

Determinazione dell'alluminio in soluzioni per emodialisi mediante spettrofotometria di assorbimento atomico

A. MAZZEO FARINA e A. LAURENZI

Laboratorio di Chimica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - Viene descritto un metodo per la determinazione dell'alluminio nelle soluzioni concentrate impiegate per la preparazione dei bagni di dialisi. Il procedimento è basato sulla estrazione con metil-iso-butilchetone dell'elemento come complesso con 8-idrossichinolina e successiva analisi mediante spettrofotometria di assorbimento atomico. Questo metodo fornisce risultati accurati e precisi con una sensibilità di 0,03 mg/l pari all'1% di assorbimento.

Summary (Determination of aluminum in emodialysis solutions by atomic absorption spectrometry). - *The determination of aluminum in emodialysis solutions by atomic absorption spectrometry after preconcentration by solvent extraction of its 8-hydroxyquinolate is described. Aluminum was quantitatively removed from the aqueous phase at pH $6 \pm 0,5$ with a single extraction. The sensitivity of the method was found to be 0,03 mg/l (1% absorption).*

INTRODUZIONE.

Risulta ben documentata [1-5] la possibilità che l'accumulo di alluminio nel sangue e nei tessuti di pazienti sottoposti ad emodialisi cronica determini gravi disturbi, quali osteomalacia, encefalopatia da dialisi, alterazioni cardiache, peggioramento dell'anemia.

Fra i fattori responsabili di tale accumulo sono stati imputati principalmente: a) la presenza di tracce di alluminio nelle soluzioni di emodialisi (derivanti da impurezze dei sali o dell'acqua utilizzata) che possono essere trasferite nel sangue dei pazienti durante il processo, e b) la somministrazione a tali soggetti di geli contenenti alluminio, impiegati per mantenere a livelli normali il contenuto di fosfati nel plasma. Ci è parso pertanto interessante operare una ricerca sistematica dell'alluminio: 1) nelle soluzioni concentrate utilizzate per la preparazione dei bagni di dialisi; 2) nelle soluzioni diluite pronte per il passaggio nel dializzatore; 3) nelle soluzioni diluite dopo il passaggio nel dializzatore; 4) nel siero dei pazienti prima della dialisi; ed infine 5) nel siero degli stessi pazienti dopo la dialisi.

Nella presente nota vengono riferiti i risultati ottenuti nella ricerca dell'alluminio in soluzioni concentrate per la preparazione dei bagni di dialisi di varia provenienza commerciale, mediante messa a punto di

un metodo di determinazione di tracce dell'elemento in presenza di concentrazioni elevate di altri sali.

L'analisi diretta di tracce di alluminio nelle soluzioni concentrate in esame mediante spettrofotometria di assorbimento atomico non fornisce risultati attendibili, a causa della limitata sensibilità e riproducibilità del metodo in tali condizioni operative. Si è reso perciò necessario adottare una tecnica di arricchimento delle tracce presenti nel campione, con contemporanea separazione della matrice interferente.

Fra i vari metodi di estrazione dell'alluminio riportati in letteratura abbiamo preso in esame quello inizialmente proposto da Sachdev e West [6] che prevede complessamento ed estrazione dell'elemento con una soluzione di difenilcarbazono, 8-idrossichinolina e acetilacetone in propionato di etile e successiva determinazione mediante assorbimento atomico. Con questo metodo gli autori raggiungevano una sensibilità di 0,1 µg/ml per un assorbimento pari all'1% ed una linearità nell'intervallo 0-10 µg/ml.

Fra i solventi successivamente proposti [7-8] per l'estrazione è stato scelto il metile-iso-butilchetone (MIBK), in quanto fornisce caratteristiche ottimali di combustione nella fiamma, e come agente complessante la 8-idrossichinolina [9].

Un notevole ostacolo per il procedimento di analisi era rappresentato dalla presenza nelle soluzioni in esame di concentrazioni assai elevate di sali di magnesio. Anche questo elemento viene complessato dalla 8-idrossichinolina, a pH compreso fra 9 e 13, con formazione di un composto poco solubile che coprecipita con il complesso formato con l'alluminio. Il metodo proposto da Fishman [8] per evitare tale coprecipitazione non è risultato applicabile alle soluzioni in esame, a causa della elevata concentrazione di sali di magnesio.

Il problema è stato risolto studiando l'effetto della variazione del pH sul processo di estrazione dell'alluminio, in presenza di alte concentrazioni di magnesio, con MIBK dopo complessamento con la 8-idrossichinolina; si è trovato che il valore di pH per realizzare con successo tale separazione è pari a $6 \pm 0,5$. In queste condizioni, inoltre, l'agente complessante impiegato non interagisce minimamente con gli ioni calcio, anch'essi presenti in elevate concentrazioni nelle soluzioni in esame.

PARTE SPERIMENTALE.

Apparecchiatura. - Le misure sono state effettuate con uno spettrofotometro per assorbimento atomico Perkin Elmer Mod. 5000, munito di controllo automatico dei gas. Le condizioni operative vengono riportate in Tab. 1.

Tabella 1. - *Condizioni operative strumentali.*

| | |
|---|-----------------------------|
| Lunghezza d'onda | 309,3 nm |
| Fenditura | 0,7 nm |
| Sorgente | Lampada a catodo cavo |
| Corrente lampada | 25 mA |
| Brucciato per protossido di azoto | |
| Rapporto tra N ₂ O e C ₂ H ₂ | 25/20 |

Il pH delle soluzioni è stato determinato con un potenziometro Metrohm Mod. 636.

La vetreria impiegata è stata pulita mediante trattamento con una miscela in parti eguali di acqua e acido nitrico conc. e successivo lavaggio con acqua deionizzata prima della sua utilizzazione.

Reagenti. - Sono stati utilizzati reagenti puri per analisi; per la preparazione delle soluzioni è stata impiegata acqua deionizzata. Le soluzioni standard di alluminio sono state preparate per diluizioni successive di una soluzione madre (Fluka) contenente 1.000 mg/l di elemento, procedendo poi alla conservazione delle stesse in contenitori di polietene. La soluzione di 8-idrossichinolina al 2% è stata ottenuta sciogliendo 20 g di reattivo in 57 ml di acido acetico glaciale e portando poi al volume di 1 l con acqua deionizzata.

La soluzione tampone a pH 6 è stata preparata sciogliendo 100 g di acetato di ammonio e 4,1 ml di acido acetico glaciale (d = 1,05) in acqua e diluendo fino ad un volume di 500 ml.

Procedimento. - Si prelevano 200 ml di concentrato e si trasferiscono in un pallone tarato da 250 ml. Si aggiunge la minima quantità di soluzione tampone per portare il pH a $6 \pm 0,5$, quindi 2 ml di soluzione di 8-idrossichinolina e 10 ml di MIBK; si agita per 2 min e si porta a volume con acqua. Dopo aver agitato ancora per 1-2 min, si lascia a riposo per 15 min. Sullo strato organico separato sul collo del pallone viene misurata l'assorbanza, usando come riferimento MIBK saturato con acqua.

Risultati. Il metodo di determinazione è stato verificato su soluzioni di controllo, opportunamente preparate in maniera da riprodurre la composizione dei concentrati commerciali. In Tab. 2 viene riportato un esempio di tali soluzioni. Prelievi da 200 ml della soluzione così preparata sono stati addizionati di quantità crescenti di una soluzione standard di alluminio, in modo da ottenere una concentrazione dell'elemento compresa tra 0,02 e 0,50 mg/l.

Dall'insieme delle misure effettuate, dopo estrazione con il procedimento sopra descritto, si è calcolata la

Tabella 2. - *Composizione ionica di una soluzione di controllo che riproduce la concentrazione salina media dei preparati commerciali.*

| IONE | Concentrazione g/l |
|---------------|-----------------------|
| K | 2,06 |
| Na | 108,71 |
| Ca | 3,25 |
| Mg | 0,65 |
| Cl | 129,95 |
| Acetato | 78,50 |

retta di regressione con il metodo dei minimi quadrati (Fig. 1).

$$y = -0,33 + 159 x$$

dove: $y =$ assorbanza $\times 10^3$;

$x =$ concentrazione in mg/l;

r (coefficiente di correlazione) = 0,999;

n (numero di misure) = 40.

L'intercetta sull'asse delle y si avvicina a zero. La retta $y = bx$, calcolata considerando $a = 0$ per definizione, è:

$$y = 158 x$$

Quest'ultima è sovrapponibile con la prima.

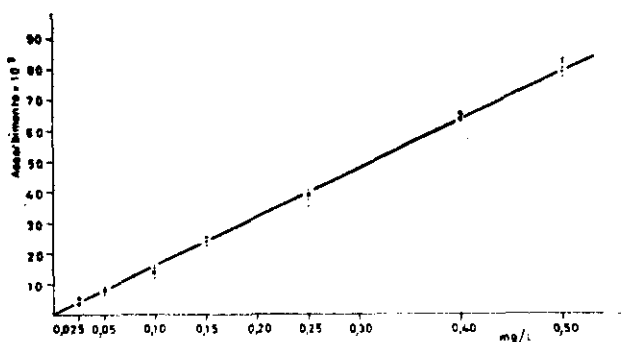


Fig. 1. - Correlazione fra assorbimento e concentrazione di alluminio. La retta di regressione è stata tracciata in base all'equazione $y = 158 x$ calcolata con il metodo dei minimi quadrati. $n = 40$. Quando più misure coincidono il corrispondente segno sul grafico è più marcato.

La sensibilità (1% di assorbimento) è pari a 0,030 mg/l. La precisione espressa come coefficiente di variazione (C.V.) è del 5% a livelli di alluminio pari a 0,250 mg/l e dell'8% a livelli pari a 0,050 mg/l.

Le prove di recupero sono state effettuate aggiungendo aliquote di soluzione standard di alluminio a campioni di acqua deionizzata e di soluzioni concentrate per emodialisi (concentrazione di alluminio preesistente compresa fra 0 e 0,150 mg/l), in modo da ottenere concentrazioni di alluminio aggiunto da 0,030 a 1,000 mg/l. Le soluzioni sono state quindi trattate con il procedimento di estrazione precedentemente descritto. I risultati ottenuti sono riportati nella Tab. 3.

Tabella 3. - Prove di recupero di alluminio aggiunto a campioni di soluzioni concentrate per emodialisi, ed a campioni di acqua deionizzata (a) (*).

| Alluminio aggiunto $\mu\text{g/l}$ | Alluminio preesistente $\mu\text{g/l}$ | Valore trovato (**) $\mu\text{g/l}$ | Recupero % | C. V. % |
|------------------------------------|--|--|------------|---------|
| 30 | — | 30 | 100,0 | 9,8 |
| 50 (a) .. | — | 52 | 104,0 | 9,4 |
| 50 | — | 50 | 100,0 | 7,0 |
| 50 | 30 | 80 | 100,0 | 8,0 |
| 50 | 150 | 199 | 99,5 | 4,7 |
| 100 (a).... | — | 99 | 99,0 | 6,9 |
| 100 | — | 101 | 101,0 | 6,6 |
| 100 | 30 | 130 | 100,0 | 5,7 |
| 100 | 150 | 247 | 98,8 | 4,2 |
| 250 (a) .. | — | 248 | 99,2 | 2,8 |
| 250 | — | 251 | 100,4 | 4,1 |
| 500 (a) .. | — | 505 | 101,0 | 5,2 |
| 500 | — | 503 | 100,6 | 4,8 |
| 1.000 (a) .. | — | 980 | 98,0 | 3,4 |

(*) La concentrazione di alluminio estratto da acqua deionizzata è stata determinata mediante una curva di calibrazione dell'elemento ottenuta dopo estrazioni da acqua.

(**) Ogni valore rappresenta la media di quattro diverse determinazioni.

La determinazione dell'alluminio nelle soluzioni concentrate commerciali è stata realizzata, dopo estrazione con il procedimento descritto, applicando sia il metodo diretto di lettura sulla curva di calibrazione che il metodo delle aggiunte standard.

Nella Tab. 4 sono riportati i risultati ottenuti su vari campioni di soluzioni concentrate per la preparazione

Tabella 4. - Concentrazione in alluminio ($\mu\text{g/l}$) di campioni commerciali di soluzioni concentrate per la preparazione dei bagni di dialisi.

| CAMPIONE | Alluminio ($\mu\text{g/l}$) | |
|----------|-------------------------------|--------------------------------------|
| | Metodo delle aggiunte (a) | Metodo con curva di calibrazione (a) |
| A | 100 | 155 |
| B | 30 | 30 |
| C | 30 | 30 |
| D | 20 | 25 |
| E | <20 | <20 |
| F | <20 | <20 |
| G | <20 | <20 |
| H | <20 | <20 |
| I | <20 | <20 |

(a) I valori riportati corrispondono alla media di tre diverse determinazioni.

dei bagni di dialisi. La concentrazione di alluminio riscontrata varia da 0 a 0,160 mg/l. Per confermare l'accuratezza del metodo sono stati confrontati i dati ottenuti mediante determinazione diretta sulla curva di calibrazione e quelli ottenuti con il metodo delle aggiunte standard.

Nella Fig. 2 vengono riportate la retta di regressione ed i relativi indici statistici. È stata trovata una buona correlazione fra i due metodi ($r = 0,988$), che evidenzia una scarsa interferenza da parte dei componenti la soluzione. Con lo stesso procedimento sono stati inoltre analizzati alcuni campioni di soluzioni utilizzate per emodiafiltrazione, riscontrando un contenuto di alluminio compreso fra 0,040 e 0,060 mg/l.

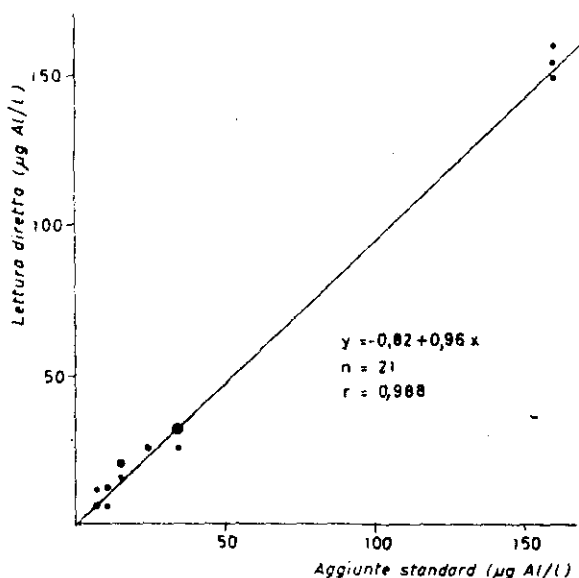


Fig. 2. - Correlazione fra il metodo di determinazione diretta mediante curva di calibrazione ed il metodo delle aggiunte.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.

L'efficienza del processo di estrazione del complesso formato con MIBK è stata valutata determinando il recupero del metallo, aggiunto sia a campioni di soluzione concentrata che ad acqua deionizzata. Operando nelle condizioni descritte in precedenza, il recupero è pari al 100% per concentrazioni fino a 1 mg/l.

Mediante variazione del pH delle soluzioni, si è anche constatato come l'intervallo ottimale per un recupero totale dell'elemento è compreso tra 5 e 8. È comunque opportuno evitare un pH basico, per impedire la formazione del complesso tra magnesio e 8-idrossichinolina. La stabilità del complesso nell'estratto organico è molto elevata. Non si sono infatti rivelate differenze apprezzabili nei valori di concentrazione del metallo nella fase organica subito dopo il processo di estrazione e dopo periodi di 2, 4, 10, 20 e 30 giorni.

Il procedimento descritto, pertanto, per la semplicità della tecnica operativa, per l'accuratezza e precisione evidenziate, unitamente all'assenza di apprezzabili interferenze a causa delle elevate concentrazioni dei componenti la matrice, rappresenta un metodo assai utile per la determinazione di tracce di alluminio nelle

soluzioni utilizzate per la preparazione dei bagni di dialisi.

I bassi valori di concentrazione dell'elemento nelle soluzioni concentrate esaminate portano alla conclusione che queste sono responsabili solo in misura limitata della eventuale presenza di alluminio nei bagni di dialisi; con tutta probabilità il fattore determi-

nante è rappresentato dalla qualità dell'acqua impiegata nei processi di diluizione.

Ringraziamenti.

Si ringrazia il Sig. R. Piergallini per la collaborazione tecnica prestata.

Ricevuto il 1° agosto 1982.

Accettato il 22 dicembre 1982.

BIBLIOGRAFIA

1. FLENDRIG, J. A., KRUIS, H. & DAS, H. A. 1976. Aluminium intoxication: the cause of dialysis dementia? In: *Proceedings of the Thirteenth Congress of the European Dialysis and Transplant Association*. B.H.B. Robinson (Ed.). Pitman Medical. Hamburg. **13**: 355-361.
2. KAEHNY, W. D., ALFREY, A. C., HOLMAN, R. E. & SHORR, W. J. 1977. Aluminum transfer during hemodialysis. *Kidney International*. **12**: 361-365.
3. ELLIOT, H. L., DRYBURGH, F., FELL, G. S. SABET, S. & MACDOUGALL, A. I. 1978. Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br. Med. J.* **1**: 1101-1103.
4. ELLIOT, H. L., MACDOUGALL, A. I., FELL, G. S., GARDINER, P. H. E. & WILLIAMS, E. D. 1980. Dialysis encephalopathy—evidence implicating aluminum. *Dial. Transplant.* **9**: 1027-1030.
5. DRÜEKE, T. 1980. Dialysis osteomalacia and aluminum intoxication. *Nephron*. **26**: 207-210.
6. SACHDEV, S. L. & WEST, P. W. 1970. Concentration of trace metals by solvent extraction and their determination by atomic absorption spectrophotometry. *Environ. Sci. Technol.* **4**: 749-751.
7. HSU, D. Y. & PIPES, W. O. 1972. Modification of technique for determination of aluminum in water by atomic absorption spectrophotometry. *Environ. Sci. Technol.* **6**: 645-647.
8. FISHMAN, M. J. 1972. Determination of aluminum in water. *Atomic Absorption Newsletter*. **11**: 46-47.
9. KOLTHOFF, I. M. & BELCHER, R. 1957. *Volumetric Analysis*. Interscience Publishers Inc., New York. **III**: 551-556.

Metodologie per la conduzione e il controllo clinico di un allevamento di primati

A. IOPPOLO e C. RICCIARDI

Servizio Stabulario, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - Gli Autori elencano gli elementi base che vengono considerati punti di riferimento importanti per la conduzione di un allevamento di primati; l'ambiente, il personale addetto, l'animale ospitato, il controllo sanitario. Dopo una rapida descrizione di un centro tipo, che ospita animali in condizioni di sicurezza ambientale, vengono indicati sia i trattamenti immunizzanti, cui deve essere sottoposto il personale a contatto con gli animali, che le precauzioni da tener presenti per l'operatore di primati. Sono riportate poi le principali zoonosi che possono essere considerate tra le più pericolose e che si manifestano con maggiore frequenza. Si passa poi a descrivere la patologia clinica dei primati suddividendo le malattie in due gruppi essenziali: quelle dell'apparato digerente e quelle dell'apparato respiratorio con le relative terapie.

Summary (Methodologies for setting up primate breeding). - The following points are thought to be fundamental to set up a primate breeding: environment, personnel, the animal species housed, and the clinical check-up. After a brief description of a reference Center, where animals are housed under complete environmental safety conditions, the A.A. list the vaccinating treatments mandatory for personnel working in animal contact, as well as the necessary precautions to be followed by those working with primates. The most dangerous and frequent zoonoses are also described. The clinical pathology of primates is then surveyed; diseases and therapies thereof, have been subdivided in two groups, i.e. those of the gastro-intestinal tract and those of the respiratory apparatus.

INTRODUZIONE.

I parametri da prendere in considerazione in uno stabulario di primati non differiscono di molto da quelli che debbono essere considerati in uno stabulario per altri animali da esperimento, intendendo con la parola esperimento tutta la vasta gamma della ricerca che va dalla utilizzazione degli animali nelle prove cruento alla utilizzazione degli animali per il controllo comportamentale sia in condizioni naturali che sotto l'effetto di medicamenti.

Perciò è opportuno ricordare gli elementi base da tener presenti per una conduzione senza problemi: a) l'ambiente; b) il personale addetto; c) l'animale;

d) il controllo sanitario. L'interazione di questi fattori è talmente inscindibile che è sufficiente l'alterazione di uno di essi per squilibrare tutto l'andamento dello stabulario.

L'elemento ambiente può influire sulla salute degli animali a seconda che lo stabulario sia tutto esterno o tutto interno [9, 15]. Infatti, mentre uno stabulario all'aperto, con un semplice ricovero posizionato in una zona sotto vento, sarebbe l'ideale, spesso però per esigenze di spazio o per praticità di utilizzazione, molti primati vengono ospitati in ambienti chiusi [1, 3, 4].

Lo stabulario al chiuso può presentare gravi inconvenienti se non vengono rispettati il tenore di umidità, la temperatura ottimale ed i ricambi d'aria controllati e standardizzati. È infatti più frequente in questo tipo di allevamento l'insorgere di malattie di tipo respiratorio.

Le condizioni ambientali standards che generalmente vengono consigliate e utilizzate per questo tipo di animali da esperimento, sono spesso variabili in quanto sotto il nome di Primati sono raggruppate specie provenienti da varie zone geografiche e di taglia molto differente tra loro. Le stanze utilizzate devono essere tenute sempre a pressione negativa rispetto alle altre parti dell'edificio. Qualora si presenti un rischio abbastanza alto per il contagio, è necessaria la disponibilità di stanze di isolamento per gli animali infetti, per poter nebulizzare con sostanze disinfettanti le stanze ove l'infezione stessa si è manifestata (Tab. 1). Per la maggior parte delle specie provenienti dal vecchio mondo, è conveniente mantenere una temperatura oscillante tra 21-24 °C e una umidità relativa di circa il 55%. Per le scimmie di taglia più piccola provenienti dal « nuovo mondo » (per esempio la *Callitrix jacchus*), la temperatura deve essere portata e mantenuta intorno a 25-28 °C, con una umidità relativa del 60%. Inoltre devono essere assicurati 10-15 ricambi di aria ogni ora [1].

In molti centri di ricerca il sistema di stabulazione in gabbia di soggetti singoli della stessa specie o in coppia ha mostrato una soddisfacente reazione positiva sia dal punto di vista sanitario che comportamentale mentre la stabulazione separata delle singole specie è indispensabile perché favorisce le condizioni ottimali di sicurezza relative allo scambio e alla diffusione di qualsiasi contagio interspecie.

Specie come *Macaca irus* e *Macaca mulatta* del peso sotto i 4 kg possono essere stabulate in coppie utilizzando gabbie della misura di 78 cm di lunghezza, 78 cm di profondità e 91 cm di altezza con una porta delle dimensioni di 41 cm × 33 cm [4]. Specie di grossa taglia come babuini e scimpanzè al di sopra dei 40 kg. necessitano di stabulazione singola con gabbie di 183 cm di altezza, 122 cm di larghezza e 91 cm di profondità [5].

Per quanto riguarda primati di piccola taglia come i marmoset, questi possono essere mantenuti in coppie in gabbie di 91 cm di altezza, 45 cm di larghezza e 45 cm di profondità.

Per l'alimentazione di tali animali, ricordiamo che tutte le specie necessitano di una somministrazione giornaliera di cibi freschi come frutta e verdura associata ad una dicta standard in *pellets* di cui riportiamo una tabella tipo dei componenti, con le relative percentuali dell'analisi chimica (Tab. 1).

Tabella 1.

Componenti:

Farina integrale di frumento tenero: cloruro di sodio

Farina di estrazione di soja: ossido di magnesio

Fiocchi d'avena decorticata: oligo/elementi

Fosfato bicalcico precipitato: vitamine

Analisi chimica:

Acqua: 13 %

Fibra grezza: 4 %

Protidi grezzi: 19 %

Ceneri: 7 %

Lipidi grezzi: 3,5 %

Estratti inazotati: 66,5 %

Il personale addetto che accudisce, osserva e utilizza i primati deve essere idoneo alla loro sperimentazione per la quale occorre un'esperienza particolare ed una tendenza propria a trattare con questi soggetti e verso i quali occorre essere gentili ma decisi [5, 10]. Il personale deve essere sottoposto periodicamente a controllo sanitario rivolto all'accertamento di eventuali malattie trasmissibili che possono portare nocumento vicendevolmente o agli operatori o agli animali stessi [13]. Tale necessità deriva dalla possibilità che per la continua vicinanza possa instaurarsi un reciproco contagio con conseguenze igienico-sanitarie di tipo epizootico o epidemiologico.

I trattamenti immunizzanti e gli accertamenti sanitari che ritengo vadano inderogabilmente effettuati sono i seguenti: *a*) vaccinazione antitetanica; *b*) vaccinazione antirabbica; *c*) prova della tubercolina; *d*) visita clinica completa; *e*) esame completo del sangue; *f*) esame delle urine; *g*) esame delle feci; *h*) coprocoltura per la ricerca delle salmonelle; *i*) tampone orale; *l*) esame radiologico.

I controlli sanitari (*d-l*) possono essere ripetuti anche tre volte l'anno (Tab. 3).

Prendiamo ora in considerazione quelle che sono le precauzioni fondamentali ed i primi interventi che debbono essere eseguiti dall'operatore di primati e le malattie che tale operatore rischia di prendere per

contagio. Se si hanno ferite o abrasioni su parti esposte del corpo esse debbono essere adeguatamente ricoperte prima di entrare nello stabulario. In caso di morso, graffio o altra ferita questa deve essere immediatamente lavata con acqua e sapone facendo fuoriuscire più sangue possibile. La persona ferita deve essere subito trasportata da un medico. La scimmia morsicatrice deve essere messa in osservazione, anche se già dichiarata morsicatrice abituale, e controllata da una persona esperta per 10 gg. Qualora dovesse morire durante questo periodo, occorre inviare all'Istituto Zooprofilattico più vicino la testa dell'animale sulla quale verranno effettuati i controlli di legge onde accertare l'eventuale positività al virus rabido con prove sia immunologiche che biologiche. Il morsicato deve essere messo a conoscenza di tutti i possibili rischi che questa malattia può comportare.

Tutto il personale che lavora negli ambienti in cui vivono i primati deve indossare tute protettive, stivali di gomma e guanti. Nel periodo di quarantena è necessario indossare inoltre un camice ed una maschera. Il ricambio del camice è necessario quando si lascia la stanza e quando il camice usato deve essere sterilizzato. Il ricambio giornaliero degli indumenti utilizzati dovrebbe essere la norma fondamentale da applicare [11].

La manipolazione dei primati deve essere ridotta al minimo specie durante il periodo di quarantena e se possibile ogni spostamento di animali deve essere preceduto dalla somministrazione di un sedativo [13].

Si consiglia di fare in modo che sia presente più di una persona in ogni occasione in cui sono richiesti i maneggiamenti dei soggetti utilizzando inoltre Sodio tiopentale (Es. Farmotal) o meglio ancora Ketamina (Es. Ketalar) (dosi di 10 mg × kg per tutte le specie) per via intraperitoneale, intramuscolare o endovenosa. La cattura di scimmie fuggite deve essere eseguita con estrema prudenza e solo dopo aver ben chiuso tutte le possibili aperture attraverso le quali l'animale potrebbe uscire. Si sconsiglia sempre l'uso della cattura con le mani confidando nella conoscenza dei soggetti da prendere, mentre si consiglia di utilizzare al contrario una rete legata ad un lungo manico. Per sicurezza sarebbe bene somministrare un sedativo attraverso la rete, prendendo l'animale soltanto dopo che il farmaco ha avuto il suo effetto [15].

È da ricordare che le gabbie utilizzate in uno stabulario di scimmie debbono essere progettate con una parete mobile per poter facilmente costringere l'animale verso una parte della gabbia e per poter eseguire le varie manualità richieste come somministrazione di droghe, farmaci o anestetici [8].

Zoonosi. - Il problema più importante dipendente dai rapporti del personale addetto con i vari tipi di animali in allevamento è rappresentato dalle cosiddette « zoonosi » [6]. Seguendo la definizione dell'OMS del 1963 ricordiamo che si definiscono zoonosi tutte quelle malattie che sono trasmissibili naturalmente dagli animali all'uomo e viceversa. Naturalmente il potere infettante dei singoli agenti varia a seconda delle condizioni igieniche dell'ambiente e della preparazione tecnico-culturale del personale addetto. Inoltre non tutte le zoonosi (dei primati) interessano allo stesso livello: ve ne sono infatti alcune veramente pericolose ed altre che possono essere contratte senza produrre gravi conseguenze. Prendiamo quindi in considerazione quelle

Tabella 2. - Schematizzazione di uno Stabulario « Tipo » per Primati [1, 3, 4], modificata dagli autori.

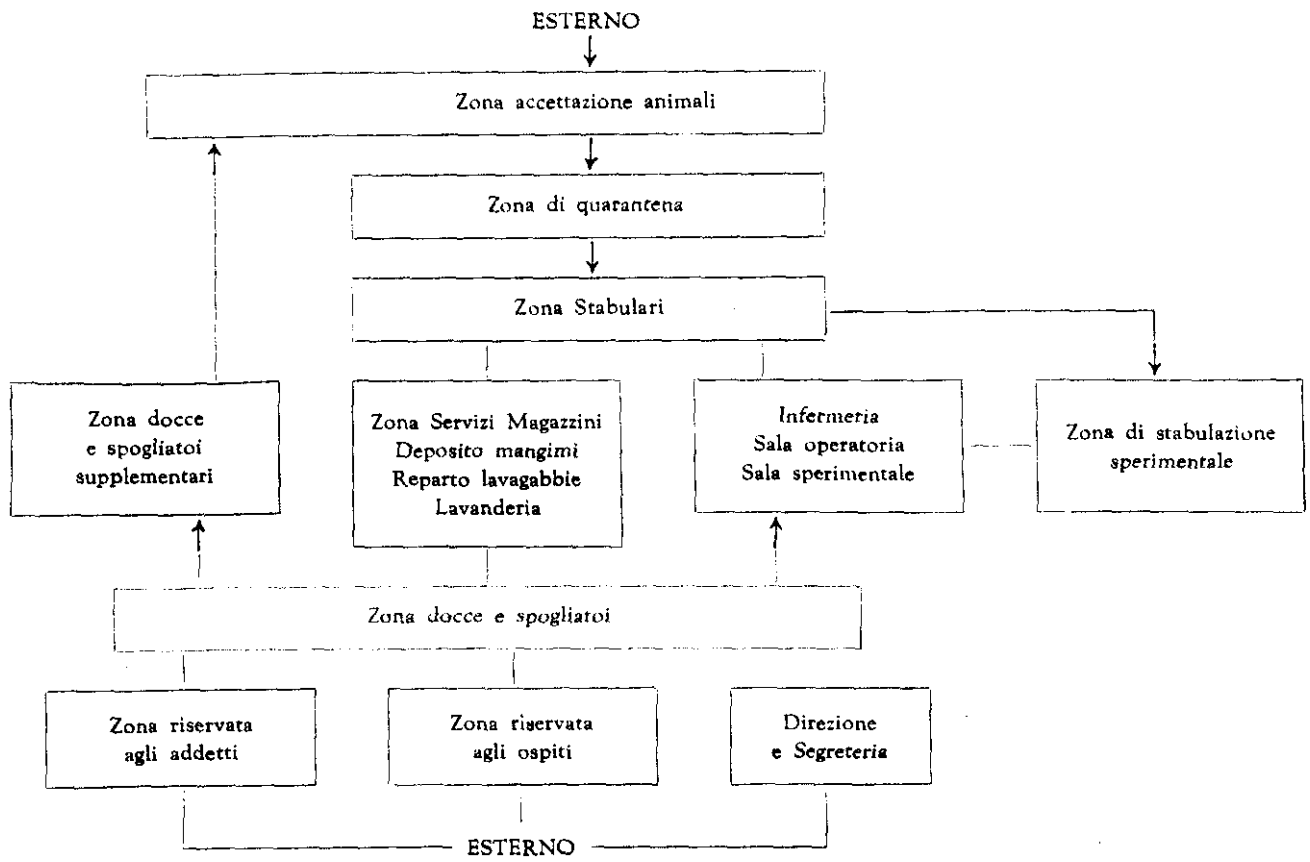


Tabella 3. - Elenco dei trattamenti immunizzanti e degli accertamenti sanitari cui debbono essere sottoposti periodicamente gli utenti di primati.

- 1) Vaccinazione antitetanica
- 2) Vaccinazione antirabbica
- 3) Prova della tubercolina
- 4) Visita medica completa
- 5) Esame completo del sangue
- 6) Esame delle urine
- 7) Esame delle feci
- 8) Coprocultura per la ricerca delle salmonelle
- 9) Tampone orale
- 10) Esame radiologico

giudicate più pericolose e che si manifestano con maggiore frequenza [6].

« B » Virus (*Herpes virus simiae*). - L'infezione da B-virus rappresenta probabilmente il più importante rischio di malattia specialmente quando si trattano scimmie del « vecchio mondo ». Questa malattia si manifesta naturalmente in alcune specie, in particolare nel rheso (*Macaca mulatta*) e nel cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Si presenta come malattia benigna nelle scimmie, clini-

Tabella 4. - Zoonosi.

« B » Virus o Herpes virus della scimmia
Tubercolosi
Salmonellosi
Shigellosi
Rabbia
Malattia di Marburg
Epatite infettiva
Ringworm (Micosi)

camente simile all'Herpes simplex nell'uomo e riconoscibile dalla presenza di ulcere erpetiche principalmente sulla lingua, sulle labbra, nella cavità buccale spesso in associazione con una infezione secondaria o batterica o fungina, in alcuni soggetti sono state osservate le lesioni caratteristiche anche su altre parti del corpo. La guarigione delle lesioni avviene spontaneamente nelle scimmie infette in un tempo variabile da 10 a 14 giorni dalla prima comparsa dei sintomi.

Recenti notizie, non pubblicate, riportano che può persistere in forma latente la persistenza del Virus « B » in scimmie guarite spontaneamente dall'infezione primaria. Esami sierologici hanno dimostrato la presenza di anticorpi « B-virus » in circa il 70-100 % di scimmie importate in Inghilterra e negli USA. Il numero dei

casi clinici attuali, comunque, in cui le lesioni erano presenti nelle nuove scimmie importate, nonostante punte del 10% occasionali, negli ultimi anni è stato vicino all'1% [6].

L'infezione nell'uomo è attribuibile a morsi e graffi, da parte di scimmie ammalate, o per contaminazione di ferite o abrasioni preesistenti con la saliva infetta perché contenente il virus ma non è esclusa la possibilità di contagio per via aerea attraverso l'aria. Il tutto conduce ad una irreversibile, progressiva e fatale mielite od encefalomielite. Contrariamente all'alta frequenza dell'infezione da virus «B» nelle scimmie, la malattia nell'uomo è relativamente rara tanto che solo 24 casi clinici nell'uomo sono stati riportati dai laboratori di ricerca di tutto il mondo. La maggioranza degli ammalati è morta con sintomatologia clinica caratteristica mentre coloro che sono sopravvissuti hanno portato come postumi delle forme di paralisi permanente. È stato segnalato un significativo caso di una probabile riattivazione di una infezione latente in un individuo che sicuramente non aveva avuto l'occasione di una esposizione al possibile agente patogeno da almeno 10 anni.

La diagnosi si può effettuare con l'esame clinico ma soprattutto con l'isolamento del Virus dai linfonodi e la titolazione degli anticorpi neutralizzanti.

La prevenzione si può attuare con l'esame sierologico sistematico degli animali provenienti da regioni africane.

Tubercolosi. - La tubercolosi è rara nei primati catturati allo stato selvatico e lontani da contatti umani, ma certe specie, specialmente la scimmia Rheso, sono suscettibili sia al ceppo umano che a quello bovino di *M. tuberculosis*. D'altra parte, il cynomolgus (*Macaca fascicularis*) e la scimmia vervet (*Cercopithecus aethiops*) sembrano essere particolarmente resistenti alla malattia. L'animale infetto presenta sintomi classici dello stato acuto che si sviluppa con un decorso rapido ed esito letale in circa 6/12 settimane preceduta da febbre elevata, astenia, dimagrimento e inappetenza.

Le manifestazioni cliniche spesso non sono evidenti e dato il polimorfismo della malattia tubercolare, la diagnosi clinica può essere fatta per esclusione di altre malattie che colpiscono gli stessi organi.

La diagnosi si può effettuare solo con gli accertamenti di laboratorio che prevedono la ricerca, per via microscopica, per coltura o con prove biologiche, nella saliva, nello striscio di tampone faringeo o con l'esame della cutireazione alla tubercolina.

Il contagio all'uomo avviene per via aerea o per contatto attraverso la cute e dopo un periodo di incubazione di 6-9 settimane. È da tenere presente che la contagiosità è permanente in tutte le forme di tubercolosi aperta.

La prevenzione si può attuare solo con esame diagnostico e con la cutireazione dato che clinicamente la malattia è evidente solo a stadio avanzato quando sono evidenti il dolore e la perdita delle normali condizioni di reattività.

Dissenteria ed altre infezioni enteriche. - Sono da ascrivere a questo gruppo le cause più comuni di morte nelle scimmie di recente importazione ed alcuni degli agenti patogeni responsabili sono anche infettivi per l'uomo. Le infezioni da Salmonelle non sono frequenti nelle scimmie e se sono riscontrate sono contratte da una forma umana.

Le infezioni da Shigellosi sono molto comuni nelle scimmie. È una malattia ubiquitaria che si manifesta con focoli epidemici nelle comunità delle scimmie. La sintomatologia si presenta con un quadro clinico tipico di sindrome infettiva grave: ipertermia, vomito, dimagrimento, coliche addominali evidenti per la dimostrazione degli spasmi di cui soffre l'animale, gli escrementi sono liquidi, contengono muco, sono sanguinolenti e dopo contratture dolorose dello sfintere anale può seguire il prollasso del retto. Dopo dieci giorni si ha un normalizzarsi della temperatura, un diminuire del numero delle scariche diarroiche, le feci riprendono colore e consistenza normali e l'animale guarisce ma può rimanere portatore sano [6].

La malattia nell'uomo si presenta con la stessa sintomatologia dell'animale.

La diagnosi differenziale nell'animale si effettua mediante coprocultura su feci fresche e l'evidenziazione della Shigella.

Per profilassi occorre effettuare una lotta agli insetti vettori, un isolamento delle scimmie che risultano positive e loro bonifica con somministrazioni di sulfamidici nella dose di 500 mg *pro die*.

Rabbia. - Sebbene soltanto un caso di rabbia sia stato descritto in tutte le scimmie importate in Inghilterra, non si esclude che altri casi clinicamente non osservati possono essere passati senza diagnosi. Molte specie usate nei laboratori sono originarie di regioni in cui la rabbia è enzootica. La diagnosi della malattia nelle scimmie è difficile dalle informazioni desumibili dai sintomi sebbene siano presumibilmente simili a quelli della malattia nell'uomo; per esempio si notano modificazioni nei modelli di comportamento, salivazione abbondante, dolorabilità nel focolaio di entrata dell'infezione, paralisi progressiva degli arti ed esito letale per paralisi respiratoria nel giro di 6 giorni. La trasmissione del virus può avvenire non solo attraverso il morso tra animale ed animale ma anche attraverso il contatto tra la saliva infetta e le mucose di un altro animale.

Oltre i rischi derivati dal maneggiamento di scimmie, esiste un altro rischio da parte di un eventuale animale infetto sfuggito dalla gabbia che potrebbe trasmettere la rabbia ad animali anche di altre specie sia domestici che selvatici. Per rendere minore questo problema di rischio di contagio esiste una legislazione che per l'Inghilterra riguarda l'importazione, la stabulazione ed il movimento di tutti i primati in Inghilterra che prevede periodi di controllo, in quarantena, lunghissimi.

Nell'uomo la malattia si manifesta con prurito e dolore al punto d'ingresso del virus; disturbi respiratori, idrofobia, crisi convulsive, delirio, paralisi progressiva e morte in brevissimo tempo da 4 a 6 giorni. Gli accertamenti, sia nell'uomo che nell'animale, si effettuano con esami di immunofluorescenza.

La profilassi si può eseguire solo con un attento controllo sugli animali provenienti da zone in cui la rabbia è permanentemente presente, nel qual caso gli animali dovrebbero aver già superato un periodo di condizionamento e quarantena nel paese d'origine che siano attestati dal certificato sanitario veterinario.

Malattia di Marburg. - Nel 1967 una malattia, portata da una singola importazione di scimmie (*Cercopithecus aethiops*) dall'Uganda, ha causato una seria malattia

emorragica in un certo numero di persone che lavoravano nei laboratori di ricerca d'arrivo di questi animali sia in Germania che in Jugoslavia. Ricerche successive hanno dimostrato che l'agente patogeno era un rhabdovirus altamente patogeno per le scimmie; negli animali infettati sperimentalmente la malattia febbrile ha causato il 100% di casi mortali. La malattia si presenta con febbre, con petecchie sulla pelle degli arti, del torace e del muso che può essere parimenti verificato nell'uomo con la stessa sintomatologia caratterizzata in periodi susseguenti da febbre, cefalea, mialgia, nausea, diarrea acquosa, diatesi emorragiche, interessamento del sistema nervoso centrale, trombocitopenia, ittero.

La diagnosi si può eseguire solo in laboratorio o con l'isolamento dell'agente patogeno dal sangue, dall'urina o da un tampone laringeo o con il prelievo dall'animale morto di milza, polmone e fegato in cui si possono notare corpi di inclusione nettamente delimitati e grandi. Il virus è facilmente visibile al microscopio elettronico sia da colture cellulari sia da sangue di cavie, inoculate per via intraperitoneale.

Epatite infettiva. - Molte specie di primati sono noti per essere portatori del virus dell'epatite delle scimmie trasmissibile all'uomo, ed alcuni primati sono sospetti anche di essere portatori del virus dell'epatite umana.

Lo scimpanzè è l'animale che viene più spesso associato a questo problema ma anche alcune scimmie del Sud America come la *Callithrix jaccus* (marmoset) possono essere coinvolte in questo problema.

Virus erpetici. - L'aumentata conoscenza dell'ubiquità del gruppo dei virus erpetici ha mostrato che molti di questi virus, in aggiunta al virus «B», sebbene causino malattie benigne nei loro ospiti naturali, inducono violente malattie quando sono trasmesse ad un nuovo ospite.

È noto il sospetto che altri virus erpetici di scimmie che potrebbero causare gravi malattie nell'uomo, possono essere evidenziati in futuro, forse in specie di scimmie che non sono state ancora usate nei laboratori. Dal 1958 sono stati identificati altri sette virus erpetici provenienti da scimmie americane come *Sanguinus*, *Aotus* e *Saimiri*.

Dermatomicosi. - Sebbene non siano un grosso rischio, le lesioni micotiche della pelle si possono qualche volta incontrare nei primati; per esempio il *Trichophyton* e il *Microsporum* sono stati osservati nei macachi. La malattia può infettare l'uomo, producendo frequentemente infezioni più gravi che negli ospiti normali e possono essere sottoposte a terapia con trattamento di farmaci idonei.

La diagnosi si effettua con l'esame colturale su terreni specifici.

Quarantena.

Il rischio più grande deriva dal maneggiamento di animali di recente importazione [1]. Sarebbe essenziale, perciò, che ogni nuovo stock fosse quarantinato, prima di essere utilizzato, sia singolarmente che in coppia, per un periodo di circa 6/12 settimane. È utile comunque sapere che questo periodo non è sufficiente per il controllo della rabbia. Durante la qua-

rantena dovrebbero essere somministrate delle tetracicline e dei sulfamidici alle scimmie come misura profilattica oltre al test della tuberculina. Un metodo di controllo della tubercolosi è dato da una dose di 0,1 cm³ di proteine purificate derivate (PPD) dai mammiferi o dalla Old Tuberculina (OT) contenente da 1.000 a 2.000 unità (i.u.) per via intradermica e generalmente il luogo della iniezione è sopra la palpebra. Per evitare rischi derivati dal maneggiamento degli animali questo procedimento è meglio farlo dopo un completo periodo minimo di quarantena. Tre test bisettimanali dovrebbero essere fatti successivamente con test di 6 mesi di intervallo. L'OMS raccomanda dei tests ogni 2-3 settimane per gli animali che vivono in colonie. Tutti gli animali che danno una risposta positiva al test devono essere soppressi e successivamente sottoposti a esami necroscopici. Il maneggiamento degli animali durante la quarantena deve essere molto limitato.

Personale.

In vista dei rischi della tubercolosi, solamente le persone che hanno avuto un Mantoux positivo o a cui è stato somministrato un vaccino BCG dovrebbero essere utilizzate in uno stabulario per scimmie.

È raccomandato inoltre per l'evidenziazione della tubercolosi un esame annuale con Raggi X di tutto lo staff coinvolto, mentre due esami annuali sono raccomandati per le persone che hanno contatti diretti con gli animali; dovrebbero inoltre essere immunizzati contro il tetano e la rabbia. È raccomandato inoltre di portare una carta medica per tutti quelli che sono a contatto con primati o i loro tessuti con un nome ed un indirizzo del medico personale, specializzato nella conoscenza delle malattie che si possono contrarre lavorando con le scimmie.

PATOLOGIA DEI PRIMATI.

La patologia dei primati è assai complessa e non si può fare una sua esposizione seguendo il piano classico di quella dei nostri comuni animali domestici [2, 7, 12, 14].

Tale esposizione non verrà suddivisa per gruppi di malattie infettive sporadiche e parassitarie, ma seguendo un diverso metodo sistematico, ed una classificazione eziologica.

Sulla base di queste norme possiamo evidenziare due tipi fondamentali di malattie:

- I) malattie dell'apparato digerente;
- II) malattie dell'apparato respiratorio.

I) MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE.

Le cause di tali malattie possono essere di origine: a) psicologica; b) infettiva; c) parassitaria e d) virale, sempre con il risultato di una enterite.

a) Enterite psicologica.

Eziologia: le cause che possono determinarla sono soprattutto le condizioni ambientali come il trasporto, il regime alimentare, il cambio brusco della temperatura e lo spavento:

Tabella 5. - *Malattie dell'apparato digerente.*

| C A U S E | Fattori | Sintomi | Terapia |
|--------------|---------------------------|---|--|
| Psicologica | Trasporto | | Alimenti digeribili |
| | Regime alimentare | | Antisettici intestinali |
| | Cambio brusco temperatura | | Reg. la temp. media |
| | Spavento | | Cloranfenicolo + Vit. B Stato di quiete |
| Infettive | <i>Shigella dis</i> | Edema faccia e collo | Fermenti lattici |
| | | Astenia | Aliment. delicata |
| | | Feci liquide | Sulfamidici |
| | | Odore putref. | Vit. C e B |
| | Salmonellosi | Identici | Fermenti lattici |
| | | Prognosi benigna | Aureomicina Neomicina solfato Vitamine C e B |
| | Pseudotubercolosi (rara) | Cachessia Pelo arruffato Indifferenza Diarrea Crisi epilettiforme | Solo diagnosi « post mortem » |
| | Leptosirosi | Diagnosi sierologica | Tetracicline Inositolo, colina |
| | Spirochetosi | Enterite | Arsenicali, antibiotici |
| | Strongilosi da larve | Coliche | Thibenzolo |
| | Strongilosi da adulti | Diarrea fetida Duodenite Noduli parassitari | Piperazina |
| | Esofagostomosi | Diarrea | Exylresorcinolo |
| | L. nematode | Cachessia Anemia | Antielmint. vari |
| Parassitarie | Ascaridiosi | Enterite cronica | Adipato di Piperazina |
| | | Coliche | |
| | | Ipertermia | |
| | | Tosse | |
| | | Dimagrimento | |
| | | Anemia | |
| | | Occlusione intestino | |
| | | Occlusione coledoco | |
| | | Vomito | |
| | | Prurito anale | Adipato di Piperazina |
| | Ossiuriasi | Anoressia | Cloridrato di emetin |
| Amebiasi | Feci non formate | Bioduro di emetin | |
| | Feci fetide | Yatren/bismuto | |
| | Morte in 2 o 4 giornate | | |

Enteriti virali: il loro ruolo non è ancora stabilito nella complessa patologia delle malattie diarroiche.

Il trasporto determina la brusca alterazione di tre fondamentali fattori: il cambio repentino della temperatura, il cambio della dieta alimentare e lo spavento. Al momento della consegna gli animali che presentano già tale sindrome devono essere necessariamente respinti.

L'alterazione del regime alimentare determinata anche da una dieta non equilibrata può instaurare una sindrome funzionale che a sua volta può condurre ad uno stadio di infettività grave e difficile da trattare.

Cambio brusco della temperatura: in questi casi occorre fare molta attenzione nel regolare la temperatura e somministrare fermenti lattici per via orale e cloranfenicolo + vitamina B₁₂ (0,50 g + 250 gamma) per via parenterale.

Rumore: in questo caso se si mantengono gli animali in uno stato di quiete e somministriamo fermenti lattici si ottengono buoni risultati.

Sintomatologia: l'animale si presenta prostrato, tende ad appartarsi, le feci sono liquide e maleodoranti.

Diagnosi: si basa sull'indagine anamnestica.

Terapia: somministrazione di acqua da bere tiepida, e alimenti non fermentabili non irritabili delle vie digerenti e facilmente digeribili. Durante questo periodo occorre sospendere la somministrazione della frutta ed intervenire con antisettici intestinali per assunzione orale o per via parenterale. Se le cause sono dovute al cambio brusco di temperatura, il controllo di tale parametro deve essere oggetto della massima attenzione e si deve inoltre intervenire somministrando fermenti lattici per via orale e cloranfenicolo + Vitamina B₁₂ (0,50 g + 250 gamma) per via parenterale.

Quando le cause derivano da stress per rumore, uno stato di quiete e la somministrazione di fermenti lattici potranno condurre ad ottimi risultati.

b) *Enterite infettiva.* - Shigellosi.

Eziologia: causata dalla *Shigella dysenteriae* e dalla *Shigella flexneri*.

Sintomatologia: la comparsa dei sintomi di questa malattia dissenterica è improvvisa e con evoluzione rapida e mortale.

Segni generali: l'animale resta seduto in un angolo della gabbia con la testa e le braccia ripiegate tra gli arti inferiori, presenta anoressia e tende ad aumentare la sua astenia di ora in ora. Le feci sono liquide ed emanano cattivo odore, talvolta si percepisce odore della putrefazione.

Segni clinici specifici: edema della faccia e del collo che non appaiono come segni costanti.

La morte nei casi acuti interviene tra le otto e le dodici ore dall'inizio delle manifestazioni cliniche. Nei casi sub-acute essa interviene dopo tre o quattro giorni ma mai dopo una settimana dall'inizio dei sintomi.

Diagnosi: isolamento del batterio dalle feci; inoltre si può notare presenza di sangue e di muco e talvolta si possono vedere non solo tracce ma addirittura parti di mucosa intestinale completamente in degenerazione.

Terapia: la terapia sintomatica si effettua mediante somministrazione di fermenti lattici e con un'alimen-

tazione delicata e con forte concentrazione di carrube in polvere e acqua da bere tiepida.

La terapia specifica si attua mediante somministrazione di cloranfenicolo, vit. B₁₂, sulfamidici (dose 8 gr/kg) per tre giorni, vitamine del gruppo B, vit. C, soluzione fisiologica e glucosata in grandi quantità per reintegrare i liquidi perduti.

Qualora si presentassero anoressia e cachessia occorre somministrare idrolisato di proteine e destrosio.

Specie recettive: Scimpanzè, Gorilla, Urang Utan (*Pongo*), Gibbone (*Hylobates*), *Macaca mulatta*, *Macaca philippinensis*, *Papio hamadryas*, *Cercopithecus aethiops*, *Ateles*.

c) *Enterite batterica.* - Salmonellosi

Eziologia: causate principalmente da *Salmonella typhimurium* e *Salmonella stanley*, che causano enterocolite o colite ulcerosa.

Sintomatologia: è identica a quella già esposta per la Shigellosi, ma la prognosi è meno grave.

Diagnosi: isolamento del batterio dalle feci.

Terapia: in questo caso vanno associati tre tipi di terapia: quella sintomatica mediante alimenti delicati, come carruba in polvere, fermenti lattici, eliminazione della frutta ed acqua da bere tiepida, quella specifica con somministrazione di antibiotici a largo spettro come auromicina e neomicina solfato per via parenterale e quella di aiuto con vitamine del gruppo B e C, e soluzione fisiologica e glucosata.

Specie recettive: Scimpanzè, Gorilla, Urang Utan (*Pongo*), Gibbone (*Hylobates*), *Macaca mulatta*, *Macaca philippinensis*, *Papio hamadryas*, *Cercopithecus aethiops*, *Ateles*.

Pseudotubercolosi.

Eziologia: causata dalla *Yersinia pseudotuberculosis*.

Sintomatologia: si riscontrano costantemente cachessia, estrema debolezza, pelo arruffato, completa indifferenza al mondo circostante.

La morte sopravviene all'improvviso senza prodromi. Meno costantemente si manifestano: diarrea, dissenteria e crisi epilettiformi.

Diagnosi: isolamento ed identificazione del microorganismo. Durante l'esame necroscopico, le lesioni più appariscenti sono i noduli epatici e splenici con aumento di volume dei linfonodi mesenterici.

Terapia: è in funzione dell'antibiogramma.

Specie recettive: *Cercopithecus spp.* e *Papio spp.*

d) *Enteriti parassitarie.* - Strongilosi.

Eziologia: tre sono le specie caratteristiche nei primati: *Strongyloides fulleborni*, *S. cebus*, *S. stercoralis*.

Sintomatologia: si possono distinguere due patologie: a) quella prodotta dalle larve e b) quella prodotta dai vermi adulti. Clinicamente la malattia causata dalle

larve produce leggere coliche a ripetizione poiché queste si trovano principalmente nell'arteria mesenterica.

Essendo stato accertato che queste impiegano circa quattro mesi per passare allo stato adulto, è la larva di tre mesi che per migrazione arriva all'intestino, dando luogo alla patologia tipica da strongili adulti.

Il parassita adulto si installa di preferenza nell'intestino crasso e in quello cieco. Gli strongili che sono forniti di una ventosa rostrata con tre denti, aderiscono alla mucosa provocando emorragie e piccole ulcere intestinali.

Su quest'ultimo possono instaurarsi batteri intestinali che possono provocare processi infiammatori, diarrea fetida, enterite cachetizzante, duodenite, anemia, ecc. La reazione della mucosa intestinale che subisce l'attacco degli strongili provoca la formazione di caratteristici noduli (noduli parassitari).

Diagnosi: identificazione delle larve e delle tipiche uova nelle feci.

Terapia: si consiglia l'uso del thibenzolo.

Specie recettive: tutte le scimmie.

Esofagostomosi.

Eziologia: è causata da *Oesophagostomum Apistomum*, *O. bifurcum*, *O. aculeatum*.

Sintomatologia: si localizza nella sottomucosa delle ultime parti dell'intestino tenue e nell'intestino crasso, causando numerose granulazioni il cui volume oscilla tra quello di una testa di spillo e quella di un pisello. In tutti i noduli, si può constatare la presenza del parassita, in forma di larva. I noduli, una volta sezionati, non contengono più larve poiché attraverso piccole ulcere sulla parete esse sono migrate nel tratto intestinale.

La formazione di noduli è causata da una reazione infiammatoria della sottomucosa che provoca un'essudazione del plasma sanguigno. Nello stesso tempo si provoca un edema delle pareti intestinali ed un'ipertrofia dei linfonodi mesenterici poiché tale parassitosi si complica spesso con un'infezione batterica.

L'animale infetto presenta diarrea e dimagrimento progressivo, anemia e cachessia.

Diagnosi: è molto delicata e talvolta questa enterite parassitaria può essere confusa con un'enterite cronica. Pertanto bisogna identificare le larve delle uova presenti nelle feci.

Terapia: non sempre risulta efficace ma talvolta sulle larve agiscono l'exylresorcinolo o antielmintici usuali.

Specie recettive: a seconda della specie di parassita sono interessati: *Gorilla gorilla*, Schimpanzè, (*Pantroglodytes*), *M. cynomolgus*. L'incidenza di questa infezione nelle scimmie di recente importazione è dell'ordine del 25 % dei casi.

Ascariidiosi.

Eziologia: è causata da *Ascaris columnaris*.

Sintomatologia: si possono distinguere due tipi di sintomatologia:

1) *Sintomatologia ordinaria*, con enterite cronica accompagnata da coliche, ipertermia, tosse, dimagrimento progressivo, anemia. Tali sintomi possono spesso essere confusi con la sintomatologia di una bronchite.

2) *Sintomatologia eccezionale*, con occlusione intestinale e coliche intense per ostruzione. Peritonite seguita da morte in 24/48 ore. Occlusione del coledoco, dei dotti biliari e del dotto pancreatico.

Talvolta si manifestano conati di vomito per irritazione della parete dello stomaco e conseguente eccitazione dei centri nervosi.

Diagnosi: identificazione delle uova mediante esame microscopico delle feci.

Terapia: la somministrazione di piperazina come adipato di piperazina mescolato al cibo si dimostra la più efficace terapia e la meno tossica, perché la dose tossica è molto lontana dalla dose terapeutica che è di 100 mg/kg di peso per 6 giorni consecutivi.

Specie recettive: tutte.

Ossiuriasi.

Eziologia: è causata da *Enterobius vermicularis*.

Sintomatologia: presenta una sintomatologia semplice, cioè con persistente prurito anale.

Diagnosi: identificazione delle uova mediante esame microscopico delle feci.

Terapia: adipato di piperazina, vanquin.

Specie recettive: tutte.

Amebiasi.

Eziologia: causata da *Entameba histolytica* l'infestazione avviene per ingestione di cisti eliminate e veicolate attraverso l'acqua, gli alimenti, gli escrementi e le mosche.

Sintomatologia: la comparsa dei sintomi è simile alla Shigellosi; il soggetto presenta stato di abbattimento, diminuzione di appetito, consistenza variabile delle feci talvolta di colore grigio-giallastro, liquide, sanguinolente, spesso fetide.

La diarrea si presenta inizialmente a intermittenza e poi con continuità.

La morte sopravviene rapidamente tra il 2° e il 4° giorno. Talvolta si può constatare un apparente miglioramento seguito da una ricaduta mortale.

Diagnosi: identificazione del protozoo nelle escrezioni fecali.

Terapia: cloridrato di emetina per via intramuscolare o sottocutanea nella dose di 0,02 o 0,05 gr al giorno per 8-10 giorni. Questo prodotto decisamente tossico non può essere ripetuto prima di un mese. Inoltre si possono utilizzare: Arsenobenzolo, Yatren Bismuto, Biioduro di Emetina.

Specie recettive: soprattutto le scimmie di origine africana.

Tabella 6. - *Malattie dell'apparato respiratorio.*

| C A U S E | Fattori | Sintomi | Terapia |
|-----------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|
| Orig. batterica | Polmonite (Pneumococco) | P. primaria: forma acuta lobulare forma cronica | Antibiotici Aerosol Eucaliptolo |
| | Tubercolosi (Microbatterio T.) | P. second. apatia dimagrimento dispnea Dimagrimento Pelo irto Tosse Apatia Ipertrofia linf. Diagn. tubercul. | Sacrificio |
| Orig. virale | Corizza | | |
| | Influenza | | |
| | Polmonite virale | | |

II) MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO.

a) *Malattie di origine batterica.* - Polmonite.

Eziologia: causata da *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*.

Sintomatologia: questa malattia colpisce sia l'uomo che i primati con forme di polmonite primaria a cui possono seguire forme di broncopolmonite secondaria, streptococcosi, pasteurellosi, ecc.

La forma primaria è una sindrome sporadica inter-nale che si presenta in forma acuta lobulare e che si sviluppa rapidamente fino a portare, in 5-8 giorni, alla morte se non si è intervenuti con adatte terapie.

La forma secondaria si presenta in maniera prolun-gata con possibilità di cronicizzazione dando apatia, dimagrimento, dispnea e cianosi.

Tali due forme se trascurate e non curate possono determinare varie complicazioni come setticemia, pleu-rite, pericardite, meningite purulenta.

Diagnosi: mediante isolamento in coltura batterio-logica del microrganismo prelevando strisci di tessuto polmonare o essudato.

Terapia: viene generalmente consigliato l'uso di antibiotici per via parenterale, sulfamidici e aerosol di eucaliptolo.

Specie recettive: tutte.

Tubercolosi.

È una malattia che colpisce sia le scimmie recente-mente importate che quelle già in cattività e già prece-dentemente descritta.

Sintomatologia: si divide in sintomi comuni ad un gran numero di malattie dei primati, quali dimagri-mento, pelo dritto, tosse, apatia e in sintomi più o

meno specifici, quali ipertrofia dei gangli alla palpa-zione.

Localizzazione: la malattia si può localizzare ai pol-moni, fegato, milza, pelle e più raramente alle meningi, alle ossa e alle articolazioni (artropatia del ginocchio e male di Pott dorso-lombare).

Lesioni: possono essere principalmente miliari e al centro noduli con pus denso e vischioso.

Controllo: si procede alla tubercolinizzazione intra-dermopalpebrale sistematica inoculando 0,1 ml di tuber-colina, ottenuta su mezzo sintetico e con titolo a 25.000 UI/ml, nella palpebra e nella pelle dell'addome, o ino-culando forti dosi di tubercolina e ricercando un even-tuale rialzo febbrile.

Terapia: non esiste terapia per la scimmia sospetta di tubercolosi perché essa deve essere soppressa.

b) *Malattie di origine virale.*

La corizza e l'influenza colpiscono le scimmie supe-riori mentre la polmonite virale colpisce in maggior misura le scimmie inferiori e specialmente il Macaco. Spesso quest'ultima è mascherata da complicazioni batteriche secondarie. La terapia si basa sull'assunzione di cloramfenicolo associato a vitamina B₁₂.

c) *Altre affezioni.*

Altre affezioni che colpiscono le scimmie possono essere: 1) malattie del sistema nervoso; 2) malattie dell'apparato circolatorio; 3) affezioni tumorali; 4) forme di avitaminosi.

1) MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO.

Possono distinguersi in malattie virali, batteriche e non infettive.

Malattie virali.

Sono la poliomielite, con casi rari descritti; la rabbia, encefalomieliti di diverse origini, virus B.

Malattie da infezioni batteriche.

Si distinguono in primarie da pneumococco e secondarie con meningite precedute da forme respiratorie o dissenteria.

Il tetano colpisce facilmente le scimmie che presentano semplicemente una ferita superficiale.

Sintomi: si ha minor vitalità dell'animale; lentezza dei movimenti specie della masticazione, a causa della grande tonicità dei masseteri: flessione delle braccia e delle gambe con escare da decubito. La terapia consiste nella pulizia continua e profonda della piaga per eliminare eventuali focolai secondari di infezione che potrebbero formare delle tossine neutralizzanti l'anatossina terapeutica. Si fanno delle iniezioni intramidollari di anatossina in forti dosi per i primi due giorni. Il tono muscolare normale dovrebbe riprendersi rapidamente.

Malattie non infettive.

Le malattie demielinizzanti sono con demielinizzazione limitata alla sostanza bianca, tipica delle scimmie, e con evoluzione in 1-3 mesi. Si possono avere tre forme di malattia:

a) forma spinale: si ha tremore delle mani, atassia, perdita del senso dell'orientamento, perdita delle forze e paralisi flaccida degli arti inferiori e della coda, incontinenza urinaria e fecale;

b) forma cerebrale: con convulsioni, emiparesi e talvolta distonia cervicale con collo in torsione;

c) forma ottica: che porta ad una perdita totale della vista pur rimanendo intatte le varie camere e le diverse fasce tissulari dell'occhio. Si hanno invece lesioni a carico del nervo ottico e del lobo occipitale.

Ricevuto il 20 luglio 1982.

Accettato il 27 maggio 1983.

2) MALATTIE DELL'APPARATO CIRCOLATORIO.

Comprendono ipertensione, insufficienza coronarica, infarto del miocardio, arteriosclerosi.

Queste malattie si notano in modo particolare nelle scimmie che sono in cattività da lungo tempo e sembrano essere provocate dallo stress dovuto alle condizioni sfavorevoli della cattività, quali la minore possibilità di movimento, tanto è vero che scimmie messe in grandi gabbie o in piccoli parchi ne soffrono più raramente.

Anche l'arteriosclerosi è dovuta alla limitazione dei movimenti dell'animale ed anche all'alimentazione ricca di grassi animali e vegetali.

Altre malattie che colpiscono i primati sono la Malaria, spesso inapparente, la Piroplasmosi e la Trypanosomiasi che sono poi dei parassiti ematici.

3) AFFEZIONI TUMORALI.

Le forme tumorali descritte ma non studiate si limitano ad alcuni casi di sarcomi e fibromi.

4) FORME DI AVITAMINOSI.

Si hanno malattie da squilibrio alimentare, causate principalmente da carenza di vitamina B₁₂ con lesioni dermiche squamose, lesioni estese a livello della mucosa boccale e dissenteria. Nessuna terapia dà buoni risultati anche perché spesso l'apparizione della patologia costringe ad intervenire troppo tardi. Si somministrano comunque fermenti lattici per ristabilire la flora intestinale, estratti epatici, complessi vitaminici B e si cerca di migliorare l'alimentazione.

BIBLIOGRAFIA

1. AA.VV. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. Churchill Livingstone: Edinburgh-London 1976.
2. BENIRSCHKE, K., GARNER, F. M. & JONES, T. C. 1978. *Pathology of Laboratory Animals*. Vol. I e vol. II. Springer-Verlag New York Inc.
3. COID, C. R. 1967. A System of caging monkeys. *Lab. Anim.* 1: 25.
4. COID, C. R. 1968. Building design in relation to function of a laboratory primate unit. *Lab. Anim. Symp.* 1: 113.
5. DAVIS, J. H., BRUCE, R. McP. & MOOR-JANKOWSKJ, J. 1969. Maintenance and handling of primate animals for medical research *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 162: 329.
6. FIENNES, R. N. T.-W. 1967. *Zoonoses of Primates (the Epidemiology and Ecology of Simian Diseases in Relation to Man)* Weidenfeld and Nicolson, London.
7. FIENNES, R. N. T.-W. 1972. *Pathology of Simian Primates*. Vol. I e II, Basel: Karger.
8. HARTLEY, E. G. 1964. A container for the short distance transfer of laboratory monkeys. *Lab. Anim. Care* 14: 103.
9. KAYE, H., POVAR, M. L. & SCHRIER, A. M. 1966. Rearing of *Macaca mulatta* from birth. *Lab. Anim. Care* 16: 476-486.
10. KENNARD, M. A., THEODORE, C. & FULTON, F. Ruch and John. 1946. The housing, care, and surgical handling of laboratory primates. *Yale J. Biol. Med.* 18: 443-471.
11. LANG, E. M. 1966. The care and breeding of anthropoids. In: *Some Recent Developments in Comparative Medicine*, ed. Fiennes, R. N. T.-W. Symp. Zool. Soc. London. 17: 113-125.
12. LAPIN, B. A. & YAKOVLEVA, L. A. 1963. *Comparative Pathology in Monkeys*. Springfield, Ill.: Thomas.
13. PERKINS, F. T. & O'DONOGHNE, P. 1969. *Hazards of Handling Simians*. London: Laboratory Animals Ltd.
14. RUGH, T. C. 1959. *Diseases of Laboratory Primates*. Philadelphia: Saunders.
15. VALERIO, D. A., MILLER, R. L., INNES, J. R. M., COURTNEY, K. D., PALLOTTA, A. J. & GRUTTMACHER, R. M. 1969. *Macaca mulatta: Management of a Laboratory Breeding Colony*. New York: Academic Press.

Nota sulla mortalità per coorti per tumori polmonari e laringei in Italia

M. MARCHI (a), M. A. VIGOTTI (a) e R. SARACCI (b)

(a) Università di Pisa, Corso di Statistica per Scienze Biologiche; (b) International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Riassunto. - Sulla base delle fonti ufficiali ISTAT è stata eseguita un'analisi per coorti di nascita delle mortalità per tumori polmonare e laringeo, suddivisa per sesso, per gli anni 1951-52, 1961-62, 1971-72. La mortalità per tumore polmonare in Italia risulta ancora in ascesa per entrambi i sessi, ma in modo più accentuato per i maschi, e presenta una differenza marcata fra la coorte del 1890 e quella del 1900. Mentre per i maschi tale fenomeno si può ricongiungere all'andamento del consumo nazionale di sigarette, per le femmine sembrano entrare in gioco fattori diversi per i quali è auspicabile un'analisi più approfondita. Per il tumore laringeo l'andamento della mortalità per i maschi ha caratteristiche simili a quello della mortalità per il tumore polmonare, con valori assoluti minori, mentre per le femmine si è riscontrato un andamento più anomalo. La correlazione con alcune variabili demografiche e ambientali conferma per il tumore polmonare l'importanza primaria del fumo di tabacco mentre appaiono meno chiari i risultati per il tumore laringeo.

Summary (Cohort analysis of the mortality for lung and larynx cancer in Italy). - A birth cohort analysis for lung and larynx cancer mortality was performed on the basis of official data (from Central Institute of Statistics), divided by sex, for the years 1951-52, 1961-62, 1971-72. Lung cancer mortality is on increase for both sexes, but in particular for males, and shows a clear rise between 1890 and 1900 cohort. While for males this phenomenon seems to be related to the trend of national consumption of cigarettes, for females other factors, requiring a deeper analysis, might be important.

Larynx cancer mortality for males has a similar behaviour to lung cancer mortality, while for females the trend appears more anomalous. Correlation between SMR'S and some demographic and environmental variables confirms the primary weight of tobacco smoke on lung cancer mortality but gives less clear results for larynx cancer mortality.

PREMESSA.

Il tipo di analisi più frequente e più facile dei dati di mortalità, specifici per causa e per classe di età, è quello del confronto in senso trasversale, con la comparazione cioè della mortalità intervenuta in un certo

periodo di tempo (ad es. nell'anno X) rispetto a quella riscontrata in un altro periodo di tempo (ad es. l'anno Y). In questo modo però non si utilizza che una parte della informazione disponibile nel senso che se nell'arco di tempo oggetto d'indagine è intervenuta l'introduzione (o la rimozione o la modificazione) di un fattore di rischio i cui effetti negli esposti persistono nel tempo, questo tipo di analisi non riesce a separare in modo completo l'influenza dovuta all'età rispetto a quella dovuta al fattore in questione. L'analisi in senso trasversale si presta cioè a mettere in evidenza fattori capaci di influenzare i tassi di mortalità con un'azione relativamente immediata e con una ridotta latenza di tempo fra esposizione ed effetto (« effetto di periodo »), mentre è inadeguata per evidenziare l'effetto di quei fattori che agiscono, ad esempio, precocemente nella vita degli individui ma che si traducono in aumentate probabilità di morte anche molti anni dopo. Potrebbe accadere infatti che il tasso specifico di mortalità appaia inferiore per soggetti in classe di età più anziana rispetto ad altri più giovani ove sia intervenuta una esposizione a fattori di rischio che abbia interessato solo certe generazioni e non altre e ciò potrà essere ben evidenziato mediante l'analisi comparativa di diverse coorti in senso longitudinale. Seguendo l'andamento dei tassi specifici per età per soggetti della stessa coorte di nascita man mano che questa invecchia e ponendo a confronto tale andamento con quello delle coorti successive nel tempo si ha infatti la possibilità di evidenziare in modo più chiaro e completo come l'effetto (« effetto di coorte ») dovuto al fattore si vada sovrapporre a quello che è l'aumento dei tassi specifici con il progredire dell'età.

In realtà la separazione degli effetti di periodo, età e coorte non risulta sempre chiara e priva di ambiguità e, da un punto di vista statistico, pone un interessante e complesso problema di identificazione di effetti [1] su cui non si entra in questa sede.

Richiamando — a un livello più elementare — quanto esposto negli « Esercizi e Schemi di Epidemiologia » [2] riproponiamo questo tipo di analisi per i dati di mortalità italiani (distinti per sesso) a cavallo dei censimenti del 1951-1961-1971 per carcinomi polmonari [3] e per carcinomi laringei nell'attesa che i risultati del censimento 1981 permettano di aggiornare e completare le osservazioni fatte.

MATERIALI E METODI.

Sono state utilizzate le fonti ufficiali ISTAT per i dati riferiti a:

- totale della popolazione nazionale (censimenti dal 1861 in poi) e regionale per classi di età e sesso ai censimenti del 1951, 1961, 1971;

- numero totale dei morti a livello nazionale e regionale per tutte le cause, per tutti i tipi di tumore maligno, per carcinoma polmonare e per carcinoma laringeo, suddivisi per età e sesso, per gli anni 1951-52, 1961-62, 1970-71.

I tassi specifici per età e sesso sono stati calcolati utilizzando la media dei morti del biennio ed i valori delle popolazioni ai diversi censimenti (Tab. 1 e 2).

Per la metodologia di analisi della correlazione fra i rapporti standardizzati di mortalità regionale ed il fumo e le variabili demografiche ed ambientali, vedere R. Saracci [3].

Tabella 1. - Tassi di mortalità (per 100.000 per anno) Italia-Maschi 1951-1971.

| CLASSI DI ETÀ | 1951-1952 | 1961-1962 | 1970-1971 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 2 | 2 | 2 |
| <i>Carcinoma polmonare</i> | | | |
| 0-4 | 0,09 | 0,18 | 0,18 |
| 5-14 | 0,1 | 0,14 | 0,04 |
| 15-24 | 0,31 | 0,25 | 0,27 |
| 25-34 | 0,79 | 1,19 | 1,67 |
| 35-44 | 5,77 | 7,84 | 12,98 |
| 45-54 | 28,20 | 41,85 | 53,37 |
| 55-64 | 47,74 | 125,51 | 157,31 |
| 65-74 | 37,77 | 128,86 | 256,17 |
| 75+ | 27,36 | 69,99 | 170,00 |
| TOTALE ... | 10,43 | 27,06 | 46,85 |
| <i>Carcinoma laringeo</i> | | | |
| 0-4 | — | 0,02 | 0,07 |
| 5-14 | — | 0,03 | — |
| 15-24 | 0,04 | 0,03 | — |
| 25-34 | 0,1 | 0,18 | 0,03 |
| 35-44 | 1,15 | 1,41 | 2,39 |
| 45-54 | 6,69 | 7,16 | 10,18 |
| 55-64 | 14,60 | 21,95 | 25,27 |
| 65-74 | 17,31 | 29,71 | 40,38 |
| 75+ | 16,07 | 23,87 | 39,36 |
| TOTALE ... | 3,33 | 5,43 | 8,02 |

Tabella 2. - Tassi di mortalità (per 100.000 per anno) Italia-Femmine 1951-1971.

| CLASSI DI ETÀ | 1951-1952 | 1961-1962 | 1970-1971 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 2 | 2 | 2 |
| <i>Carcinoma polmonare</i> | | | |
| 0-4 | 0,04 | 0,12 | 0,07 |
| 5-14 | 0,03 | 0,06 | 0,06 |
| 15-24 | 0,11 | 0,18 | 0,21 |
| 25-34 | 0,42 | 0,80 | 0,50 |
| 35-44 | 1,72 | 2,21 | 2,17 |
| 45-54 | 4,86 | 6,16 | 6,71 |
| 55-64 | 9,86 | 14,29 | 15,98 |
| 65-74 | 15,49 | 23,74 | 28,12 |
| 75+ | 14,45 | 27,44 | 36,51 |
| TOTALE ... | 3,13 | 5,38 | 6,99 |
| <i>Carcinoma laringeo</i> | | | |
| 0-4 | — | — | 0,05 |
| 5-14 | 0,01 | — | — |
| 15-24 | — | 0,01 | 0,04 |
| 25-34 | 0,01 | 0,05 | 0,01 |
| 35-44 | 0,13 | 0,14 | 0,03 |
| 45-54 | 0,43 | 0,39 | 0,51 |
| 55-64 | 0,97 | 1,00 | 0,79 |
| 65-74 | 2,24 | 1,64 | 1,71 |
| 75+ | 2,69 | 2,95 | 3,35 |
| TOTALE ... | 0,37 | 0,40 | 0,46 |

ANDAMENTO NEL TEMPO DELLA MORTALITÀ PER CARCINOMA POLMONARE E LARINGEO.

Se consideriamo il numero di decessi per carcinoma polmonare e laringeo in rapporto al numero totale dei decessi ed a quelli « per tutti i tipi di cancro » troviamo, con riferimento al carcinoma polmonare, che:

- nel 1951 tali decessi rappresentavano circa l'1 % del totale dei decessi per i maschi e lo 0,3 % per le femmine, e l'8,8 % dei decessi per tutti i tipi di cancro per i maschi e il 2,8 % per le femmine;

- nel 1971 invece il carcinoma polmonare ha contribuito per il 4,5 % dei decessi totale per i maschi e lo 0,8 % per le femmine, rappresentando il 22,5 % dei decessi per tutti i tipi di cancro per i maschi e il 4,4 % per le femmine;

con riferimento al carcinoma laringeo:

- nel 1951 tali decessi costituivano lo 0,3 % del totale dei decessi per i maschi e lo 0,04 % per le femmine, e il 2,8 % dei decessi per tutti i tipi di cancro per i maschi e lo 0,3 % per le femmine;

- nel 1971 tali morti hanno rappresentato lo 0,8 % del totale dei decessi per i maschi e lo 0,06 % per le femmine, mentre hanno contribuito per il 3,8 % ai decessi per tutti i tipi di cancro per i maschi e lo 0,3 % per le femmine.

Questo dimostra che, nell'arco di questi venti anni, la mortalità per entrambi i carcinomi ha subito un sensibile aumento specialmente per quanto riguarda il sesso maschile. Il fatto che tali carcinomi colpiscano con un'incidenza sempre maggiore il sesso maschile è confermato dallo spostamento, durante questo periodo, del rapporto tra i sessi (M/F) che, per il carcinoma laringeo, è passato dal valore di 9,00 del 1951 a quello di 17,43 del 1971, e per il carcinoma polmonare si è spostato da 3,33 nel 1951 a 6,70 nel 1971, mentre per la mortalità totale la variazione di tale rapporto è stata molto piccola: da 1,12 a 1,19.

In Fig. 1 sono riportati per un confronto l'andamento (profilo) della mortalità per tutti i tipi di cancro ed i profili della mortalità per carcinoma polmonare e per quello laringeo, nei due sessi, per il 1970-71. Per la mortalità per carcinoma polmonare c'è da notare:

- un ripido incremento con l'età (specialmente per i maschi) rispetto alla mortalità per tutti i tipi di cancro (fino a 60 anni);
- il non eccessivo incremento (o addirittura decremento per il sesso maschile) nelle età più avanzate, come è stato rilevato anche in altri paesi.

Per quanto riguarda il carcinoma laringeo si riscontra un andamento simile per la mortalità maschile con:

- il ripido incremento con l'età rispetto alla mortalità per tutti i tipi di cancro (fino a 50 anni);
- il non forte incremento o addirittura decremento dei tassi di mortalità nell'età più avanzata (come è stato rilevato anche in questo caso in altri paesi).

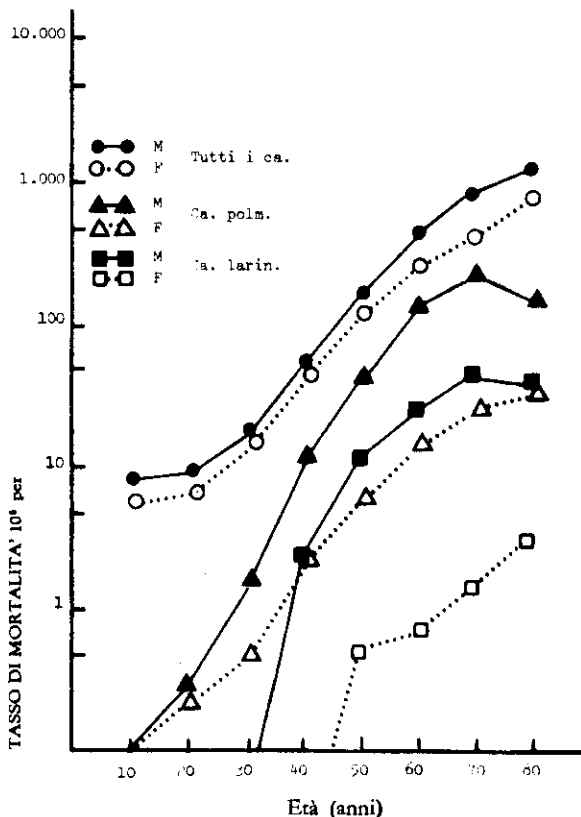


FIG. 1. - Tassi di mortalità per 100.000 per anno suddivisi per sesso, per tutti i tipi di carcinoma, carcinoma polmonare e carcinoma laringeo. Italia 1970-71

Anche per le femmine il grafico mostra, in rapporto all'età, una diversa dinamica nella distribuzione dei tassi di mortalità per carcinoma laringeo rispetto alla mortalità per tutti i tipi di cancro. Si osserva infatti un ripido incremento nei tassi tra i 40 e i 50 anni, seguito da un lieve aumento nell'età successiva, mentre nell'età più avanzata l'andamento è pressoché identico a quello della mortalità per tutti i tipi di cancro.

Per quanto riguarda i tassi di mortalità specifici per i due carcinomi nei due sessi, si nota che, oltre alla differenza in termini assoluti delle mortalità per ogni età, i profili mostrano una diversa distribuzione dei tassi in rapporto all'età. Infatti sia per il carcinoma polmonare che per quello laringeo nei maschi si ha la massima incidenza in corrispondenza dei 70 anni (rispettivamente 256,17/100.000/anno per il polmonare e 40,48/100.000/anno per il laringeo) con diminuzione nell'età successiva (170,00 e 39,36); nelle donne invece c'è un progressivo aumento fino all'età più avanzata (questo conferma quanto rilevato in altri paesi) con un picco di 36,51 per il polmonare e di 3,35 per il laringeo, corrispondente all'età oltre i 75 anni.

Le Fig. 2 e 3 mostrano, mediante una rappresentazione per coorti di nascita (tipo di rappresentazione più omogeneo in quanto segue nel tempo una generazione), l'andamento della mortalità per tutti i tipi di cancro, separatamente per i maschi e per le femmine, nel periodo 1951-71 (periodo durante il quale l'Italia ebbe per la prima volta nella sua storia una vasta industrializzazione). In mancanza di indicazioni circa i mutamenti nella accuratezza diagnostica durante questo periodo di tempo, peraltro abbastanza breve, si ritiene che non ci siano stati elementi spuri di perturbazione tali da influenzare la serie di dati statistici. Si osserva allora che, mentre successive coorti di femmine nate dal 1890 al 1930 mostrano un incremento nei tassi scarso o addirittura nullo, le corrispondenti coorti di maschi mostrano una chiara e continua ascesa.

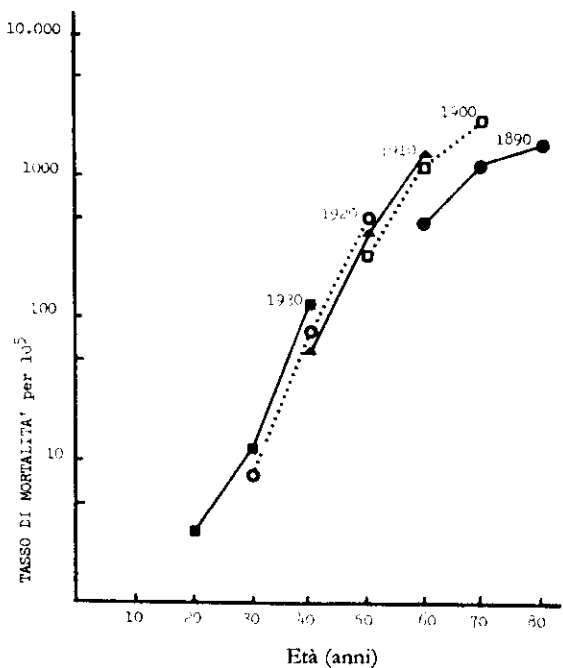


FIG. 2. - Tassi di mortalità per 100.000 per anno per tutti i tipi di cancro per coorti di nascita. Italia-maschi 1951-71

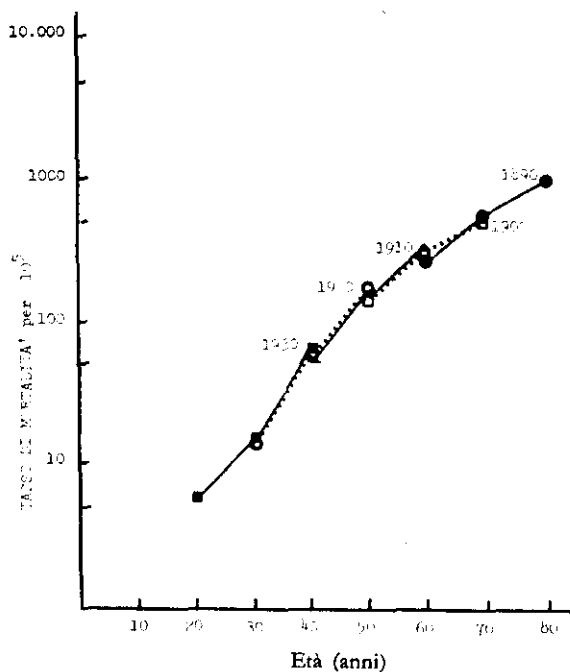


FIG. 3. - Tassi di mortalità per 100.000 per anno per tutti i tipi di cancro per coorti di nascita. *Italia-femmine 1951-71*

I grafici illustrati nelle Fig. 4 e 5 rappresentano l'andamento della mortalità per carcinoma laringeo nei maschi (nel secondo è adottata una scala inferiore, data l'esiguità dei valori relativi al carcinoma laringeo). Due aspetti sono meritevoli di nota:

a) il salto tra la generazione nata nel 1890 e quella nata nel 1900 (tale salto è presente in modo più marcato per il carcinoma polmonare).

b) il continuo aumento dei tassi di mortalità ad ogni successiva generazione (differenza tra coorti).

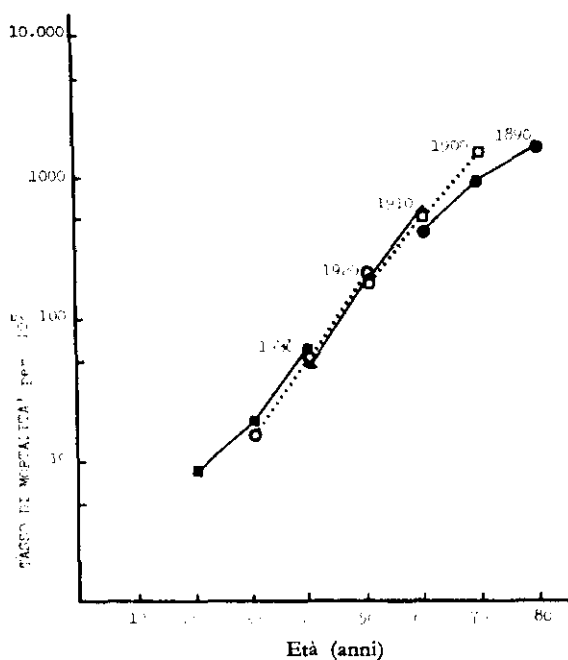


FIG. 4. - Tassi di mortalità per 100.000 per anno per carcinoma polmonare per coorti di nascita. *Italia-maschi 1951-71*

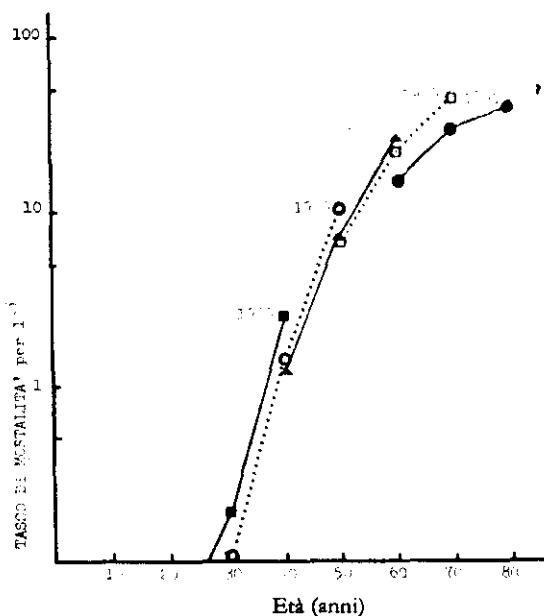


FIG. 5. - Tassi di mortalità per 100.000 per anno per carcinoma laringeo per coorti di nascita. *Italia-maschi 1951-71*

Nelle Fig. 6 e 7 è rappresentata la mortalità per carcinoma polmonare e laringeo per le femmine (dati i valori molto piccoli, per il carcinoma laringeo si è usata una scala che parte da 0,01). La mortalità per cancro al polmone per le femmine mostra le seguenti caratteristiche: un andamento strettamente simile a quello per i maschi, ma con caratteri più attenuati; i tratti salienti di tale aumento (aumento con l'età, differenza tra coorti, salto tra la coorte del 1890 e quella del 1900) sono ancora visibili ma in modo meno marcato.

L'andamento, per carcinoma laringeo, si discosta da quello osservato per i maschi ed è piuttosto anomalo. Presenta alcuni aspetti meritevoli di nota: un forte decremento della mortalità tra i 30 e i 40 anni per le femmine nate nel 1930; l'incremento della mortalità tra i 70 e gli 80 anni per la generazione nata nel 1890 (il tasso di mortalità, infatti, passa da 1,64 a 3,35); l'insolita posizione delle curve relative alla coorte 1890 e alla coorte 1900 rispetto alla precedente 1910.

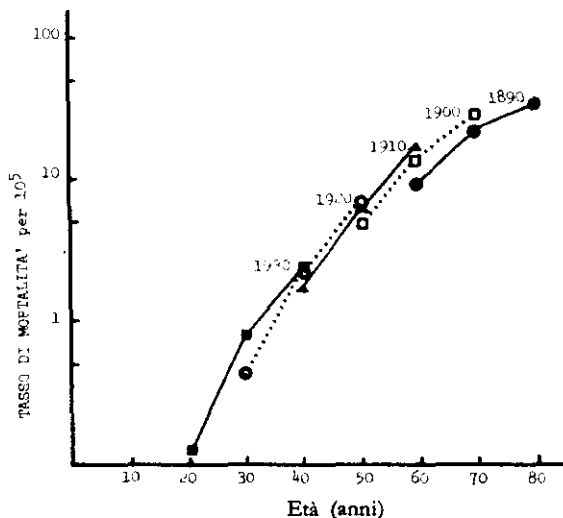


FIG. 6. - Tassi di mortalità per 100.000 per anno per carcinoma polmonare per coorti di nascita. *Italia-femmine 1951-71*

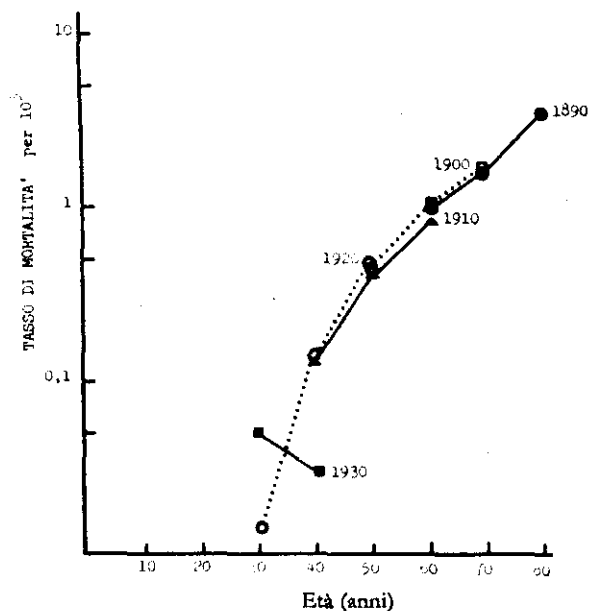


FIG. 7. - Tassi di mortalità per 100.000 per anno per carcinoma laringeo per coorti di nascita, Italia-femmine 1951-71

Nelle Fig. 8 e 9 è mostrato il rapporto tra i sessi (M/F) della mortalità per coorti. Dal momento che è improbabile che abitudini e mode diagnostiche contribuiscano in modo sostanziale a creare variazioni che incidano in modo differenziale sui due sessi, lo studio del rapporto tra sessi della mortalità è un elemento importante per documentare la genuinità delle variazioni registrate. Per il carcinoma polmonare il comportamento qualitativamente simile ma quantitativamente diverso tra maschi e femmine ha come conseguenza che, mentre il salto tra la coorte del 1890 e quella del 1900 è ancora molto evidente, per le altre coorti il rapporto tra sessi mostra un incremento progressivo e costante ad ogni generazione. Invece l'andamento del rapporto tra sessi per la mortalità per carcinoma laringeo sembra conseguenza di un comportamento sia qualitativamente che quantitativamente diverso dei maschi rispetto alle femmine. Ad esempio, la coorte 1930 presenta un ripidissimo incremento del rapporto

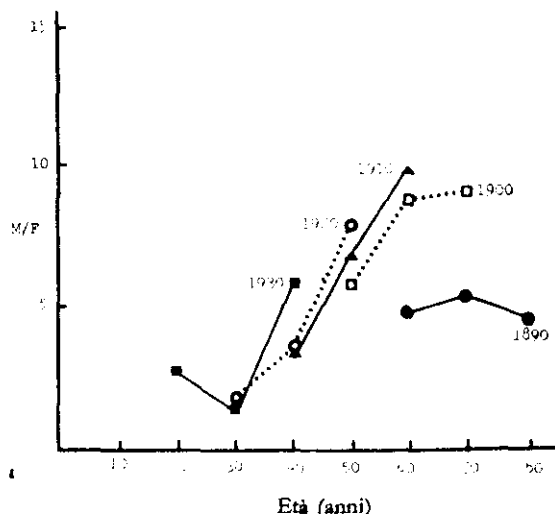


FIG. 8. - Rapporto fra sessi (M/F) dei tassi di mortalità per carcinoma polmonare per coorti di nascita, Italia 1951-71

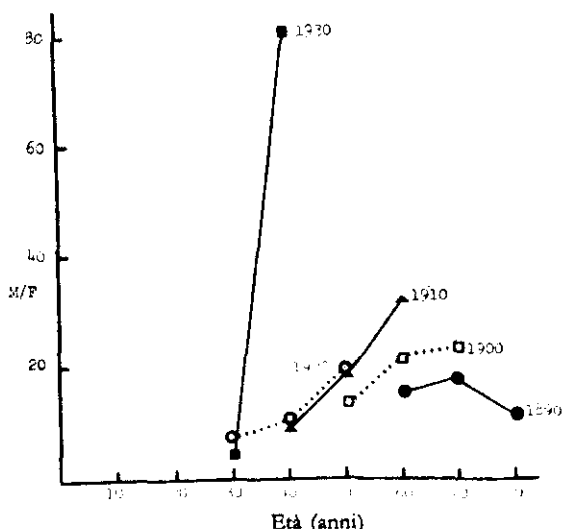


FIG. 9. - Rapporto fra sessi (M/F) dei tassi di mortalità per carcinoma laringeo per coorti di nascita, Italia 1951-71

di mortalità fra sessi: infatti nell'andamento della mortalità femminile si era osservato per la stessa coorte un forte decremento. È da osservare infine, oltre al salto tra la coorte 1890 e quella del 1900, che esiste un altro salto tra la coorte del 1900 e la coorte del 1910.

COMMENTI E CONCLUSIONI.

Il quadro della mortalità per cancro polmonare in Italia nel periodo 1951-1971 presenta due aspetti meritevoli di commento:

a) l'ondata della mortalità per cancro polmonare in Italia è ancora in ascesa, sia nelle femmine che nei maschi, sebbene più marcata per questi ultimi, con un incremento del rapporto della mortalità tra i sessi. Dal punto di vista della salute pubblica si può predire che il peggio debba ancora venire, soprattutto se si tiene presente da un lato la relazione con le sigarette consumate (Tab. 3) e dall'altro lato il persistente aumento del consumo di sigarette come mostrato dalla Fig. 10. Va tuttavia notato che questa proiezione grezza e globale non tiene conto di variazioni (regionali, per sesso, per età) nelle abitudini al fumo, quali esistevano e si stanno ulteriormente producendo in Italia. Sarà anche interessante verificare, quando i dati per il 1981 saranno disponibili, l'ulteriore andamento per coorti della mortalità, particolarmente se si tiene conto della inversione di tendenza che si è di recente verificata per la mortalità per tumori polmonari in alcuni gruppi di età in un paese come l'Inghilterra [4];

b) il salto tra la coorte nata nel 1890 e quella nata nel 1900 può essere connesso all'iniziale diffusione dell'abitudine al fumo.

Per quanto riguarda i maschi, ciò si accorderebbe bene con il periodo considerato come iniziale nel consumo di sigarette e che cade, come si vede dalla Fig. 10, alla fine del secolo scorso (la porzione iniziale dell'andamento della curva in Fig. 10 è tratteggiata per denotare una stima indiretta del consumo di sigarette). Tuttavia, questo può difficilmente render conto del salto nelle coorti del 1890-1900 per la mortalità nelle

Tabella 3. - Coefficiente di correlazione semplice tra i rapporti standardizzati di mortalità per il totale (maschi + femmine) ed alcune variabili demografiche e ambientali. Italia (19 regioni) 1970-1971.

| | Carcinoma polmonare | Carcinoma laringeo |
|---|---------------------|--------------------|
| Emissione di SO ₂ (1971)..... | (a) 0,56 | (a) 0,51 |
| Densità di popolazione (1951) .. | (a) 0,57 | (a) 0,51 |
| Densità di autovetture (1951) .. | 0,44 | (a) 0,47 |
| Densità di industrie chimiche (1951) | (a) 0,51 | (a) 0,57 |
| Densità di industrie di minerali non ferrosi (1951) | 0,45 | 0,40 |
| Consumo di sigarette pro-capite (1951) | (b) 0,73 | (b) 0,59 |

(a) $P < 0,05$.
(b) $P < 0,01$.

femmine e del susseguente aumento della mortalità per le femmine in ogni coorte successiva. Infatti, fino al 1957 (vedi freccia in Fig. 10) meno del 10 % di tutto il consumo di sigarette era dovuto alle fumatrici [5], tornando indietro alla precedente decade il contributo delle femmine era certamente minore. Invece, l'andamento femminile può indicare l'azione di alcuni agenti ambientali generali che meritano una più profonda analisi.

Per quanto riguarda il carcinoma laringeo in Italia va sottolineato:

a) nelle donne i tassi di mortalità specifici per classi di età aumentano in modo più accentuato fino alle età più avanzate e ciò potrebbe suggerire — a meno che non si sia in presenza di differenze diagnostiche tra sessi alla tarda età — una dinamica diversa,

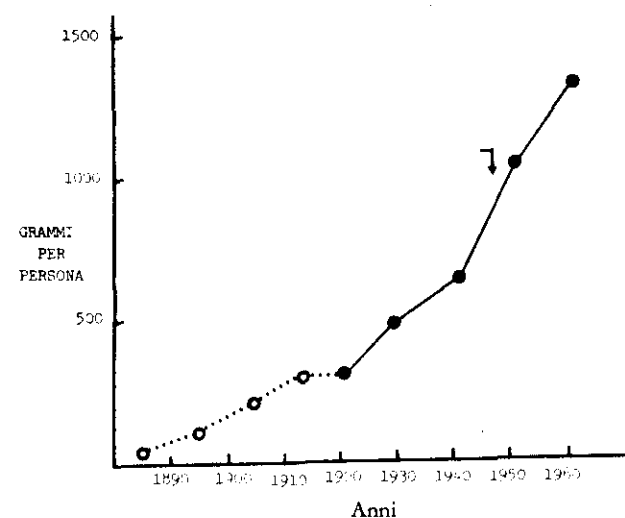


FIG. 10. - Consumo di sigarette per persona (espresso sulla base delle sigarette vendute in grammi per persona). Italia 1890-1970

rispetto agli uomini, dell'esposizione a fattori cancerogeni ambientali negli ultimi decenni (questo è anche riflesso nelle modificazioni del rapporto dei tassi di mortalità maschi/femmine); andrebbe quindi approfondito il problema di una scomposizione dell'effetto ambientale in senso lato nelle sue componenti di ambiente lavorativo, microambientale, ecc., che agiscono in modo diverso per i due sessi;

b) la tendenza all'aumento della mortalità nei maschi continua tuttora, come è dimostrato dal grafico della rappresentazione per coorti (Fig. 5) e dal grafico del rapporto di mortalità tra sessi (Fig. 9). È prevedibile, dato il persistente aumento del consumo di sigarette, un'ulteriore ascesa della mortalità, anche considerando la relazione della mortalità per carcinoma laringeo con il consumo di sigarette *pro capite*.

Volendo identificare, a livello di prima esplorazione, dei fattori che potrebbero essere responsabili delle variazioni temporali riscontrate nella mortalità per carcinoma polmonare e laringeo, pur con tutti i limiti che tale metodo comporta [6] e le necessarie cautele nella successiva interpretazione, è stata applicata anche per i dati di mortalità per carcinoma laringeo l'analisi di correlazione geografica già effettuata per il carcinoma del polmone (vedi [3], per la metodologia e relativi risultati).

Sulla base dei rapporti di mortalità standardizzati per età delle diverse regioni italiane al 1971 è stata calcolata la relazione (in termini di coefficienti di correlazione semplice) con le variabili: consumo di sigarette *procapite*; densità di popolazione; densità di emissione della SO₂; densità di occupati nell'industria chimica; densità di occupati nell'industria di trasformazione dei minerali non metallici; densità di autovetture.

Ne viene confermata l'importanza primaria del consumo di sigarette (con i più alti coefficienti di correlazione per ambedue i tipi di tumore) seguita dalla densità di popolazione (legata sia a fattori di inquinamento generale e/o industriale nelle zone urbane, nonché da una maggiore intensità e/o precocità dell'abitudine al fumo) e dalla densità di occupati nell'industria chimica e dalla emissione di SO₂ (vedi Tab. 3).

Le variazioni demografiche e ambientali prese in considerazione sono però differenziate in modo meno chiaro per il carcinoma laringeo che non per quello polmonare. Risulta infatti, per il carcinoma laringeo, una minore correlazione con i fattori legati all'urbanizzazione (densità di popolazione ed emissione di SO₂) rispetto a quanto avviene invece per il carcinoma polmonare. Ciò è in accordo con lo studio condotto in provincia di Torino da Terracini e coll. (1974), da cui risulta che fattori specificamente connessi con la residenza in un'area metropolitana (ad es. l'inquinamento atmosferico) sembrano avere un ruolo di minore importanza nella eziologia dei tumori maligni della laringe.

Tali fattori di rischio sembrano quindi innestarsi su un fenomeno di fondo che pare avere come sua causa primaria il fumo e, in aggiunta ad esso, anche altri fattori che colpiscono prevalentemente i maschi, come ad esempio i fattori di rischio occupazionale.

Ricevuto il 19 marzo 1982.

Accettato il 6 giugno 1983.

BIBLIOGRAFIA

1. KLEINBAUM, D. G., KUPPER, L. L. & MONGERNSTERN, H. 1982. *Epidemiologic Research, Principles and Quantitative Methods*. Lifetime Learning Publications, Belmont, California.
2. ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EPIDEMIOLOGIA. 1979. *Esercizi e schemi di epidemiologia*. Regione Toscana, Firenze.
3. SARACCI, R. 1977. *Epidemiology of lung cancer in Italy, air pollution and cancer in man*. IARC, Sc. Publ. 16: 205-215.
4. DOLL, R. 1983. Prospects for prevention. *Br. Med. J.* 286: 445-453.
5. LUZZATO-FEGIZ, P. P. 1966. *Il volto sconosciuto dell'Italia*. 2a. Serie, Giuffrè, Milano.
6. SARACCI, R. 1979. Pathologie géographique et milieu de travail. *Rev. Epidemiol. San. Publ.*, pp. 409-424.
7. ARMITAGE, P. 1971. *Statistical Methods in Medical Research*. Blackwell, Oxford.