

Articoli/Articles

I LUOGHI DELLA MAL'ARIA
E LE CAUSE DELLA MALARIA

MARIO COLUZZI
GILBERTO CORBELLINI
Istituto di Parassitologia
Università "La Sapienza"

SUMMARY

THE PLACES OF MAL'ARIA AND THE CAUSES OF MALARIA.

According to the Hippocratic medicine remittent and intermittent fevers were caused by bad air (mal'aria) and bad water of marshes, which produced miasmata affecting people living near these environments. This wrong theory was remarkably stable and persistent until the end of the last century, being in fact quite adequate to describe the epidemiology of malaria in Mediterranean areas, where the transmission of the parasite depended on mosquitoes breeding mainly in marsh ecosystems. The theory was even reinforced with the spreading of severe malaria due to Plasmodium falciparum (more closely associated with warm marshy areas) and when a specific remedy, quinine, came into the picture, improving the distinction of malaria from other fever diseases. After the discovery of the true causes of malaria infection and transmission, scientific medicine developed completely new definitions of malarious environments based on their stratification in terms of transmission risk and several parameters were introduced which provide a measure of the vectorial capacity. This paper focus on the most relevant historical events that have brought to the present knowledge of malarious environments, examining at the same time the effectiveness and limits of the Hippocratic view on the etiology of malaria.

Key words: History - Hippocratic medicine - Malaria ecosystems - Malaria epidemiology

Introduzione

Il confronto tra medicina ippocratica e moderna in relazione alla definizione dell'ambiente malarico comporta principalmente l'esame delle capacità espresse dalla medicina ippocratica nel caratterizzare i luoghi associati alle febbri intermittenti e remitenti rispetto alle attuali indagini epidemiologiche che consentono una stratificazione degli ambienti malarici in base al rischio di trasmissione dell'infezione. La medicina ippocratica identificava questi luoghi con le acque stagnanti e di palude che furono per secoli considerate responsabili, insieme alle condizioni meteorologiche e al clima, della corruzione dell'aria, cioè della *mal'aria*. Per la moderna scienza medica i luoghi della *malaria*, intesa come malattia, sono invece quelli in cui si riproducono le zanzare in grado di trasmettere l'agente eziologico dell'infezione, la cui probabilità di diffusione può essere stimata in base ai parametri definiti dall'epidemiologia malariologica. L'obiettivo di questa relazione è quello di mettere a fuoco gli aspetti storicamente più rilevanti del percorso culturale che ha prodotto l'attuale conoscenza dell'ambiente malarico esaminando, al tempo stesso, l'efficacia e i limiti della tradizione ippocratica.

Definizione epidemiologica dell'ambiente malarico

La malaria è una malattia causata da un protozoo parassita, il plasmodio, che compie il suo ciclo di sviluppo in parte nell'ospite umano e in parte in alcune specie di zanzare del genere *Anopheles*. Nell'uomo il parassita si sviluppa asessualmente a partire dagli sporozoi che vengono inoculati attraverso la puntura di una zanzara infettante: cioè una *Anopheles* femmina che si è infettata succhiando precedentemente le forme sessuate del plasmodio e ne ha consentito lo sviluppo e la localizzazione nelle ghiandole salivari. Gli sporozoi restano pochi minuti nella circolazione sanguigna e quindi penetrano nelle cellule del fegato, dove danno luogo a un primo ciclo moltiplicativo (schizogonia) che produce merozoiti in grado di invadere i globuli rossi. Negli eritrociti i parassiti si moltiplicano con periodicità e com-

portamenti specifici per i diversi plasmodi umani, che determinano specifiche manifestazioni cliniche dell'infezione. Ne risultano entità nosologiche differenziabili nell'ambito della malattia malarica e una sintomatologia complessiva la cui elevata variabilità è ulteriormente amplificata da eterogeneità nella risposta dell'ospite in funzione di fattori genetici, immunitari ed ambientali. *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* provocano accessi febbrili con periodicità di circa 48 ore e sono associabili a diversi livelli di patogenicità, per cui le rispettive malattie prendono il nome di *terzana benigna* e *terzana maligna*. *Plasmodium malariae* provoca una malaria *quartana*, con accessi febbrili ogni 72 ore. Una quarta specie di parassita malarico, *Plasmodium ovale*, ha un comportamento molto simile a *P. vivax*. Nei globuli rossi alcuni parassiti si differenziano in gametociti (cellule sessuate) e solo questi, una volta ingeriti dalla zanzara con il pasto di sangue, vanno incontro nell'insetto a un ciclo di sviluppo sessuale (ciclo sporogonico), producendo migliaia di sporozoi che penetrano nelle ghiandole salivari, pronti per essere inoculati all'ospite con la saliva al momento di una successiva puntura. Questa schematica descrizione del ciclo della malaria lascia intuire quanti e quanto variabili possano essere i fattori che determinano l'andamento della trasmissione, tra i quali hanno importanza prioritaria le caratteristiche dell'ambiente in grado di influenzare lo sviluppo delle popolazioni di vettori e dei parassiti al loro interno.

Lo sviluppo dell'indagine epidemiologica della malaria ha portato a individuare, nel corso della prima metà del secolo, i parametri più efficaci per la definizione del rischio di trasmissione. Tali parametri sono stati inclusi nel concetto e nella formula di *capacità vettrice*, derivata algebricamente nel 1964 a partire dal tasso fondamentale di riproduzione dell'infezione (*basic reproduction rate*)¹. La formula della *capacità vettrice* ($C=ma^2p^n/-\log p$) esprime l'efficacia con cui una popolazione di vettori può diffondere la malaria stimando il numero potenziale di inoculazioni secondarie (punture infettanti) che si originano in un giorno da una persona infetta. I parametri utilizzati sono la densità del vettore (*m*), la frequenza con cui punge l'uomo (*a*), la sua probabilità di sopravvivenza (*p*) e la lunghezza del ciclo sporogonico del

parassita (n), cioè il periodo di tempo necessario perché la zanzara infettata divenga infettante (periodo non inferiore a 8-10 giorni e soggetto ad allungarsi se il vettore si espone a temperature subottimali per il parassita). La formula può essere letta come segue: un portatore di gametociti residente nel luogo in esame, senza protezione verso la zanzara, è punto in media da *ma* vettori in un giorno; una frazione p^n di tali vettori diventerà infettante con una sopravvivenza media di $1/\log p$ giorni durante i quali avrà ancora *a* probabilità di pungere l'uomo e quindi di trasmettere il parassita. È evidente l'importanza del parametro p nel condizionare la capacità vettrice, per cui ne discende la possibilità di destabilizzare il ciclo del plasmodio riducendo la longevità del vettore. È anche evidente che l'attendibilità del calcolo della capacità vettrice dipende in primo luogo dalla precisione con cui sono identificate le unità tassonomiche del genere *Anopheles* che fanno parte del sistema vettoriale.

Accanto alla nozione di capacità vettrice, alle cui origini vi era l'esigenza di prevedere su basi logico-razionali la possibilità di controllare la diffusione della malaria attraverso l'intervento contro le zanzare e quella di confrontare l'efficacia relativa di diversi mezzi di lotta al vettore (per esempio, prodotti larvicidi vs. adulticidi), la ricerca malariologica ha sviluppato altri indici epidemiologici relativi alla biologia dell'ospite umano: in particolare, gli indici immunitari sono diventati di estrema importanza poiché consentono di spiegare le diverse incidenze della malattia.

Tutti i parametri utilizzati dalla moderna epidemiologia per definire l'ambiente malarico sono stati definiti nel corso degli ultimi 100 anni, cioè a partire dall'identificazione del parassita nel 1880, ma soprattutto dopo la scoperta nel 1898 che l'agente eziologico della malaria viene trasmesso da zanzare del genere *Anopheles*.

Dalla mal'aria come fattore eziologico alla malaria come malattia

Nel 1931 il malariologo greco Jean P. Cardamatis sosteneva la necessità di sostituire i termini con cui veniva designata l'infezione malarica, nella fattispecie *paludisme* e *malaria*, con parole

che riflettessero le nuove conoscenze scientifiche sull'eziologia e il meccanismo di trasmissione della malattia. *Anopheliasi* o *Plasmodiasi* erano i nuovi termini suggeriti da Cardamatis, che ne giustificava l'introduzione per analogia con le denominazioni delle altre malattie parassitarie: tripanosomiasi, elmintiasi, leishmaniasi, etc.²

Tuttavia il termine francese *paludisme*, introdotto nel 1869, e quello italiano *malaria* adottato dagli inglesi agli inizi dell'Ottocento hanno resistito e si sono stabilizzati nella terminologia medica per designare un insieme di malattie causate nell'uomo da diversi parassiti. Questa persistenza è certamente collegata al fatto che la parola *malaria* era già molto diffusa nella terminologia medica internazionale per indicare la malattia, oltre che la presunta causa, prima della scoperta dell'eziologia e del meccanismo di trasmissione.

Secondo il *Dizionario Etimologico Italiano* l'uso del termine malaria si attesta nella nostra lingua nel 1571 a Venezia³. Il *Dizionario etimologico della lingua italiana* registra per la prima volta il termine malaria nel 1572, in un'opera di Battista Guarino, un poeta nato a Ferrara nel 1538 e morto a Venezia nel 1612⁴. È dunque nella regione veneta che il termine trova origine. Peraltro già nel 1440 il veneziano Marco Cornaro (1412-1462) nelle sue *Scritture della laguna* usava la locuzione *mal aere* per indicare la cattiva aria causata dalla formazione delle paludi alla foce dei fiumi che si immettevano nella laguna veneta e che era accompagnata da *molte febre*. Il Cornaro e altri scrittori veneziani insistevano sul rapporto fra *mal aere* e acque *meschizze*, risultato della mescolanza di acque salate e acque dolci. Sin dal IX secolo a Venezia erano state istituite delle commissioni preposte al controllo delle acque, che intervennero più volte per deviare i fiumi ed evitare la formazione delle *fiumare* che mettevano in *paludo* e facevano *malsane* le terre⁵. È interessante notare che le acque salmastre della laguna veneta sarebbero state riconosciute nel nostro secolo come l'ambiente in cui si riproduce uno dei principali vettori della malaria, *Anopheles sacharovi*, la specie del complesso *Anopheles maculipennis* tipicamente adattata in Italia a compiere lo sviluppo larvale in stagni retrodunali con un certo grado di salinità.

Il termine *mal'aria*, in uso a Roma e nella campagne circostanti, veniva acquisito alla lingua inglese da Horace Walpole nel 1740 per designare *a horrid thing [called mal'aria] that comes to Rome every summer and kills one*. Nella letteratura medica inglese il termine *malaria* sostituiva agli inizi dell'Ottocento *ague* che veniva utilizzato sin dal XIV secolo per indicare le febbri remittenti⁶. Il termine si affermò in quanto corrispondeva alla spiegazione dell'eziologia della malattia in termini di esalazioni palustri o *miasmi* dovuti alla decomposizione di materiali organici e la cui natura velenosa produceva le *febbri palustri*. Mentre nel corso di tutto l'Ottocento si cercava di determinare l'esatta natura chimica del *miasma palustre*, il termine *malaria* cominciava a designare la malattia come tale, oltre che la sua causa. Infatti è importante sottolineare che almeno nella letteratura italiana il termine *malaria* si riferiva sino al 1878 non solo alla presunta causa delle febbri intermittenti e ricorrenti, ma in taluni casi anche di altre malattie. Il primo testo in cui con *malaria* si indicava la malattia venne infatti pubblicato nel 1878 con il titolo *La malaria di Roma* e l'autore era Guido Baccelli⁷. L'anno successivo sarebbe stato definito *malariae* il presunto bacillo a cui Corrado Tommasi Crudeli e Edwin Klebs attribuivano la causa della malaria e successivamente anche Alphonse Laveran avrebbe chiamato *malariae* uno dei plasmodi umani da lui scoperti. A quel punto il termine *malaria* assumeva definitivamente il significato della malattia come tale.

Secondo Cardamatis i termini *paludisme* e *malaria* traducevano adeguatamente le idee degli antichi circa l'origine di particolari forme febbrili, anche se egli sottolineava che l'aggettivo *palustre* associato alle febbri terzana e quartana compariva per la prima volta nell'opera di Galeno, quindi solo nel II secolo d.C. Secondo il malariologo greco era la nozione di *aria insalubre* in generale ad essere identificata prima di allora, nei testi egizi come in quelli ebraici antico-testamentari e greci, come la causa delle febbri successivamente definite *palustri*⁸. Il riferimento alla palude come luogo da cui originava l'aria insalubre ritenuta responsabile delle febbri terzane e quartane si sarebbe quindi affermato nella terminologia medica classica proprio nella fase che gli storici della malaria hanno riconosciuto come quella ca-

ratterizzata dalla diffusione in tutta l'area del Mediterraneo dell'agente della terzana maligna o malaria grave, il *Plasmodium falciparum*⁹. Questo è in accordo con la maggiore *visibilità* di questa entità nosologica e con la sua più evidente associazione alle zone palustri più calde, dovuta alla mancanza di recidive e alla dipendenza da vettori termofili caratterizzati da periodi di quiescenza invernale piuttosto brevi.

L'ambiente malarico secondo la medicina ippocratica

Nel trattato ippocratico *Delle arie, delle acque e dei luoghi*, scritto nella seconda metà del V secolo a.C., troviamo una associazione dei sintomi della malaria agli ambienti palustri. Nel terzo capitolo l'autore scrive che *Tutte le acque palustri, ferme e stagnanti, sono necessariamente calde, dense, puzzolenti d'estate, in quanto non scorrono. Per l'aggiungersi poi di sempre nuova acqua piovana e per il calore del sole sono di brutto colore, malsane e stimolanti la bile. (...), chi le beve avrà la milza ingrossata e muscolosa, il ventre duro, stretto e caldo. (...) D'estate ci sono numerosi casi di dissenteria, diarrea, febbri quartane di lunga durata; (...) D'inverno i giovani sono colpiti da polmoniti e malattie deliranti, i vecchi da febbri ardenti, sempre per secchezza dell'intestino; le donne sono colpite da gonfiore e leucoflegmasia, hanno difficoltà a portare il feto, il parto è difficile, il feto grosso e gonfio. Poi nell'allattamento i bambini diventano tistici e di brutto aspetto*¹⁰. Nel più famoso dei testi ippocratici sono inoltre presenti, in relazione a quello che poteva essere un ambiente malarico, osservazioni riguardanti i collegamenti tra tempo atmosferico, stagione e località, per cui secondo l'autore se la pioggia cade normalmente in autunno e inverno l'anno sarà prevalentemente salubre, mentre se le piogge sono ritardate sino alla primavera, durante l'estate si avranno molti casi di febbre.

Da queste osservazioni e da altre contenute nei testi ippocratici *Epidemie I e III* e *Della natura umana*, dove in particolare viene enunciata la teoria degli umori in rapporto alla spiegazione delle febbri, sono state ricavate dagli storici della medicina e dai malariologi diverse considerazioni sulla diffusione della ma-

laria nel mondo classico. Tali riflessioni, che sono iniziate poco dopo la scoperta del meccanismo di trasmissione della malaria e che negli ultimi decenni hanno fatto uso, accanto all'interpretazione filologica dei testi, di dati climatici ed ecologici sull'ambiente naturale del passato in relazione con le possibili distribuzioni dei vettori, hanno portato a ipotesi abbastanza plausibili. Queste considerano l'infezione presente nei territori della Grecia antica verosimilmente da tempi preistorici nelle sue forme benigne (terzana lieve e quartana). La terzana maligna, invece, avrebbe cominciato la sua penetrazione sotto forma di focolai epidemici a partire dal V secolo a.C. e solo nei secoli successivi si sarebbe diffusa stabilmente nel Sud-Europa¹¹.

Nella medicina ippocratica i luoghi della malaria sono sostanzialmente le paludi e le acque stagnanti, ritenuti responsabili di corrompere e inquinare con le loro *esalazioni morbifiche* o *miasmi* la *costituzione dell'aria atmosferica*. L'eziologia delle malattie epidemiche veniva spiegata attraverso due fondamentali fattori: la *costituzione dell'aria* e la *costituzione individuale*. Nel trattato *Della natura umana* si trova scritto che l'aria e le esalazioni morbose in essa contenute vanno considerate la causa delle malattie epidemiche¹². L'aria che si respira, come osserverà Galeno, è l'unica causa comune in grado di spiegare il fatto che molte persone si ammalino e muoiano tutte in una volta. La precisa natura di queste *esalazioni morbifiche* o *miasmi* rimase indefinita, anche se evidentemente associata a diverse cause che potevano essere a loro volta all'origine di arie irrespirabili e putrescenti, come le acque stagnanti e di palude, o i vapori dovuti a escreti o alla decomposizione di corpi organici. La corruzione dell'aria atmosferica era inoltre collegata alle condizioni meteorologiche e alla stagione¹³.

La costituzione individuale o predisposizione individuale o *diatesi* si riferiva a proprietà intrinseche del corpo che erano influenzate dagli stili di vita, come gli eccessi alimentari, le emozioni, la fatica, il sonno, ecc. Così come la costituzione epidemica dell'atmosfera spiegava l'epidemia di massa in quanto elemento comune, la predisposizione individuale dava conto, sempre secondo Galeno, del fatto che anche le epidemie non erano universali nella loro incidenza¹⁴.

Se le epidemie nascevano dall'aria era consigliabile evitare l'aria cattiva attraverso precauzioni preventive innanzitutto contro certi venti che si dimostravano in grado di portare le febbri. Da ciò i suggerimenti di vivere al di sopra del vento, sistemando le porte sul lato della casa opposto alla direzione dal vento pericoloso - e specialmente sistemandosi nella direzione del vento occidentale - nell'evitare l'aria notturna e delle coste e nel portare copricapi. Per quanto riguardava i luoghi in cui l'aria malsana proveniva dalle acque stagnanti e specialmente dai pantani in decomposizione, questi dovevano essere accuratamente evitati¹⁵. Questo genere di consigli si ritrovano negli scritti di diversi autori latini come Marco Terenzio Varrone, Vitruvio e Lucio Giunio Moderato Columella.

Stabilità e validità operativa del concetto di miasma palustre

I concetti epidemiologici sviluppati dai medici ippocratici sarebbero rimasti sostanzialmente immutati, salvo i tentativi nel Settecento e nell'Ottocento di caratterizzare, alla luce di nuove nozioni chimiche e fisiche, la natura dei *miasmi palustri*¹⁶. Louis Pasteur e Robert Koch, fra gli altri, avrebbero quindi dimostrato definitivamente, nella seconda metà del secolo scorso, l'origine microbica delle malattie infettive, privando la nozione di *miasma* di qualsiasi presunta valenza esplicativa¹⁷.

È interessante notare che fra tutte le caratteristiche dell'ambiente palustre a cui si faceva riferimento nelle teorie miasmatiche per spiegare l'origine e la diffusione della *mal'aria*, mancava quasi completamente la zanzara. Vi furono importanti eccezioni a questa curiosa forma di *cecità*, fra cui Giovanni Maria Lancisi, ma coloro che notarono la presenza delle zanzare nella palude non ebbero praticamente alcuna influenza sul modo di pensare corrente. La cosa è tanto più singolare se si considera che diverse indicazioni profilattiche contro le *febbri palustri*, suggerite su base empirica, ci appaiono oggi come misure efficaci a prevenire il contatto con le zanzare. Dai consigli degli architetti romani sui luoghi più adatti per edificare, alle indicazioni del medico di Philadelphia, Benjamin Rush, su come evi-

tare le febbri intermittenti in Pennsylvania alla fine del Settecento, sino ai suggerimenti contenuti in testi clinici pubblicati pochi anni prima delle scoperte del parassita e del vettore, si è di fronte a criteri indubbiamente efficaci per evitare le punture delle zanzare.

Nel 1787 il medico americano Benjamin Rush, un tipico esponente della tradizione medica costituzionalistica o ippocratica, attribuiva in particolare le *febbri intermittenti e biliose* della Pennsylvania, che erano poi febbri malariche, alla formazione e all'aumento dei piccoli stagni e delle pozzanghere circostanti le fabbriche, al taglio delle foreste a cui non faceva seguito un drenaggio e una coltivazione del suolo e alle differenze di piovosità. Rush raccomandava di evitare la formazione di acque stagnanti e, senza entrare nel merito dell'eziologia delle febbri, dava per certo che il fuoco, il fumo e il calore erano in grado di distruggere i *marsh miasmata*. Egli inoltre consigliava di vestire panni di lana, di alimentarsi generosamente e di evitare di stare all'aperto la sera¹⁸. In una monografia del 1794, dedicata alle epidemie dell'anno precedente, Rush scriveva che *moschetos (the usual attendents of a sickly autumn) were uncommonly numerous*¹⁹. Ma in questo, come in diversi altri casi della letteratura medica che descriveva in quegli anni le *costituzioni epidemiche*, gli insetti erano portati ad esempio dell'insalubrità della stagione, senza assumere alcun rapporto con la malattia²⁰.

Solo qualche decennio prima che fosse chiarita l'eziologia e il meccanismo di trasmissione, la percezione della malattia e delle sue cause restava ancora fondamentalmente quella della medicina ippocratica. Tipico esempio in tal senso il trattato in due volumi, rispettivamente di 550 e 650 pagine, pubblicato nel 1956 dal Dottor Giuseppe Antonio Galvagni, professore di fisiologia nella Regia Università di Catania²¹. Nel primo volume la clinica della malaria veniva frantumata in una molteplicità di entità nosografiche che facevano perdere di vista l'unitarietà della malattia. Il secondo volume sviluppava ulteriormente la frammentazione delle forme cliniche a partire da singole osservazioni e passava quindi a descrivere l'*anatomopatologia*, l'*eziologia* e la *terapeutica* dell'*intossicazione palustre*. Lascia indubbiamente sorpresi constatare che nella descrizione dell'ambiente palustre,

là dove l'autore presenta una lista dettagliata degli animali che abitano la palude, manca qualsiasi segnalazione della zanzara (vol. II, p. 380-381). Nella *divisione* dedicata alla *medicazione preservativa o igienica* si possono leggere suggerimenti come i seguenti: evitare l'aria del mattino e della sera, dormire sempre in casa, chiudere le aperture delle abitazioni, proteggere la pelle, ritirarsi prima del tramonto e uscire solo dopo l'alba. Si tratta di indicazioni che sembrerebbero intese a prevenire le punture delle zanzare di cui tuttavia non si fa menzione (vol. II, pp. 521-522).

Nonostante l'ignoranza sulle cause dell'infezione palustre, la medicina clinica tradizionale era operativamente abbastanza efficace e riusciva a discernere fra le febbri malariche e le altre febbri, principalmente con l'utilizzazione del chinino come rimedio specifico. Introdotto in Europa nella prima metà del Seicento, l'efficacia del chinino per la cura delle *febbri palustri* era stata documentata da diversi medici illustri. Nella seconda metà del Seicento, i Gesuiti sul continente e Robert Talbor in Inghilterra resero famosa la polvere della corteccia dell'albero della china come cura delle febbri intermittenti. La confusione che in ogni caso permaneva sulla natura specifica del rimedio venne definitivamente dissolta nel 1712, quando il medico modenese Francesco Torti dimostrava che la *china-china* risultava efficace solo per la cura di una certa classe di febbri, quelle *intermittenti benigne e perniciose* di origine malarica²².

Sulla base dei soli criteri clinici veniva censita negli anni 1879-80 la diffusione della malaria in Italia attraverso un'inchiesta sanitaria compiuta da una *Commissione parlamentare ferroviaria* a cura del Ministero degli Interni e tramite i Consigli di Sanità. I risultati di tale inchiesta furono esposti dal Senatore Luigi Torelli nel 1882 in una famosa pubblicazione dal titolo *La carta della malaria in Italia*²³. A seguito di questa documentazione vennero varati i primi provvedimenti legislativi per la bonifica delle regioni malariche italiane avviando una lunga tradizione di interventi strutturali nelle zone palustri quasi sempre bene identificate come sorgenti della patologia malarica. Alla luce degli sviluppi successivi della ricerca epidemiologica sulla malaria in Italia fondata sulle conoscenze del vettore e del pa-

rassita, la carta della malaria realizzata dal Torelli è incredibilmente realistica e dettagliata, il che dimostra appunto l'efficacia operativa della conoscenza della malattia, anche se le teorie eziologiche erano ancora errate.

Dai miasmi al parassita

Le tappe fondamentali che portarono alla scoperta dell'agente eziologico della malaria e dei meccanismi di trasmissione sono state oggetto di studi storici approfonditi²⁴. Qui saranno ricordati solo alcuni dei risultati di queste ricerche, in rapporto agli esiti che tali scoperte ebbero dal punto di vista della ridefinizione dell'ambiente malarico come *habitat* di particolari zanzare che possono assumere dall'uomo, quando questi è infettato, il parassita delle *febbri palustri* che nell'insetto si moltiplica e può essere trasmesso con una successiva puntura. L'identificazione del parassita e del vettore fu possibile alla fine del secolo scorso in quanto nel corso dei due secoli precedenti erano stati sviluppati gli strumenti tecnici e concettuali necessari, in primo luogo il microscopio inventato da Galileo Galilei agli inizi del Seicento con cui si cominciarono a esaminare direttamente microrganismi parassiti, tessuti e cellule.

L'idea che i miasmi contenessero minuscoli esseri animati o dei germi (*seminaria*), risale all'antichità e Marco Terenzio Varrone, vissuto nel I secolo a.C., scriveva nel XII capitolo del Primo Libro del suo *De re rustica* (39 a.C. circa) che ...è necessario prendere precauzioni vicino alle paludi perché lì vivono alcuni minuti animali, che non si possono vedere, ma che per mezzo dell'aria passano al corpo, attraverso la bocca e le narici, provocando gravi malattie²⁵. Secondo Varrone i terreni paludosi dovevano essere venduti o abbandonati e le abitazioni costruite in collina, dove le piccole bestiole faticavano ad arrivare e perivano rapidamente per la mancanza di umidità. La ricerca storica ha mostrato che queste idee non avevano molto a che vedere con una teoria microbica delle malattie infettive²⁶ e solo a partire dal Seicento, anche in relazione alle prime crisi del concetto di generazione spontanea dovute soprattutto agli studi di Francesco Redi,

si cominciò a impostare sperimentalmente il problema dell'identificazione delle cause animate e inanimate delle malattie epidemiche.

Nel 1717 Giovanni Maria Lancisi pubblicava un articolato studio sulle paludi intorno a Roma, in cui esaminava i fattori presenti in esse che potevano essere messi in relazione con la malattia palustre. Secondo Lancisi, all'origine della malattia erano gli effluvi, che considerava animati, e le zanzare. Egli osservava che le zanzare sono gli insetti più diffusi nelle paludi, che hanno un ciclo di vita strettamente legato alla palude in quanto inizialmente si sviluppano come vermi nell'acqua e che al microscopio il loro pungiglione appare in grado di ferire nonché cavo per suggerire il sangue. Lancisi ipotizzava quindi che gli *effluvi nocivi* venissero inoculati dalle zanzare con la puntura, o che nelle ferite che causavano le zanzare venissero deposte le loro uova e che queste si sviluppavano nell'uomo causando la malattia. Va sottolineato inoltre il suo invito a studiare col microscopio il sangue dei malati per vedere se esso contiene i vermi o gli insetti²⁷. Benché quelle di Lancisi appaiano ipotesi straordinariamente vicine alla verità, le sue teorie degli *effluvia animata* e del ruolo delle zanzare erano ancora inquinate da un'evidente incertezza sul problema della generazione spontanea. Non sussistevano ancora le condizioni tecniche e culturali per raccogliere e sviluppare le brillanti intuizioni del Lancisi, e sarebbero dovuti passare circa 150 anni perché si tornasse a ragionare in termini così vicini alla verità circa il rapporto fra ambiente palustre e malaria.

Durante l'Ottocento la microbiologia medica e la parassitologia acquisirono definitivamente il concetto che le malattie epidemiche sono causate da microbi che possono trasmettersi in diversi modi e l'agente eziologico della malaria venne infine individuato da Alphonse Laveran nel 1880. Prima della scoperta di Laveran l'agente eziologico della malaria era stato cercato con il microscopio soprattutto nelle acque palustri e diversi ricercatori avevano ritenuto d'averlo osservato. Il 6 novembre 1880, esaminando una preparazione di sangue fresco proveniente da un individuo malarico, il medico francese osservò dei corpi arrotondati e pigmentati che emettevano dei flagelli e che ritene

immediatamente essere l'agente della malaria²⁸. Negli anni successivi Laveran descrisse le diverse forme che il parassita assume nel sangue, ma non le collegò a un ciclo di sviluppo, né le mise in relazione con l'andamento febbrile.

L'importanza della scoperta di Laveran non fu subito riconosciuta e solo dopo qualche anno venne confermata dai malariologi italiani Angelo Celli ed Ettore Marchiafava, i quali nel 1885 riuscirono a trasmettere sperimentalmente l'infezione per iniezione intravenosa di sangue parassitato²⁹. Nei successivi dieci anni furono pubblicati in rapida progressione i risultati di una serie di ricerche sperimentali di straordinaria rilevanza per la comprensione della biologia e patologia della malaria, che videro protagonisti in modo determinante gli scienziati italiani. D'altra parte la malaria in Italia costituiva un problema sanitario di grande rilevanza a livello nazionale: basti ricordare che nel 1887, all'inizio delle statistiche sanitarie nel Paese, venivano stimati a 2 milioni il numero totale di casi di malaria, su una popolazione complessiva di circa 30 milioni di abitanti, e ogni anno morivano di malaria oltre 15.000 persone. È evidente quindi che i malariologi italiani agivano in un contesto caratterizzato da molte aspettative nello studio della malattia e avevano acquisito grande esperienza, per cui erano riconosciuti come un punto di riferimento in tutto il mondo. Il patologo pavese Camillo Golgi studiò per primo, fra il 1885 e il 1892, il ciclo di sviluppo del parassita nel sangue umano, mettendo in relazione la comparsa intermittente della febbre con il momento in cui avviene, in modo sincrono, la rottura dei globuli rossi e il plasmodio viene liberato nel sangue insieme ai prodotti del suo metabolismo. Golgi distinse le specie di plasmodi dell'uomo in quanto responsabili delle differenti manifestazioni cliniche della malattia, scoprì che il ciclo vitale del parassita avviene tra un attacco e l'altro di febbre e descrisse l'importanza della fagocitosi nella malaria³⁰. Dopo l'invenzione da parte di Romanowsky di un metodo di colorazione dei parassiti malarici negli strisci di sangue, veniva infine individuata nel 1892 da Ettore Marchiafava e Amico Bignami la specie di plasmodio responsabile dei casi letali, il *Plasmodium falciparum*, associato alla febbre terzana maligna³¹. Mentre proseguiva lo studio dei cicli di sviluppo del parassita,

condotto in Italia anche attraverso lo studio comparato dei parassiti della malaria umana e di altri parassiti del sangue in diversi animali, si dibatteva intensamente sulle modalità di trasmissione della malattia. Vi erano già diverse evidenze, nella parassitologia medica, che tra i vettori degli agenti infettivi andavano collocati anche gli insetti ematofagi, e in particolare le zanzare, ma in che modo le zanzare fossero di fatto coinvolte restava del tutto oscuro.

Ipotesi e verifica del ruolo vettore della zanzara

Se il microscopio e la teoria microbica delle malattie infettive furono gli avanzamenti concettuali necessari per mostrare che un parassita e non una sostanza miasmatica era la causa della malaria, la sistematica zoologica e i criteri della medicina sperimentale furono essenziali per comprendere il meccanismo di trasmissione della malaria. Nella seconda metà del Seicento, mentre Francesco Redi apriva la strada alle teorie abiogenetiche sulla generazione degli insetti ed erano già stati concepiti da Ulisse Aldrovandi e Jan Swammerdam i primi sistemi di classificazione degli insetti, veniva dato alle stampe un libretto intitolato *Esperienze intorno alla generazione delle zanzare fatte da Pietro Paolo da Sangallo Fiorentino e da lui scritte in un lettera all'illustrissimo Signor Francesco Redi*. L'opera del Sangallo venne citata anche dal Lancisi in relazione alla riproduzione delle zanzare ed era ben nota nell'ambiente dei naturalisti italiani del tempo. Nel testo si trova descritto con grande precisione il ciclo di vita della zanzara, dalle uova alle larve alle ninfe alle alate, e i disegni che accompagnano il testo sono straordinariamente precisi e consentono di riconoscere il genere *Culex* studiato dal Sangallo (presumibilmente la specie *Culex pipiens*). Il genere *Culex* fu creato da Karl von Linné nel 1735, mentre nel 1818 Johann Wilhelm Meigen definiva i generi *Aedes* e *Anopheles*, come costituenti della famiglia delle Culicidae. La tradizione entomologica italiana continuava in questo campo con l'opera di Camillo Rondani (1808-1878) che fu uno dei fondatori della Società Entomologica Italiana nel 1869. A partire dal 1889 Euge-

nio Ficalbi iniziava a pubblicare una serie di contributi fondamentali per la sistematica e la biologia delle zanzare europee e le sue ricerche avrebbero consentito a Battista Grassi di classificare con precisione i vettori dei parassiti malarici³².

Dopo Lancisi, l'ipotesi sul ruolo degli insetti, e in particolare delle zanzare, nella trasmissione dei *miasmi palustri*, si riaffacciava sulla scena della ricerca medica in diverse occasioni durante l'Ottocento e, in una forma articolata e plausibile, il 10 febbraio 1882, quando il medico americano Albert Freeman Africanus King leggeva davanti alla Philosophical Society di Washington un testo in cui proponeva 19 *facts* per cui le zanzare dovevano essere considerate all'origine della malaria piuttosto che l'inhalazione o l'assorbimento di *vapori palustri*. Questi fatti riguardavano i rapporti fra le condizioni in grado di favorire od ostacolare la sopravvivenza e la diffusione delle zanzare e le situazioni geografiche, climatiche, ecologico-urbanistiche e profilattiche che risultavano associate o interferivano con la distribuzione e la diffusione della malaria³³. A quanto sembra il testo di King, pubblicato nel settembre del 1883, non venne letto dalla maggior parte dei grandi malariologi e medici tropicali³⁴ che, come nel caso di Laveran, pensarono sì alle zanzare, ma non presero troppo seriamente l'ipotesi in quanto vi erano tanti luoghi dove abbondavano le zanzare senza che vi fosse traccia di malaria. Laveran riteneva altresì possibile che il parassita si trasmettesse attraverso l'aria, mentre altri pensavano all'acqua, ovviamente palustre, come mezzo di diffusione. Quest'ultima ipotesi restò quella favorita in molti ambienti scientifici di fine Ottocento, almeno fino a che una serie di esperimenti di ingestione dell'acqua delle paludi non ne confutò la validità³⁵.

Nel 1877 il medico tropicale Patrick Manson aveva intanto stabilito che il parassita responsabile della filaria nell'uomo, *Filaria bancrofti*, poteva essere succhiato dalle zanzare e svilupparsi nei loro tessuti³⁶. Anche se Manson non descrisse il meccanismo completo di trasmissione della filariosi, si trattava comunque della prima dimostrazione che un insetto poteva assumere e ospitare un parassita del sangue. Sei anni dopo Theobald Smith e Frederick L. Kilbourne dimostravano che una malattia dei bovini nota come febbre del Texas o febbre emoglobinurica

dei bovini era causata da un *ematozoo* (oggi classificato nel genere *Babesia*) trasmesso dalle punture di una specie particolare di zecca. Sotto l'impulso di queste scoperte lo stesso Manson propose nel 1894 l'ipotesi che le zanzare avessero un ruolo nella trasmissione della malaria e sollecitò il medico coloniale inglese Ronald Ross a compiere una serie di studi per verificarla, invitandolo in particolare a *seguire i flagelli* che si sviluppavano nel sangue e che Manson considerò per primo come uno stadio di preparazione del parassita a un diverso ospite³⁷. Nel 1896 Amico Bignami riesaminava l'insieme delle ipotesi sulla trasmissione e in modo particolare l'ipotesi di Manson per cui la zanzara assumerebbe il parassita dall'uomo rilasciandolo poi nell'ambiente, e giungeva alla conclusione che la malaria è *malattia da inoculazione*: per Bignami le zanzare acquisivano il parassita dal terreno allo stadio larvale e poi lo inoculavano all'uomo con la puntura³⁸. Nella stessa pubblicazione Bignami suggeriva alcuni esperimenti di trasmissione che risulteranno in seguito cruciali nella dimostrazione del ciclo del plasmodio. Le ipotesi di lavoro sul ruolo della zanzara nella trasmissione della malaria erano ormai ben definite e nel biennio successivo (1897-98) furono oggetto di una intensa attività sperimentale condotta parallelamente da Ross in India e da Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli e Battista Grassi in Italia.

Nell'agosto del 1897 Ross osservò in zanzare nutrite con sangue di malarici, che le semilune (gametociti) producevano nell'intestino dell'insetto particolari cellule pigmentate. Per motivi contingenti durante i primi sei mesi del 1898 Ross dovette continuare le ricerche utilizzando un plasmodio degli uccelli: ne descrisse il ciclo nella zanzara e per primo osservò gli sporozoi del parassita nelle ghiandole salivari dell'insetto, documentando la trasmissione per inoculazione³⁹. Mancava tuttavia la prova della trasmissione della malaria umana e l'identificazione delle zanzare vettrici. Questo essenziale completamento fu opera dei ricercatori italiani che nella seconda metà del 1898 identificarono *Anopheles claviger* (= *maculipennis*), volgarmente chiamata *zanzarone*, come il vettore specifico della malaria in Italia. Nel novembre del 1898 Amico Bignami rendeva pubblico il primo esperimento di trasmissione della malaria all'uomo ottenuto

mediante la puntura di questa specifica zanzara⁴⁰. Il 3 dicembre del 1898, nella sua prima relazione annuale in occasione della prima riunione della Società Italiana per gli Studii della Malaria, fondata in Roma il 3 luglio dello stesso anno da Angelo Celli, Giustino Fortunato e Leopoldo Franchetti, Celli affermava che le ricerche condotte sino a quel momento *con tutto il rigore e tutte le precauzioni possibili, danno la prima prova sperimentale al fatto che la malaria si prende per inoculazione: dimostrano inoltre come il Culex pipiens, la zanzara comunissima sia innocua per l'uomo; e indicano come capaci di trasportare l'infezione quelle specie che il socio Grassi ha trovato esclusivamente in luoghi malarici*⁴¹.

Al di là delle polemiche che si scatenarono fra Grassi e Ross circa i rispettivi meriti, i testi scritti e manoscritti, e le relative date, dimostrano che Grassi trasse ispirazione anche dai lavori di Ross, ma che il metodo e le conoscenze che lo portarono a stabilire che solo le zanzare del genere *Anopheles* potevano funzionare come vettore del parassita malarico umano erano del tutto originali. Nell'analizzare il problema della trasmissione della malaria Grassi dispiegò una conoscenza della sistematica, della biologia e della biogeografia delle zanzare che nessun malariologo del tempo possedeva. Manson, per esempio, riteneva che le zanzare avessero una vita brevissima e pungessero solo una volta l'ospite - cosa che gli impedì appunto di comprendere tutto il meccanismo di trasmissione della filariosi. Ross, da parte sua, si riferiva a *grey, brown, dapple-winged mosquitos*, mentre Grassi distingueva e nominava con precisione le diverse specie di *Culex* ed *Anopheles*.

La scuola italiana era d'altra parte pronta a utilizzare la scoperta del vettore in termini di epidemiologia e di lotta antimalarica. Per verificare questo è sufficiente consultare il primo volume degli *Atti della Società per gli Studii della Malaria* (1899) o leggere quanto scrivevano nello stesso anno Amico Bignami e Giuseppe Bastianelli: *In base [ai] fatti recentemente acquisiti alla scienza - da cui risulta che i parassiti della malaria umana hanno due ospiti necessari, l'uomo e gli anofeli -, lo studio di un luogo malarico e di un'endemia malarica deve esser fatto da nuovi punti di vista. Per rendersi ragione in modo possibilmente com-*

*pleto dell'andamento di una endemia, sarà infatti necessario studiare: 1. gli uomini malarici; 2. le zanzare malariche; 3. i luoghi in cui si sviluppano le larve di anofeli, cioè quel che costituisce il terreno malarico nel senso tradizionale dell'espressione*⁴². È questo il momento in cui vengono superati i concetti della medicina di tradizione ippocratica che non mancò di resistere alla ridefinizione del *terreno* malarico come *habitat* della zanzara. Durante i primi due decenni del secolo vi furono infatti diversi tentativi di contrastare la spiegazione parassitologica della malattia e, in particolare, il clinico Giacinto Viola cercò di rivalutare le idee ippocratiche insistendo sul ruolo della costituzione biologica individuale nella determinazione dell'infezione⁴³.

Il consolidamento della teoria della zanzara richiedeva tuttavia la soluzione di un enigma, già evidente negli stessi anni in cui Grassi dimostrava il ruolo dell'*Anopheles* nella trasmissione della malaria. Il rompicapo era costituito dal fatto inoppugnabile che in alcune zone dove era presente *Anopheles maculipennis* e dove l'ambiente era apparentemente identico a quello di zone limitrofe dove imperversava la malaria, si osservava una condizione di *anofelismo senza malaria*. Questo enigma avrebbe impegnato per quasi trent'anni i maggiori malariologi del tempo, sino a quando Domenico Falleroni non scoprì nel 1924 caratteristiche distintive nelle uova di *Anopheles maculipennis* indistinguibili allo stato adulto. La scoperta avrebbe portato negli anni successivi alla differenziazione di cinque specie del complesso *maculipennis*, criptiche allo stato adulto, ma riconoscibili per le caratteristiche delle uova. Queste specie manifestavano radicali differenze dal punto di vista delle preferenze per l'ospite (umano o animale) da pungerne: differenze tali da influenzare radicalmente la loro capacità vettrice. La soluzione dell'enigma dell'*anofelismo senza malaria* consentì di riscrivere l'epidemiologia della malaria in Europa sulla base delle nuove conoscenze di sistematica e biologia dei vettori⁴⁴, e rappresentò un importante contributo alla biologia evolutiva⁴⁵. La definizione dell'ambiente malarico poteva così essere ulteriormente precisata, in quanto associabile ai più alti livelli di specificità del vettore la cui identificazione corretta risultava di importanza fondamentale ai fini di una stratificazione epidemiologica in termini di rischio di trasmissione.

I luoghi della malaria non sono solo le paludi

Come si è detto in riferimento alla carta della malaria del Torelli, il concetto di *miasma palustre*, benché eziologicamente inesatto, era di fatto operativo, cioè era in grado di produrre informazioni corrette per l'identificazione dei luoghi della malaria nelle zone temperate. Un tale concetto tuttavia non sarebbe stato altrettanto efficace al di fuori dell'area mediterranea e in particolare nell'Africa subsahariana, dove del tutto differenti erano e sono i luoghi della malaria.

Nella seconda metà dell'Ottocento, mentre si preparavano e si realizzavano le grandi scoperte malariologiche, i medici attribuivano la causa della malaria soprattutto al suolo. Gli studi di geografia medica mettevano in evidenza che le febbri intermittenti erano diffuse anche in luoghi diversi da quelli paludosi, per esempio in zone aride ed elevate. Nelle zone paludose le febbri apparivano solo più gravi e frequenti. Quindi non solo la palude, ma anche il clima e le condizioni locali del terreno dovevano essere considerate. Per dar conto della presenza della malaria al di fuori delle zone palustri alcuni ammettevano l'esistenza di paludi sotterranee⁴⁶, altri prefiguravano un *potere vegetativo* del suolo, dipendente dalla materia organica e che insieme al calore, all'umidità e agli agenti atmosferici generava la malaria in diversi luoghi⁴⁷. Il fatto che la malaria fosse presente anche in luoghi aridi e nei climi tropicali venne assunto nel 1871 dal medico inglese C.F. Oldham come dimostrazione che i miasmi palustri non potevano essere la causa della malaria. Per Oldham la malaria non era nemmeno causata dalle condizioni del suolo, né si trattava di una malattia contagiosa, bensì di un improvviso raffreddamento dopo un'esposizione prolungata al calore⁴⁸.

Mentre la mancanza di una correlazione generale fra malaria e paludi creava non poche difficoltà alla teoria del *miasma palustre*, nei luoghi malarici africani le particolari condizioni di trasmissione rendevano possibile avvicinarsi alla verità sull'origine dell'infezione anche senza l'ausilio dell'indagine sperimentale. Infatti, a quanto risulta da alcune opere di viaggiato-

ri della seconda metà dell'Ottocento, in talune zone dell'Africa orientale era una nozione popolare che le zanzare fossero portatrici delle febbri⁴⁹. Una delle spiegazioni delle diverse concezioni popolari circa la causa della malaria nelle regioni temperate e in quelle africane, soprattutto dell'Africa subsahariana, risiede nella diversa biologia dei rispettivi vettori. Nell'ambiente palustre si riproduceva il principale vettore della malaria nell'area del Mediterraneo, *Anopheles labranchiae*, e questo spiega l'associazione che si stabilì fra *mal'aria* e paludi nella tradizione della medicina ippocratica. Era indubbiamente molto difficile in un contesto ricchissimo di fattori confondenti *isolare* il fattore zanzara dall'ambiente palustre nel suo complesso. In Africa, invece, la palude ricca di vegetazione non produceva e non produce malaria, poiché i vettori principali della malaria sono le specie antropofile del complesso *Anopheles gambiae*, i cui focolai larvali sono costituiti da piccole pozze assolate e prive di vegetazione in quanto generalmente temporanee. L'anofele antropofila rappresentava e rappresenta il solo costante indicatore dei luoghi malarici in ambienti anche molto diversi, per cui la malattia risultava associabile non ai luoghi della *mal'aria* o del *paludismo* ma più direttamente ai luoghi delle *zanzare*.

Le differenze nell'ecologia della malaria nel sud-Europa e in Africa spiegano anche i diversi esiti degli interventi di lotta antimalarica, soprattutto per quanto riguarda l'impatto dello sviluppo agricolo sulla diffusione della malattia. Lo sviluppo agricolo e i cambiamenti ecologici ad esso associati ebbero un effetto limitante sulla riproduzione di vettori di malaria europei, che utilizzavano complesse biocenosi, quali appunto le zone paludose nel caso di *Anopheles labranchiae*. In questo caso lo *sviluppo*, distruggendo gli ambienti naturali del vettore attraverso la bonifica agricola, ha favorito la lotta antimalarica. Nel caso di un sistema vettoriale come quello subsahariano, la cui diffusione e stabilità risultano chiaramente avvantaggiati dall'attività agricola, lo *sviluppo* determina generalmente un aumento dell'anofelismo soprattutto quando comporta deforestazione, desalinizzazione delle aree costiere e irrigazione delle savane aride⁵⁰.

Conclusione

Attraverso il confronto fra le nozioni di *mala aria* e di *mala acqua*, da cui discendeva l'idea dei miasmi palustri, e le acquisizioni sperimentali dell'eziologia parassitaria e della trasmissione vettoriale della malaria, risultano evidenti i limiti del modello ippocratico dell'eziopatogenesi della malattia in rapporto alla definizione della malaria e del suo ambiente. Nella moderna medicina le nozioni tipicamente ippocratiche di *costituzione epidemica dell'atmosfera* e di *costituzione individuale* sono state sostituite da un articolato insieme di parametri misurabili che consentono di apprezzare concretamente le condizioni *predisponenti* a livello della biologia umana, della diffusione dei vettori e delle caratteristiche ambientali che rendono possibile la trasmissione della malaria. L'evoluzione concettuale del pensiero biomedico, e in particolare dell'epidemiologia e della parassitologia, ha consentito agli inizi del secolo, e in modo sempre più definito (quantitativamente) a partire dagli anni Cinquanta, di caratterizzare l'ambiente malarico in termini di rischio di trasmissione, definendo i parametri validi in generale per caratterizzare gli ambienti malarici e il grado di stabilità dell'infezione nei diversi contesti geografici, la specificità del parassita malarico e le sue interazioni con i vettori che lo trasmettono. La medicina tradizionale, di ispirazione ippocratica, possedeva criteri operativamente validi per definire l'ambiente malarico nell'area mediterranea, dove la malattia era sostenuta da specie di zanzare associate prevalentemente ad ambienti palustri. Tuttavia la nozione di *miasma palustre* aveva un valore limitato o persino fuorviante per comprendere l'epidemiologia della malaria al di fuori dell'area mediterranea, e in particolare nell'Africa subsahariana, dove l'ambiente malarico presenta connotati locali del tutto diversi.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. MACDONALD G., *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University Press, London, 1957. GARNETT-JONES C., *The human blood index of malaria vectors in relation to epidemiological assessment*. Bulletin of the World Health Organization 1964; 30:214-261.
2. CARDAMATIS J.P., *La désignation du paludisme selon les théories anciennes et nouvelles*. Rivista di Malariologia 1931; X:209-216.
3. BATTISTI C., ALESSIO G., *Dizionario etimologico italiano*. G. Barbera Editore, Firenze, 1952.

4. CORTELAZZO M., ZOLLI P., *Dizionario etimologico della lingua italiana*. Zanichelli, Bologna, 1983.
5. SEPULCRI P., *La malaria nel Veneto*. Istituto Interprovinciale per la Lotta Antimalarica nelle Venezie, Venezia, 1963, II ed.
6. BRUCE-CHWATT L.J., *Ague as malaria. An essay on the history of two medical terms*. Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1976; 79:168-76; HARRISON G., *Mosquitoes, Malaria and Man*. John Murray, London, 1978.
7. CORRADETTI A., *In the Roman Campagna from G.M. Lancisi to G.B. Grassi: two centuries of ideas, hypotheses and misunderstanding about malaria fevers*. Parassitologia, 1987; 29:123-126.
8. CARDAMATIS J.P., op. cit. nota 2.
9. CELLI A., *Storia della Malaria nell'Agro Romano*. Soc. An. Tip., Città di Castello, 1925.
10. IPPOCRATE, *Delle Arie, Delle Acque e Dei Luoghi*. A cura di L. Bottin, Marsilio, Venezia, 1986; 85-86.
11. GRMEK M.D., *La malaria dans la Méditerranée orientale préhistorique et antique*. Parassitologia, 1994; 36: 1-6. DE ZULUETA J., *Malaria and ecosystems: From prehistory to posteradication*. Parassitologia 1994; 36: 7-15.
12. HIPPOCRATE, *De l'Art Médicale*. Le Livre de Poche, Paris, 1994.
13. HANNAWAY C., *Environment and Miasmata*. In: W.F. BYNUM e R. PORTER, eds. *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. Routledge, London and New York, 1993, vol. I: 292-308.
14. WINSLOW C.-E.A., *The Conquest of Epidemic Disease*. Princeton University Press, Princeton, 1944.
15. *Ib.*
16. WORBOYS M., *From miasmas to germs: malaria 1850-1879*. Parassitologia 1994; 36: 61-68.
17. BULLOCH W., *The History of Bacteriology*. Oxford University Press, London, 1938.
18. RUSH B., *An enquiry into the causes of the increase of bilious and remitting fevers in Pennsylvania, with hints for preventing them*. American Museum 1787; I:138-143.
19. RUSH B., *An Account of the Bilious Remitting Yellow Fever, as it appeared in the City of Philadelphia, in the Year 1793*. T. Dobson, Philadelphia, 1794.
20. WINSLOW, C.-E.A., *The Conquest of Epidemic Disease*. Op. cit. nota 14.
21. GALVAGNI G.A., *Trattato pratico sulle Malattie d'Intossicazione Palustre fondato sulle osservazioni cliniche raccolte in Sicilia*. Tipografia del Real Ospizio di Beneficenza, Catania, 1856, 2 voll.
22. TORTI F., *Therapeutice Specialis ad Febres Quasdam Perniciosas*. Bartolomeo Soliani, Mutinae, 1712.
23. TORELLI L., *La Carta della Malaria d'Italia*. Firenze, 1882.
24. FANTINI B., *Biologie, médecine et politique de la santé publique: l'exemple historique du paludisme en Italie*. Tesi di Dottorato in Scienze Storiche e Filologiche, École pratique des Hautes Etudes, Sorbonne, Paris, 1992.
25. VARRONE M.T., *De Re Rustica*. Utet, Torino, 1972.
26. TEMKIN O., *An historical analysis of the concept of infection*. In: O. TEMKIN, *The Double Face of Janus and Other Essays in the History of Medicine*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1977 pp. 456-71; PELLING M., *Contagion/Germ Theory/Specificity*. In: W.F. BYNUM e R. PORTER, eds., *Companion Encyclopedia etc.* 1993, op. cit. pp. 309-334.
27. LANCISI G.M., *De Noxiis Paludum Effluviis Eorumque Remedis. Libri Duo*, Typis Jo. Mariae Salvioni, Romae, Anno 1717.
28. LAVERAN A., *Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre*. Bulletin de l'Académie de Médecine 1880, 9: 1235-6, 1268, 1346-47.
29. MARCHIAFAVA E., CELLI A., *Nuove ricerche sulla infezione malarica*. Annali di Agricoltura 1885; 35:5-32.

30. PERRONCITO A., a cura di, *Gli Studi di Camillo Golgi sulla Malaria*. Luigi Pozzi, Roma, 1929.
31. MARCHIAFAVA E., BIGNAMI A., *Sulle febbri malariche estivo-autunnali*. Bollettino della Reale Accademia Medica di Roma 1992; 18(V):297-463.
32. FICALBI E., *Notizie preventive sulle zanzare italiane. I e II nota*, Bollettino della Società Entomologica Italiana 1889, XXI:20-50; FICALBI E., *Revisione Sistematica delle Famiglie delle Culicidae Europee*. Tipografia M. Ricci, Firenze, 1896.
33. KING A.F.A., *Insects and disease - Mosquitoes and malaria*. Popular Science Monthly 1883; 23:644-645.
34. CHARLES S.T., ALBERT F.A. KING (1841-1914). *An armchair scientist*. Journal of the History of Medicine 1969; 24:22-36.
35. FANTINI B., *Biologie, médecine et politique de la santé publique*, cit.
36. MANSON P., *Further observations of Filaria sanguinis hominis, China Imperial Maritime Customs*. Medical Reports for the half year ended 30th September 1877; 14:1-26. MANSON P., *On the development of Filaria sanguinis hominis and on the mosquito considered as a nurse*. Journal of the Linnean Society (Zoology) 1878, 14:304-311.
37. MANSON P., *On the nature and significance of crescentic and flagellated bodies in malarial blood*. British Medical Journal 1894; 2:1306-8.
38. BIGNAMI A., *Le ipotesi sulla biologia dei parassiti malarici fuori dall'uomo (a proposito di un recente articolo del dott. P. Manson)*. Policlinico 1896; 3:320-339.
39. ROSS R., *Report on the cultivation of proteosoma Labbé in grey mosquitoes*. Indian Medical Gazette 1898, 33:401-408, 448-451. ROSS R., *Pigmented cells in mosquitoes*, British Medical Journal 1898; i:550-551. Nella lettera indirizzata da Ross il 6 luglio 1898 a Patrick Manson si può leggere: *Malaria is conveyed from a diseased person or bird to a healthy one by the proper species of mosquito, & is inoculated by its bite*; riportata in: RUSSEL P.F., *Man's Mastery of Malaria*. Oxford University Press, London, 1955, p. 60.
40. BIGNAMI A., *Come si prendono le febbri malariche*. Bollettino della Reale Accademia Medica di Roma, 15 novembre 1898.
41. CELLI A., *Società Italiana per gli Studi della Malaria. Prima relazione annuale (1898) fatta nella prima adunanza della Società (3 dicembre 1898)*, Giornale della Reale Società Italiana d'Igiene 1898; 12:3-11. Vedi anche GRASSI G.B., *Studi di uno Zoologo sulla Malaria*. Tip. Reale Accademia Nazionale dei Lincei, Roma, 1901, (I ed. 1900).
42. BASTIANELLI G., BIGNAMI A., *La malaria e le zanzare*. Comunicazione al X Congresso della Società di Medicina Interna, Tipografia Innocenzo Artero, Roma 1899, p. 16.
43. VIOLA G., *Critica della Dottrina zanzaro-malarica*. Tommasi, Roma, 1908; VIOLA G., *La lotta antimalarica*. Tommasi, Roma, 1909.
44. HACKETT L.W., *Malaria in Europe*. Oxford University Press, London, 1937. BRUCE-CHWATT L.J., DE ZULUETA J., *The Rise and Fall of Malaria in Europe*. Oxford University Press, Oxford, 1980.
45. FANTINI B., *Anophelism without malaria: an ecological and epidemiological puzzle*. Parassitologia 1994, 36:83-106.
46. JACQUOT F., *De l'origine miasmatique des fièvres endémo-épidémiques*. Annales d'Hygiène 1854; 22:134-156.
47. COLIN L., *Traité des maladies épidémiques. Origine, évolution, prophylaxie*. Baillièrre, Paris, 1879.
48. OLDHAM C.F., *What is malaria?* London, 1871.
49. MAFFI M., *Una verità nota a tutti i Somali, da sempre: che sono le punture delle zanzare a dare la malaria*. Rivista di Malariologia 1943; 42:61-66.
50. COLUZZI M., *Malaria vector analysis and control*. Parasitology Today 1992; 8:113-118.

Correspondence should be addressed to:
Mario Coluzzi, Istituto di Parassitologia Università "La Sapienza", P.le Aldo Moro, 5 - 00185 Roma.

Articoli/Articles

LE SFIDE PER LA SANITÀ PUBBLICA
NEL XXI SECOLO

MARTIN McKEE

*Health Services Research Unit
London School of Hygiene and Tropical Medicine
London, UK

FRANCO SASSI

Department of Social Policy and Administration
London School of Economics
London, UK

SUMMARY

PUBLIC HEALTH IN THE XXI CENTURY

To understand what will happen in the future one must draw on the experience of those from the past who have tried to predict what is happening now. The paper develops a taxonomy of visionaries of futurologist; the advocates of historical determinism, who come from both the left, such as Marx, and the right, such as Toffler and Fukuyama; the scientist, ranging from Leonardo da Vinci to Arthur C. Clarke, and the pragmatists, who seek to learn from evidence and the experience of others. These will be examined in turn and the frequent failings of the first three will be illustrated. Drawing on experience in a variety of European countries it will be concluded that our best hope isto learn from each other and from empirical evidence. The article will conclude with a review of some of the challenges which are either predictable but being ignored or totally unpredictable.

Questo articolo esamina le sfide per la sanità pubblica nel XXI secolo. Per fare ciò è innanzitutto necessario affrontare un problema: dobbiamo essere in grado di *predire* il futuro. Ma co-

Key words: Public health - Challenges - XXI Century