iniziative esistenti sono probabilmente insufficienti in numero e non collegate tra loro (anzi il più delle volte assolutamente scorrelate). È pertanto auspicabile che si operi nella direzione di istituzione di scuole di durata per lo meno biennale, nel contesto di iniziative di coordinamento sia organizzativo che scientifico. L'istituzione di un Dottorato di Ricerca in Fisica Sanitaria sembra per ora quanto meno immatura e richiederebbe uno stretto coordinamento tra le iniziative in atto con la realizzazione di un consorzio tra tutte le università interessate.

Sarebbe inoltre estremamente utile che la « confusione » esistente nella legislazione italiana fosse al più presto rimossa. In particolare invece dei *Servizi di Fisica Sanitaria* negli Ospedali sarebbe senz'altro più corretto e più qualificante parlare di *Radioprotezione*, *Fisica Medica* e anche di *Bioingegneria*, quest'ultima una disciplina che in Italia ha una sua autonomia culturale nell'Università, ma deve ancora « conquistarsi » lo spazio operativo (complementare alla Fisica Medica sul campo (negli ospedali)). È assolutamente necessario che tutte queste iniziative (Corsi/Scuole) vengano recuperate nella sostanza e correttamente dal mondo Accademico della Fisica, perché sono e devono rimanere « Scuola di Fisica ».

In particolare, la *Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria* dell'Università di Pisa è stata istituita con D. P. R. 28 ottobre 1981, n. 918. I corsi avranno inizio con l'a.a. 1983-84. È nel frattempo stata modificata la legislazione italiana relativa alle Scuole/Corsi di Perfezionamento / Specializzazione con D.P.R. 10 marzo 1982, n. 162: « Riordinamento delle scuole dirette a fini speciali, delle scuole di specializzazione e dei corsi di perfezionamento ». Si è operato un attivo coordinamento tra i responsabili delle varie iniziative *post-lauream* nel campo della fisica sanitaria, cointeresando per quanto possibile i promotori di nuove iniziative ed i rappresentanti della associazioni scientifiche interessate. Sono al momento *in itinere* le richieste di modifica di statuto da parte delle Università di Bologna, Milano e Roma per la istituzione di *Scuole di Specializzazione in Fisica Sanitaria* in sostituzione delle Scuole di Perfezionamento/Corsi di Specializzazione ivi esistenti, e da parte dell'Università di Pisa per il riallineamento della Scuola di Pisa alla normativa ora vigente.

Ringraziamenti.

Lo sviluppo positivo che ha avuto il Corso di Cultura in Fisica Sanitaria è in gran parte dovuto alla collaborazione offertami dai Direttori dell'Istituto di Fisica che si sono succeduti negli ultimi sei anni. Un particolare ringraziamento è dovuto ai Proff. G. Stoppini e E. Polacco, che mi hanno sempre incoraggiato e sostenuto in questa iniziativa.

Devo inoltre ricordare il contributo di tutti i docenti dei corsi, senza la cui collaborazione non sarebbe stato possibile pervenire alla Scuola di Specializzazione. Infine il prezioso contributo della Sig.ra G. Manzera, in qualità di Segretaria del Corso, ha permesso di risolvere i non pochi problemi organizzativi e logistici che si sono presentati.

APPENDICE A

ESTRATTO DALLO STATUTO DEL « CORSO DI CULTURA IN FISICA SANITARIA » (d).

Art. 1. - È istituito presso la Facoltà di Scienze m.f.n. un Corso di Cultura in Fisica Sanitaria. Il Corso ha la durata di un anno ed ha lo scopo di fornire una preparazione di base, teorica e pratica, a coloro che intendono svolgere attività di Fisica Sanitaria ed aspirino ad essere iscritti nell'elenco degli esperti qualificati di 3° grado ai sensi dell'art. 71 del D.P.R. 13 febbraio 1964, n. 185. Il corso si propone, inoltre, di preparare quei laureati che desiderino collaborare con l'ambiente medico in campo fisico ed ingegneristico ed è aperto a coloro che sono interessati agli aspetti protezionistici dell'impiego delle radiazioni ionizzanti.

Art. 2. - Sono ammessi a frequentare il corso di Cultura i laureati in Fisica, Chimica, Chimica Industriale, Ingegneria.

Omissis.

Art. 4. - Gli insegnamenti impartiti nel corso sono:

- 1) Fisicanucleare;
- 2) Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti;
- 3) Fisica sanitaria;
- 4) Strumentazione e metodologia di misura delle radiazioni ionizzanti;
- 5) Normativa nel campo della protezione contro le radiazioni ionizzanti;
- 6) Corso monografico;
- 7) Corso monografico;
- 8) Corso monografico.

Il Consiglio del Corso può inoltre istituire corsi di lezioni, conferenze ed esercitazioni per settori particolari.

Omissis.

APPENDICE B

ESTRATTO DALLO STATUTO DELLA « SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA SANITARIA » (d).

Art. 1. - È istituita presso la Facoltà di Scienze m.f.n. dell'Università di Pisa la Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria. La Scuola ha sede presso l'Istituto di Fisica.

Art. 2. - La Scuola si propone di preparare specialisti in problemi concernenti l'applicazione della Fisica in campo medicobiologico, con particolare riguardo all'impiego degli isotopi radioattivi e delle sorgenti di radiazione, ed alla protezione ed alla sorveglianza della protezione contro i pericoli derivanti dall'impiego delle radiazioni ionizzanti.

Art. 3. - La Scuola ha la durata di 2 (due) anni e non sono consentite abbreviazioni di corso. Essa conduce al conseguimento di un diploma di Specialista in Fisica Sanitaria.

Art. 4. - Alla Scuola sono ammessi coloro che sono in possesso del diploma di Laurea in Fisica o di un Titolo Accademico Estero riconosciuto equipollente dalle competenti Autorità.

Omissis.

Art. 8. - Tutte le materie di insegnamento sono impartite mediante corsi annuali:

(d) Gli statuti completi del « Corso di Cultura in Fisica Sanitaria » e della « Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria » possono essere forniti dall'autore dietro richiesta.

1° Anno

- 1) Elementi di Biologia, Anatomia e Fisiologia Umana;
- 2) Effetti biologici delle radiazioni;
- 3) Fisica e dosimetria delle radiazioni;
- 4) Elettronica e strumentazione nucleare;
- 5) Radioprotezione 1°.

2° Anno

- 1) Elementi di biofisica;
- 2) Strumentazione sanitaria e tecnologie biomediche;

- 3) Metodologie della Radiologia e della Medicina Nucleare;
- 4) Informatica e statistica nelle applicazioni sanitarie;
- 5) Radioprotezione 2°.

Le lezioni teoriche sono integrate da esercitazioni pratiche e da periodi di internato da effettuarsi presso Istituti Universitari, Centri di Ricerca, e Divisioni Ospedaliere. Per ogni periodo di internato l'iscritto è tenuto a presentare una relazione scritta che contribuisce alla valutazione per l'esame di profitto.

Omissis.

Ricevuto il 27 aprile 1981.

Accettato il 16 dicembre 1981.

BIBLIOGRAFIA

1. RINDI, A. 1978. Fisica Sanitaria. *Le Scienze*. **114**: 34-47.
2. CNEN. 1980. *Il regime giuridico dell'impiego pacifico dell'energia nucleare*. Vol. I: normativa nazionale. Serie documentazioni, VI Edizione, CNEN, Roma, Aprile 1980.
3. ICRP. 1977. *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Publication 26. Pergamon Press, Oxford.
4. AIRP. 1979. *Giornata di Studio sulla pubblicazione 26 della ICRP*. G. Busuoli (Ed.). Bologna, 9 Maggio, 1979.
5. BECKER, R. 1977. The world's current and future members of people employed as radiation worker and as health physicists. *Health Phys.* **32**: 429-434.
6. COOK, H. F. 1972. Medical Physics: past, present and future. *Opening lecture at "The WHO/IAEA Seminar on the Education and Training of Medical Physicists"*. Kiel, 10-22 April, 1972. RHL/72.2, working paper n° 3.
7. ROSSI, A. 1977. Il Servizio di Fisica Sanitaria Ospedaliero. In: *Atti del Convegno «Problemi e Prospettive della Fisica Sanitaria nel settore medico»*. M. Brai, A. Russo (Ed.). Istituto di Fisica, Palermo. Palermo, 21-22 Aprile, 1977, pp. 223-236.
8. *Piano Ospedaliero Transitorio della Regione Toscana*. Vol. I: *Criteri di pianificazione*. 1975.
9. AISPR. 1979. Stralcio del documento delle Regioni in materia di Radioprotezione, approvato dagli Assessori alla Sanità delle Regioni Italiane nella riunione tenutasi a Roma il 20 Gennaio 1979. *Bollett. AIFSPR*. **29**: 16-18.
10. CAMEN-AIFSPR. 1978. *Atti del Convegno Nazionale sul tema «La Legge italiana e le direttive CEE in materia di protezione contro le radiazioni ionizzanti»*. L. De Franceschi (Ed.). CAMEN. S. Piero a Grado, 30 Giugno, 1978.
11. BUSUOLI, G., MALTONI GIAGOMELLI, G., RIMONDI, O., ROSSI, A. & ZUCCHINI, G. L. 1977. La formazione professionale nel campo della Fisica Sanitaria a Bologna. In: *Atti del XX Congresso Nazionale dell'AIFSPR*. G. Busuoli (Ed.). Bologna, 27-28 Ottobre, 1977, pp. 231-234.
12. TERRANI, S. 1977. Formazione professionale ed informazione nel campo della Fisica Sanitaria presso il Politecnico di Milano. In: *Atti del XX Congresso Nazionale dell'AIFSPR*. G. Busuoli (Ed.). Bologna, 27-28 Ottobre, 1977, pp. 253-258.
13. DEL GUERRA, A. & POLACCO, E. 1976. Un corso di specializzazione nel campo della Fisica Sanitaria: l'esperienza di Pisa. In: *Atti del Convegno Nazionale AIFSPR 1976*. A. Del Guerra (Ed.). Pisa, 28-29 Ottobre, 1976, pp. 81-85.
14. DEL GUERRA, A. 1977. Formazione scientifica e professionale presso l'Istituto di Fisica di Pisa: Il Corso di Cultura in Fisica Sanitaria. In: *Atti del XX Congresso Nazionale dell'AIFSPR*. G. Busuoli (Ed.). Bologna, 27-28 Ottobre, 1977, pp. 235-240.