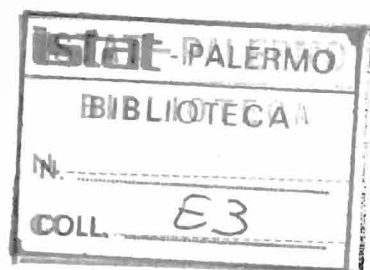


# ANNALI DI STATISTICA

---

Anno 99

Serie VIII - Vol. 24



## STATISTICA MEDICA

ATTI DEL QUARTO SIMPOSIO  
ROMA 21-22 GENNAIO 1968

ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA  
Ufficio Regionale per la Sicilia  
Via Libertà, 37/1 - Tel. 20.10.72  
PALERMO

---

ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA  
ROMA 1970





ERRATA - CORRIGE

Pag.	Riga	Errata	Corrige
251	35	(pag. 13)	(pag. 245)
372	10	cirrosi post-epatica	cirrosi post-epatitica
372	13	cirrosi post-epatiche	cirrosi post-epatitiche
568, 569, 570	testata coll. 2 e 5	$\gamma$	$y$
642	formula in nota	$\sum_{j=1}^{n-1}$	$\sum_{i=1}^{n-1}$

1234567890  
1234567890  
1234567890  
1234567890  
1234567890

All'Onorevole  
Dott. EMILIO COLOMBO  
PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
ROMA

*Il volume che ho l'onore di presentarLe contiene gli « Atti del 4° Simposio di Statistica Medica » promosso dall'Istituto Centrale di Statistica e dedicato a « La statistica nelle ricerche sulle malattie epatobiliari ».*

*L'iniziativa di tale Simposio rientra nel programma di collaborazione che l'Istituto, nel quadro dei suoi compiti istituzionali, ha stabilito con gli Istituti Universitari e con gli altri Enti interessati, al fine di promuovere e favorire gli studi statistici nel campo della medicina.*

*Il volume si articola in due parti: la prima è dedicata alle relazioni sull'utilizzazione delle statistiche generali e sull'impiego della tecnica statistica nella valorizzazione di dati clinici e terapeutici; la seconda contiene le comunicazioni. Sono riportati, inoltre, gli interventi effettuati dai partecipanti al Simposio nel corso della discussione.*

*L'elevato livello delle relazioni e delle comunicazioni, presentate da autorevoli docenti e studiosi, e gli interessanti interventi, che hanno conferito vivacità alla discussione, attestano il successo dell'iniziativa dell'Istituto e confermano l'importanza del coordinamento delle ricerche e di una stretta e continua cooperazione tra medici e statistici.*

Roma, novembre 1970

IL PRESIDENTE  
DELL'ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA

Giuseppe de Meo



## I N D I C E

	<i>Pag.</i>
Comitato d'Onore . . . . .	XI
Segreteria tecnica e organizzativa . . . . .	XII
GIUSEPPE DE MEO - Presentazione del Simposio . . . . .	3

### PARTE PRIMA

#### RELAZIONI

#### SESSIONE 1 — UTILIZZAZIONE DELLE STATISTICHE GENERALI NEGLI STUDI SULLE MALATTIE EPATOBILIARI

##### RELAZIONI

VITTORIO AMATO - Considerazioni statistiche sulla struttura della mortalità da cirrosi epatica in Italia . . . . .	9
LORENZO BEVERE - Osservazioni sulla rilevazione statistica delle malattie del fegato . . . . .	59
GIOVANNI L'ELTORE - GENEROSO IANNARONE - VINCENZO MIGLIORINI - Epidemiologia delle affezioni epatiche . . . . .	75
STEFANO SOMOGYI - Modificazioni nel quadro statistico dei decessi per malattie epatobiliari . . . . .	93

##### INTERVENTI

<i>in ordine cronologico:</i> STEFANO SOMOGYI - MARIO SPOSITO - LUIGI AJELLO - ALFREDO BOSELLI - FERNANDO DE RITIS - ANGELO SERIO - LORENZO BEVERE . . . . .	135
--	-----

#### SESSIONE 2 — IMPIEGO DELLA TECNICA STATISTICA NELLA UTILIZZAZIONE DEI DATI CLINICI E TERAPEUTICI SULLE MALATTIE EPATOBILIARI

##### RELAZIONI

GIORGIO MATTIOLI - GIUSEPPE CASALI - GUIDO SOLMI - ALBERTO SETTI - ROBERTO RIGO - Analisi biometrica delle alterazioni emodinamiche e cardiache in corso di cirrosi epatica . . . . .	143
MARIO SPOSITO - VINCENZO ALBERTINI-PETRONI - LUCIANO VALERI - Contributo clinico-statistico allo studio della cirrosi epatica . . . . .	183
FRANCESCO IADEVAIA - RODOLFO STORNELLI - ENZO LATESSA - Ricerche statistiche sulle malattie del fegato e delle vie biliari nell'Esercito . . . . .	201
FERNANDO DE RITIS - GIUSEPPE GIUSTI - BRUNO GALANTI - GIUSEPPE RUGGIERO - FELICE PICCININO - Analisi statistiche di dati clinici e di laboratorio rilevati su 909 casi di epatite virale ricoverati nella Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Napoli nel quinquennio 1961-1966 . . . . .	235
GIUSEPPE GIUSTI - FELICE PICCININO - GIOVANNI G. BALESTRIERI - L'analisi discriminante applicata alla diagnostica differenziale tra epatite virale e ittero colostatico . . . . .	305

	Pag.
FERDINANDO MARCOLONGO - PAOLO GIOANNINI - CARLO A. BOGGIANO - GIORGIO SCALISE - Statistica dei dati clinico-biopsici relativi a 338 casi di epatite virale . . . . .	327
PIETRO VALDONI - ERNESTO NATALINI - RODOLFO PICCHIOTTI - Valutazione comparativa clinico-statistica degli interventi di coledocoduodenostomia e papillostomia nella terapia della calcolosi delle vie biliari . . . . .	337

### INTERVENTI

<i>in ordine cronologico:</i> ALFREDO BOSELLI - PAOLO E. LUCHELLI - ODOARDO VISIOLI - STEFANO SOMOGYI - GIORGIO MATTIOLI - MARIO SPOSITO - RODOLFO STORNELLI - PAOLO TOLENTINO - MARIO SPOSITO - FRANCESCO DI RAIMONDO - FERNANDO DE RITIS - PAOLO E. LUCHELLI - PAOLO GIOANNINI - GIUSEPPE GIUSTI . . . . .	369
--	-----

## PARTE SECONDA

### SESSIONE 3 — COMUNICAZIONI

ALESSANDRO BALDINETTI - Considerazioni su una più adeguata classificazione degli stati precirrotici ai fini statistici e sociali . . . . .	381
MAURIZIO BARBERI - Sulle probabilità parziali indipendenti di morte per una data causa in presenza di cause multiple . . . . .	389
ENRICA BARBIERI - LUDOVICA GUERZONI - Le sequele epatiche e cerebrali della malattia emolitica del neonato . . . . .	409
VINCENZO BRUNO - La mortalità per cirrosi epatica in alcuni Paesi europei . . . . .	435
MICHELANGELO CAIRELLA - MICHELE DE MARTIIS - GIUSEPPE NASTA - Osservazioni clinico-statistiche sull'uso del triamterene nella cirrosi epatica in fase ascitica . . . . .	447
CARLO CANELLA - Ricerca statistica sulle malattie epatiche in provincia di Ferrara	449
SILVESTRO CAPPELLA - BERNARDO GATTO - ELIO GUZZANTI - PAOLO TRIPODI - Rilievi statistici sulle prove di labilità colloidale in rapporto alla funzionalità epatica eseguite su gruppi di ricoverati nell'Ospedale S. Spirito di Roma dall'ottobre 1964 all'ottobre 1966 . . . . .	457
ALDO CECI - GIANCARLO CIUCCI - Analisi della morbosità e mortalità dei dipendenti dello Stato per malattie epatobiliari in base alle statistiche dell'ENPAS . . . . .	465
ANTONIO CONTI - Un decennio di chirurgia biliare (rilievi clinico-statistici) . . . . .	485
SERGIO CONTI - CORRADO FUÀ - FRANCESCO MONACO - SALVATORE PAOLUCCI - Morbosità e mortalità per epatopatie ad Ancona nel 1965 . . . . .	497
LUIGI CONTRO - PIERO GEMELLI - LUIGI MARANGONI - BRUNO LOMANTO - MARIO MANETTI - SALVATORE DEL PRETE - I dati statistici sull'epatite virale come mezzo per conoscerne l'epidemiologia ed organizzarne la profilassi . . . . .	503
GIORGIO COSMACINI - FIORENTINO COSTA - Osservazioni clinico-statistiche sulle colecistosi nei soggetti sottoposti ad esame colecistografico . . . . .	537
PIERFRANCO CROSTI - CARLO A. GIOVANNELLI - Organizzazione di uno studio clinico-statistico per la diagnosi e la prognosi delle epatopatie acute e croniche. Prime osservazioni . . . . .	547
SILVIO DAMIANI - ORIO TAMPIERI - Alcuni aspetti epidemiologici della cirrosi epatica nel mondo . . . . .	553
FRANCESCO DEL REGNO - GUIDO CAPOBIANCO - Osservazioni clinico-statistiche su un gruppo di infermi affetti da varie malattie epatobiliari . . . . .	579
ALDO DE MARIA - GIORGIO MONACO - Considerazioni clinico-statistiche sui tumori epatici in età pediatrica . . . . .	593
NELLO D'ERAMO - GUALTIERO GUALTIERI - GIUSEPPE ROSSI - Rilievi statistici sulle affezioni epatobiliari osservate nel biennio 1964-1965 presso l'Ospedale Civile di Avezzano . . . . .	597
FRANCESCO DI PIETRANTONI - MARIA FRASCINO - La determinazione dell'ambito dei valori normali nei tests clinici . . . . .	603
GIUSEPPE GALLUS - ANTONELLO SCIACCHITANO - Archiviazione mediante elaboratore elettronico dei risultati degli esami radiologici delle vie biliari. Problemi di programmazione e di organizzazione dei dati . . . . .	611

	<i>Pag.</i>
ANGELO GRANATA - Importanza dei dati statistici della morbidità epatica per la valutazione e il controllo del rischio professionale effettivo di una lavorazione . . . . .	621
GIUSEPPE GRASSI - ANTONIO BONOMOLO - IVANOE CANTARELLI - Osservazioni anamnestiche e cliniche su 100 casi di calcolosi biliare . . . . .	629
RENATO GUARINI - Aspetti territoriali della mortalità per cirrosi del fegato . . . . .	639
EUGENIO GUARINIERI - La calcolosi delle vie biliari. Studio clinico-statistico sui dati degli O.O.R.R. di Roma dal 1892 al 1966 . . . . .	689
ELIO GUZZANTI - SANDRO FABRI - La calcolosi biliare alla luce di alcuni dati statistici relativi all'Ospedale S. Spirito in Roma . . . . .	699
PAOLO E. LUCHELLI - ANGELO AGOSTONI - GIANCARLO SECCHI - Ricerche per un'analisi quantitativa della cirrosi epatica. Studio biometrico della prognosi . . . . .	707
GINO MACCHIORO - VINCENZO ZUCCONI - DARIO MAGRIS - ENRICO STORICI - Significato statistico dell'epatomegalia in alcune condizioni morbose . . . . .	717
AGOSTINO A. MALTARELLO - MARTA CERVI - GUGLIELMO PESCE - Osservazioni sulla morbosità ospedaliera per malattie epatobiliari nei coltivatori diretti . . . . .	725
MARIO MARLETTA - MARIO LEONI - Aspetti epidemiologici dell'epatite virale in Sicilia . . . . .	729
PASQUALE MONTENERO - ALFREDO COLLETTI - Studio clinico-statistico sulla frequenza dell'epatomegalia nel diabete mellito . . . . .	745
LUCIANO NARDOVINO - PIO MAURIZI - Rilievi epidemiologico-statistici sull'epatite virale in Italia . . . . .	749
MARCELLO NATALE - L'influenza del fattore età sulla mortalità per cirrosi epatica . . . . .	767
MARIO ORSINI - Impiego dell'« indice di adiposità teorica » nelle ricerche nutrizionali di carattere statistico . . . . .	809
LEONARDO PAPAGNI - ANTONELLO SCIACCHITANO - Archiviazione mediante elaboratore elettronico dei risultati degli esami radiologici delle vie biliari. Problemi e risultati clinico-statistici . . . . .	827
RODOLFO PICCHIOTTI - ERNESTO NATALINI - Considerazioni clinico-statistiche sul trattamento di derivazione portale nella cirrosi epatica . . . . .	837
ENRICO POLICHETTI - Statistica clinica della cirrosi epatica . . . . .	849
GAETANO QUATTROCCHI - RICCARDO ALICINO - MARCELLO FABIANI - Rapporti tra ittero e gravidanza. Rilievi clinico-statistici . . . . .	855
FRANCESCO RAIMONDO - SALVATORE GIOVANNUZZI - Rilievi clinico-statistici sulle spedalizzazioni per malattie epatobiliari tra la popolazione assistita dall'ENPDEDP . . . . .	861
FULVIO ROSSI - Alcune caratteristiche dinamiche della distribuzione territoriale della mortalità per cirrosi epatica . . . . .	867
GIUSEPPE SALOMONE - Comportamento funzionale del fegato in corso di tubercolosi . . . . .	875
GIUSEPPE SALOMONE - Il problema della virus-epatite in ambiente sanatoriale . . . . .	903
GIUSEPPE SALOMONE - ORIO TAMPIERI - Correlazioni fra bilirubinemia e transaminasemia in soggetti con tubercolosi ed epatite virale . . . . .	917
VINCENZO SANTORO - La mortalità per malattie del fegato e delle vie biliari nella città di Napoli . . . . .	927
GIANCARLO SCIPIONI - Considerazioni clinico-statistiche sull'incidenza della malattia calcolotica delle vie biliari . . . . .	957
ANGELO SERIO - Incidenza delle malattie epatobiliari tra i lavoratori italiani assicurati presso l'INAM . . . . .	961
FRANCESCO SODANI - PIERLUIGI SANTI - GAETANO LIBERTINI - Contributo allo studio dei rapporti tra consumo di vino e cirrosi epatica . . . . .	971
ORIO TAMPIERI - L'analisi confluenziale nello studio dei fattori determinanti la cirrosi epatica . . . . .	979
ORIO TAMPIERI - SILVIO DAMIANI - Abitudini alimentari e cirrosi del fegato . . . . .	1001
MARIA TERESA TEOFILI - GIORGIO TUCCI - Osservazioni statistiche sui rapporti tra colecistopatia e diabete mellito . . . . .	1009
PAOLO TOLENTINO - CLOTILDE JANNUZZI - ASSUNTA BRAITO - DANTE BASSETTI - ANGELA TASSARA - Rilievi clinico-statistici su 351 casi di epatite virale nell'infanzia con valutazione di diversi schemi terapeutici . . . . .	1015
MARIO TRINCAS - LUCIANO REMELLI - La dimostrazione genetica dell'unità epato-colecistica . . . . .	1037
PAOLO TRIPODI - Rilievi statistici sui ricoveri per malattie epatobiliari nel Pio Istituto di S. Spirito ed Ospedali Riuniti di Roma dal 1957 al 1966 . . . . .	1043



---

	<i>Pag.</i>
CARLO VETERE - Osservazioni sulla mortalità per cirrosi del fegato in alcuni Paesi	1053
CARLO VETERE - Rapporti fra stato civile e mortalità per alcune malattie del fegato e vie biliari	1059
PASQUALE VISCONTI - PIETRO DELL'AERA - VINCENZO GUIDA - DOMENICO NAPOLITANO - Indagine sulle malattie del fegato e delle vie biliari tra le ricoverate di un ospedale geriatrico di medicina nel periodo 1951-1966	1061
ODOARDO VISIOLI - ETTORE ASTORRI - L'influenza della terapia sulla prognosi della cirrosi epatica	1063

#### CHIUSURA DEL SIMPOSIO

GIUSEPPE DE MEO - Conclusione ai lavori	1069
ELENCO DEI PARTECIPANTI	1071

## COMITATO D'ONORE

- On. Prof. ALDO MORO  
Presidente del Consiglio dei Ministri - *Presidente del Comitato*
- On. Sen. Dott. LUIGI MARIOTTI  
Ministro della Sanità
- On. Prof. GIACINTO BOSCO  
Ministro del Lavoro e della Previdenza Sociale
- Prof. PIETRO AGOSTINO D'AVACK  
 Rettore Magnifico dell'Università di Roma
- Prof. ALDO CIMMINO  
Preside della Facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Roma
- Prof. ANTIGONO DONATI  
Preside della Facoltà di scienze statistiche, demografiche e attuariali dell'Università di Roma
- Prof. LUIGI CONDORELLI  
Presidente della Società italiana di epatologia
- Prof. EUGENIO MAURIZIO  
Presidente della Società italiana di medicina sociale
- Prof. GIOVANNI L'ELTORE  
Presidente della Società italiana di statistica medico-sanitaria
- On. Sen. Prof. GIUSEPPE MEDICI  
Presidente della Società italiana di economia, demografia e statistica
- Prof. GIUSEPPE DE MEO  
Presidente dell'Istituto centrale di statistica
- Prof. MARCELLO BOLDRINI  
Membro del Consiglio superiore di statistica
- Prof. GIUSEPPE PARENTI  
Membro del Consiglio superiore di statistica
- Prof. ALBINO UGGE'  
Membro del Consiglio superiore di statistica

## SEGRETERIA TECNICA E ORGANIZZATIVA

Prof. FRANCO GIUSTI

Dott. MARGHERITA CAPORAIE

Dott. ANTONIO FAGGIANI

Dott. RENATO GUARINI

## **PRESENTAZIONE DEL SIMPOSIO**



Prof. GIUSEPPE DE MEO - *Presidente dell'Istituto Centrale di Statistica*

A nome dell'Istituto e del Consiglio Superiore di Statistica che ho l'onore di presiedere desidero rivolgere un cordiale benvenuto alle Autorità intervenute ed a tutti i presenti. Un particolare saluto rivolgo poi alle personalità del mondo sanitario e di quello degli statistici, che onorano con la loro presenza questo Simposio di Statistica Medica, nel quale sarà trattato l'importantissimo tema delle ricerche sulle malattie epatobiliari.

Giunti oramai alla quarta edizione di questi nostri Simposi, io credo che possiamo anzitutto constatare con compiacimento che schiere sempre più vaste e qualificate di ricercatori nel campo delle discipline biologiche in generale e delle scienze mediche in particolare fanno ricorso al metodo statistico: il solo che in certi casi può gettare qualche luce su taluni aspetti dei fenomeni naturali.

Dopo il Simposio del 1962, nel quale, oltre ad argomenti di carattere generale, furono anche discussi problemi particolari relativi all'ostetricia, alla ginecologia ed alla genetica umana, noi ci riunimmo nuovamente nel 1963 per lo studio statistico delle malattie tumorali e l'anno successivo per quello delle malattie dell'apparato cardiocircolatorio. Non occorre che io vi ricordi che le discussioni raggiunsero sempre un elevatissimo livello e furono coronate da unanimi consensi e da voti di plauso da cui l'Istituto ha tratto giustificati motivi di soddisfazione e di orgoglio.

Nel presente Simposio è la volta dello studio statistico delle malattie epatobiliari al quale, fra oggi e domani, dedicheremo quattro sedute. Potremo contare sull'intervento di numerosi esimi relatori, nonché di quanti altri vorranno contribuire alla discussione esponendo le loro idee sui vari argomenti trattati. La discussione sarà tanto più fruttuosa quanto più numerosi saranno gli interventi di coloro che possono recare il contributo prezioso delle loro personali esperienze. I

nomi dei relatori e dei presentatori delle numerose comunicazioni sono di per se stessi la migliore garanzia di successo. Vorrei citarli tutti ed a tutti esprimere il ringraziamento dell'Istituto e mio personale per aver accettato d'illuminarci sui vari aspetti dei problemi cui il Simposio è dedicato. L'elenco, però, è troppo lungo e d'altra parte i nomi vi sono già noti: si tratta, come avete visto dal programma, di scienziati di chiara fama, che non hanno certo bisogno di essere presentati.

Piuttosto, mi pare opportuno concludere con una constatazione e con un impegno. L'Istituto attribuisce la debita importanza a tutte le iniziative intese a promuovere gli studi di statistica sanitaria, ben conscio che ogni seria rilevazione e ogni sagace disamina dei dati contribuiscono efficacemente ad orientare i medici nell'esercizio della loro nobilissima missione. Perciò posso darvi assicurazione che chiunque di voi vorrà attingere informazioni sulle statistiche sanitarie elaborate dall'Istituto e sulle loro possibili utilizzazioni riceverà, entro i limiti delle nostre possibilità, la più cordiale assistenza da parte dei nostri funzionari.

Con questi sentimenti auguro a tutti buon lavoro e dichiaro aperto il quarto Simposio di Statistica Medica.

PARTE PRIMA

R E L A Z I O N I





SESSIONE 1

UTILIZZAZIONE DELLE STATISTICHE GENERALI  
NEGLI STUDI SULLE MALATTIE EPATOBILIARI

PRESIDENTE

Prof. GIUSEPPE DE MEO - *Presidente dell'Istituto Centrale di Statistica*



Prof. VITTORIO AMATO

*Cattedra di Statistica Sanitaria dell'Università di Palermo*

## CONSIDERAZIONI STATISTICHE SULLA STRUTTURA DELLA MORTALITA' DA CIRROSI EPATICA IN ITALIA

### LE MALATTIE DEL FEGATO IN GENERALE

Lo studio statistico sulle epatopatie può essere condotto prendendo in esame sia la morbosità, facendo ricorso alla messe non sempre copiosa di dati statistici disponibili, sia la mortalità. Scopo di questa nostra ricerca è lo studio della mortalità per quella particolare causa specifica ad elevata letalità che è la cirrosi epatica.

Il fegato è un organo avente anatomia e fisiologia estremamente complesse. Le sue funzioni esocrine ed endocrine, troppo note per essere qui ricordate, fanno sì che esso venga giustamente denominato la prima ghiandola a secrezione mista individuata (a): infatti presiede ad una vastissima gamma di funzioni biologiche connesse con la digestione e il metabolismo. Poiché è al centro di tutte le funzioni metaboliche, è evidente che un numero non indifferente di fattori o di elementi di varia natura è in grado di lederlo. Le forme morbose che colpiscono il fegato sono molteplici e, se la semplice insufficienza epatica non sempre è di prognosi infausta e la sua terapia può oggi considerarsi soddisfacente, lo stesso non può dirsi per altre malattie, quali ad esempio le epatiti croniche e cirrotiche.

La classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte considera le seguenti forme: atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato (numero nosologico 580); cirrosi del fegato (581); cirrosi senza alcoolismo (581.0); cirrosi con alcoolismo (581.1); epatite purulenta e ascesso del fegato (582); altre malattie del fegato (583); litiasi biliare (584); colecistite senza menzione di calcoli (585); altre malattie della vescichetta e delle vie biliari (586).

Per avere un'idea della incidenza della mortalità per cause sulla mortalità generale basta esaminare i dati relativi ai periodi gennaio-luglio 1964 e 1965 riportati nel prospetto 1.

---

(a) S. S. LICHTMAN: *Le malattie del fegato e delle vie biliari*. SEU, Roma, 1959.

## Prosp. 1 — MORTI PER GRANDI GRUPPI DI CAUSE NEI PERIODI GENNAIO-LUGLIO 1964 E 1965

CAUSE DI MORTE (Classificazione nosologica minima ISTAT)	DATI ASSOLUTI		DATI RELATIVI	
	1964	1965	Variazio- ne percen- tuale	Distribuzione per- centuale (1965)
Malattie infettive e parassitarie . . . . .	6.388	6.193	— 3,1	1,9
Tumori . . . . .	48.995	50.549	+ 3,2	15,8
Malattie del S.N.C. . . . .	44.344	48.803	+ 10,1	15,3
Malattie del sistema circolatorio . . . . .	91.070	102.238	+ 11,2	32,0
Malattie dell'apparato respiratorio . . . . .	23.956	29.540	+ 12,3	9,3
Malattie dell'apparato digerente . . . . .	16.689	17.497	+ 10,5	5,5
Altri stati morbosi . . . . .	28.528	29.387	+ 3,0	9,2
Senilità e cause mal definite . . . . .	18.251	21.429	+ 11,7	6,7
Accidenti e altre cause violente . . . . .	14.070	13.516	— 3,9	4,3
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>292.291</b>	<b>319.152</b>	<b>+ 9,2</b>	<b>100,0</b>

Le malattie del fegato e delle vie biliari fanno parte delle malattie dell'apparato digerente, che incidono nella misura del 5,5% e fanno registrare un aumento dal 1964 al 1965 del 10,5%; se però le consideriamo isolatamente l'aumento è del 9,6%.

Per quanto riguarda la morbosità per epatopatie acute primitive, le sole soggette a denuncia obbligatoria, il dato statistico è allarmante: il numero dei casi denunciato è all'incirca raddoppiato nel breve intervallo di un anno. Infatti, da 7.725 casi del periodo gennaio-settembre 1964 si passa ai 14.996 dello stesso periodo dell'anno successivo. Se poi confrontiamo il periodo gennaio-settembre 1965 con la media 1960-1964, constatiamo che il numero dei casi si è più che triplicato.

Non è facile stabilire i motivi o le cause che predispongono alle affezioni epatiche. I problemi etiopatogenetici riguardanti la patologia del fegato e delle vie biliari sono di una grande complessità, né si può dire che i recenti risultati delle ricerche sperimentali, per molti versi apprezzabili e utili, siano valsi a colmare le numerose lacune o a risolvere alcuni problemi tuttora esistenti.

## MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN GENERALE

E' la malattia epatica meglio conosciuta dal grosso pubblico e assai nota ai medici fin dai tempi più remoti. Si tratta di uno stato morboso dovuto ad una degenerazione delle cellule epatiche ed alla loro sostituzione con tessuto connettivo, caratterizzato cioè da fenomeni di distruzione estesa del tessuto epatico con irregolari tentativi di riparazione cicatriziale e conseguente graduale atrofia e indurimento del fe-

gato con ostacolo gravissimo alla circolazione portale e conseguenti fenomeni di stasi (a).

I fattori principali che si pensa predispongano alla cirrosi sono l'alcoolismo, la sifilide, la tubercolosi, il diabete ed altre cause, tra cui le carenze alimentari. Molti sono coloro che sostengono che la cirrosi sia una malattia da carenza, tuttavia è da ritenersi che le carenze alimentari siano semplicemente delle concause. Sempre nel vasto quadro dei fattori influenti, si ritiene che anche fattori costituzionali siano causa predisponente alla cirrosi epatica.

Quanto alla diffusione della malattia, possiamo dire che essa è presente in tutti i continenti. Le differenze di mortalità tra un Paese e l'altro sono però notevoli: nel periodo 1962-1963 si passa da un quoziente medio per 100.000 abitanti di 2,8 dell'Inghilterra a quello di 32,8 della Francia (Paesi Bassi 3,5; Australia 4,9; Canada 5,8; Danimarca 7,9; Giappone 10,1; Stati Uniti d'America 11,9; Svizzera 14,2; Germania Federale 20,7; Italia 21,1; Portogallo 24,1).

L'Italia, come si è visto, fa registrare un tasso di mortalità da cirrosi epatica di 21,1. Non è un dato preoccupante, come quello francese, ma non è tuttavia una cifra trascurabile, se si tiene presente l'andamento sensibilmente crescente del fenomeno negli ultimi tempi.

Il vasto materiale statistico sulla mortalità per cause fornito dal nostro Istituto Centrale di Statistica consente una particolareggiata analisi del fenomeno.

#### VARIAZIONI TEMPORALI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA

La mortalità da cirrosi epatica è in continuo aumento in questi ultimi anni, sia se si considera la frequenza assoluta dei morti sia se si calcolano i quozienti di mortalità per 100.000 abitanti. I morti da 6.697 del 1955 sono aumentati progressivamente fino a 10.810 nel 1963 e il quoziente da 13,90 a 21,34.

Sofferamoci ad esaminare l'andamento di fondo della mortalità per cirrosi dal 1887 (anno in cui iniziano le rilevazioni statistiche sulla mortalità) al 1963. Nella tavola 1 (b) abbiamo riportato i quozienti di mortalità per cirrosi del fegato su 100.000 abitanti e per meglio mettere in evidenza la variazione relativa del fenomeno abbiamo calcolato anche i numeri indici ponendo uguale a 100 il quoziente del 1887. Dall'esame di tali dati notiamo subito una progressiva e quasi lineare diminuzione della mortalità da cirrosi, che raggiunge il massimo nel 1946,

---

(a) Sulla cirrosi del fegato un'amplia bibliografia esiste in: S. S. LICHTMAN: *Le malattie del fegato e delle vie biliari* (già citato). Su taluni aspetti statistici della mortalità per cirrosi epatica, cfr.: L. DI COMITE: *Aspetti della mortalità da cirrosi epatica*. Annali della Facoltà di Economia e Commercio dell'Università di Bari, Vol. XX. - (b) Le tavole e i grafici sono riportati in appendice.

dopo il quale anno assume un andamento decisamente crescente con un ritmo più sostenuto di quello della precedente diminuzione. Quindi due opposte tendenze sono ben visibili, ambedue di tipo lineare (a): dal 1887 al 1946 la mortalità da cirrosi scende da 19,25 morti su 100.000 abitanti a soli 7,61 con una flessione del 60%; dal 1947 al 1963 aumenta rapidamente portandosi da 8,32 a 21,34, superando così il livello del 1887.

Se riferiamo le cifre assolute anziché alla popolazione al totale dei morti per qualsiasi causa (tav. 2), valutandone così l'incidenza sulla mortalità generale, perveniamo a delle conclusioni un po' diverse. Notiamo subito un andamento quasi costante fino al 1943. Dal 1944 fino al 1963 la mortalità specifica per 1.000 morti per tutte le cause subisce un notevole incremento passando da 5,63 a 20,93. Per quanto riguarda il sesso, si osserva che il livello è di 8,44 per i maschi e di 5,32 per le femmine nel 1887 e si mantiene pressoché costante, salvo i minimi causati dalle due guerre, fino al 1944 (7,09 per i maschi e 3,93 per le femmine), dopo di che aumenta sino a raggiungere nel 1963 rispettivamente i livelli di 28,16 e di 12,72.

Come spiegare questa preoccupante recrudescenza delle affezioni cirrotiche? L'alcoolismo fino a qualche tempo fa era ritenuto il fattore causale più importante, tuttavia si può pensare che varie altre cause abbiano un certo peso nel determinare la malattia. Infatti la crescente mortalità per cirrosi di questi ultimi tempi interessa anche le donne le quali non si possono in generale definire delle etiliste; del resto è nota l'insorgenza di cirrosi epatica anche in soggetti del tutto astemi. Né si può pensare a fattori come la sifilide, la tubercolosi o le carenze alimentari, specie di sostanze proteiche, perché sappiamo benissimo che da una parte l'incidenza delle due malattie è oggi ridotta al minimo grazie alla scoperta dei chemioterapici e degli antibiotici e dall'altra negli ultimi tempi si è avuto un miglioramento delle condizioni di vita. Sembrerebbe paradossale allora che, parallelamente all'elevarsi del livello di vita, ai continui progressi dell'igiene e della medicina, nonché al diffondersi di terapie sempre più efficaci, si verifichi un aumento di certe affezioni morbose, anche letali. Bisogna però tener presente che il benessere determina dei fenomeni demografici come l'allungamento della vita media, la flessione della mortalità generale, l'invecchiamento della popolazione, la diminuzione della mortalità infantile, ecc. e che con l'accrescersi del numero dei vecchi aumentano le malattie a carattere degenerativo e dismetabolico. Inoltre accanto ai fattori demografici vi sono elementi extra-demografici altrettanto validi: le migliorate terapie e le ricche alimentazioni, se da un lato rappresentano una difesa contro

---

(a) L. DI COMITE: *Aspetti della mortalità da cirrosi epatica*. Annali della Facoltà di Economia e Commercio dell'Università di Bari, Vol. XX.

l'insidia di taluni fattori patogeni, dall'altro contribuiscono ad allargare la schiera degli affetti da malattie determinate da abuso di medicinali (malattie iatrogene) e da eccessi alimentari.

#### LA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN RELAZIONE AL SESSO

Nei due sessi la mortalità generale è nettamente differenziata e la sua progressiva diminuzione si verifica in modo diverso. E' ben nota la supermortalità maschile nel 1° anno di vita, ma tale eccesso di mortalità dei maschi si ritrova anche nelle età successive, tranne che in particolari periodi della vita in cui la posizione di sfavore passa alle donne: il periodo della pubertà e quello più intensamente fecondo. E' stata inoltre accertata una relazione inversa tra supermortalità maschile e livello del rischio di morte (a): la supermortalità maschile tende infatti ad accentuarsi nell'epoca attuale. Tale problema non è tipicamente italiano: ritroviamo il medesimo fenomeno, sia pure con delle lievi differenze, in molti Paesi in cui la supermortalità maschile è in sensibile aumento specie nelle classi di età centrali e anziane (b).

Anche la cirrosi epatica, come abbiamo visto, si presenta con maggiore frequenza nei maschi (tav. 2), e ciò soprattutto per la maggiore resistenza della donna all'azione dei tossici che possono danneggiare il fegato dando l'avvio a tutti quei processi che nel corso anche di molti anni si concretizzano nel quadro sintomatologico tipico della cirrosi epatica. Non è, a questo proposito, da sottovalutare anche il minor consumo di alcool da parte delle donne.

Per avere un'idea della supermortalità maschile da cirrosi epatica nel prospetto 2 abbiamo riportato i rapporti di mascolinità per il totale dei morti e per alcune classi di età nel periodo 1901-1951.

Tale supermortalità tende ad aumentare nel tempo, non differendo così dalla tendenza generale della supermortalità maschile per qualunque causa. La posizione di svantaggio del sesso maschile è maggiormente avvertita nelle classi di età mature e anziane (per l'età che va dai 40 ai 70 anni i rapporti di mascolinità sono sempre superiori alla media) e tende ad aggravarsi maggiormente nelle età senili. La classe 40-50 anni presenta un rapporto di mascolinità piuttosto costante.

---

(a) N. FEDERICI: *Relazione tra mortalità complessiva e rapporto M/F di mortalità alle varie età*. Atti della II Riunione Scientifica della Soc. It. di Statistica, 1940. N. FEDERICI: *La mortalità differenziale dei due sessi e le sue possibili cause*. Statistica, 3, 1950. N. FEDERICI: *Osservazioni sull'evoluzione temporale di alcune caratteristiche della mortalità e sul problema della supermortalità maschile*. Atti della XXVIII Sessione dell'Ist. Intern. di Statistica, Roma, 1954. I. SCARDOVI: *In tema di supermortalità maschile*. Estratto da « Statistica », 3, Anno XXI. - (b) S. KOLLER: *The development of the excess male mortality*. International Population Conference, tomo I, New York, 1961.



Prosp. 2 — RAPPORTO M/F SUL TOTALE E SU ALCUNE CLASSI DI ETÀ DEI MORTI PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI ANNI NEL PERIODO 1901-1951

ANNI	TOTALE	CLASSI DI ETÀ' (anni)				
		40-50	50-60	60-70	70-80	80 e +
1901 . . . . .	2,05	2,54	2,63	2,12	1,65	1,34
1911 . . . . .	2,08	2,57	2,61	2,33	1,91	1,56
1921 . . . . .	2,27	2,55	2,62	2,47	2,08	1,41
1931 . . . . .	2,67	2,74	3,00	2,90	2,58	2,27
1951 . . . . .	2,46	2,55	2,89	2,58	2,51	2,94

#### LA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN RELAZIONE ALL'ETÀ

La cirrosi epatica è una malattia che colpisce con maggior frequenza gli individui in età presenile e senile, ne sono tuttavia colpiti, e in misura non indifferente, anche i bambini. Questi possono ereditare la predisposizione alla malattia, tuttavia non mancano ricerche in cui le tendenze familiari non trovano alcun riscontro pratico. Maggior credito sembra abbiano talune indagini scientifiche tendenti ad accertare l'esistenza di forme cirrotiche congenite.

L'andamento della mortalità infantile da cirrosi epatica in Italia nel periodo 1895-1960 è abbastanza significativo. Abbiamo considerato il rapporto tra il numero dei morti nel 1° anno di vita e il numero dei nati vivi nello stesso periodo (tav. 3). Si nota una tendenza rapidamente decrescente: si passa da 253 morti nel 1895 ad appena 5 nel 1960; il quoziente per 100.000 nati vivi è di 23,10 nel 1895 e di 0,55 nel 1960; nel 1° decennio 1896-1905 si sono avuti 1.534 morti e un quoziente di 14,22, mentre nell'ultimo, 1946-1955, rispettivamente 38 e 0,41.

La mortalità infantile per cirrosi epatica va però esaminata anche in relazione alla mortalità infantile per tutte le cause (a). Dal 1873 al 1962 esse hanno una tendenza di fondo sostanzialmente simile, la seconda però ha una flessione meno marcata della prima. Se confrontiamo, infatti, i dati del 1895 e del 1960, troviamo una diminuzione del 76,55% per la mortalità infantile generale e del 97,62% per la mortalità infantile da cirrosi. Se confrontiamo poi l'andamento nel tempo della mortalità complessiva da cirrosi e quello della mortalità infantile per la stessa malattia, osserviamo che mentre la prima diminuisce, come abbiamo visto, con un andamento quasi lineare dal 1887 al 1946 per risalire a partire dal 1947, la mortalità da cirrosi nel 1° anno di vita

(a) G. CHIASSINO: *Analisi biometrica della mortalità infantile in Italia*. Pubblicazione della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche e Attuariali dell'Università di Roma, 1964. Cfr. anche I. SCARDOVI: *Argomenti e problemi per lo studio della mortalità infantile selettiva*. Statistica, 4, 1963.

diminuisce in modo continuativo. Tale andamento è uno dei fattori che ha determinato la flessione dei quozienti globali di mortalità, insieme alla diminuzione, anche se meno accentuata, verificatasi nelle altre classi di età (tav. 4).

La supermortalità da cirrosi del fegato delle classi adulte e senili si manifesta in tutta la sua evidenza dai 65 anni di età in poi. All'inizio del secolo il saggio più alto si aveva in corrispondenza della classe 80-85 anni, ma anche quella 70-75 presentava una mortalità sensibilmente elevata. Si poteva prevedere che il numero dei morti di età più avanzata sarebbe aumentato con l'allungamento della vita media e con il conseguente invecchiamento della popolazione, invece dall'esame dei dati degli anni successivi risulta che, se è vero che la cirrosi è una malattia delle età avanzate, le sue vittime hanno nel tempo un'età media via via sempre minore, analogamente a quanto ha osservato il Boldrini (a) a proposito del cancro (« Il cancro, è vero, è una malattia delle età avanzate, ma le sue vittime, in media, ringiovaniscono »).

#### LA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA NELLE REGIONI ITALIANE

Per un'analisi statistica delle differenze territoriali della mortalità per una causa o gruppo di cause l'Italia può fornire preziosi elementi in quanto presenta aggregati umani con caratteri nettamente diversi. Ad esempio, date le differenze di natura economica e sociale tra Nord e Sud, lo studio della mortalità per cause endogene e cause esogene può dare risultati interessanti (b).

Nello studio della mortalità regionale per particolari processi morbosi è necessario tener presente il quadro della mortalità regionale per tutte le cause. Come è noto, in Italia fin dal lontano 1887 la mortalità generale è continuamente diminuita, soprattutto nei primi 50 anni di questo secolo, salvo aumenti dovuti a cause eccezionali, come guerre, epidemie, ecc. Anche dopo il 1950 qualche incremento ha avuto carattere transitorio (c). Per quanto riguarda le regioni, nel corso della prima metà del secolo la mortalità, ovunque in diminuzione, è diminuita maggiormente nell'Italia meridionale. Ciò non ha portato però ad una posizione di vantaggio del Sud rispetto al Nord, perché all'inizio del secolo nel Sud la mortalità era più elevata che nel resto d'Italia. Verso il 1950 le posizioni tra Nord e Sud si sono rovesciate: si è avuta una netta supermortalità nel Nord e un'altrettanto netta submortalità nelle regioni meridionali, mentre una posizione intermedia è stata occupata

---

(a) M. BOLDRINI: *Demografia*. A. Giuffrè, Milano, 1956. - (b) I. SCARDOVI: *Premesse e limiti di profili regionali della mortalità e della morbosità*. *Statistica*, 1, 1963. (c) A. NADDEO: *La mortalità in Italia dopo il 1950*. Pubbl. della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche e Attuariali dell'Università di Roma, Roma, 1959.

dalle regioni dell'Italia Centrale. Di ciò la differente struttura per età e per sesso delle popolazioni regionali, sia in conseguenza di fattori naturali sia per effetto di continui movimenti migratori interni, tra le possibili cause è certamente la più importante (a). Lo stesso fenomeno si è presentato per talune malattie (b), tra cui la cirrosi epatica, che ha fatto appunto registrare un netto rovesciamento di posizioni tra Nord e Sud: si è avuto un sensibile miglioramento nell'Italia meridionale e insulare, una certa stabilità nelle regioni del Centro, un peggioramento netto nelle tre principali regioni del Nord e più lieve in Toscana e nell'Emilia-Romagna (tav. 5).

Una misura statistica dello sconvolgimento che l'ordine (*graduatoria*) delle regioni rispetto alla mortalità per cirrosi ha subito dal tempo  $t$  al tempo  $t + 1$  per effetto di cause di varia natura può ricavarsi dal noto indice  $W$  e dalla media  $\bar{p}$  degli  $\binom{m}{2}$  valori del coefficiente  $\rho$  dello Spearman che si ricavano accoppiando le  $m$  graduatorie in tutti i modi possibili (c).

L'indice di concordanza  $W$  è dato dalla seguente formula:

$$W = \frac{12 S}{m^2 n (n^2 - 1)}$$

dove  $S$  è la somma dei quadrati degli scostamenti tra le somme dei numeri di graduatoria delle singole regioni e la loro media aritmetica,  $m$  è il numero delle graduatorie, ossia dei « *rankings* », ed  $n$  è il numero dei « *ranks* », vale a dire degli elementi contenuti in ogni graduatoria. Esso è una misura della concordanza tra le  $m$  graduatorie. Nell'ipotesi teorica di concordanza perfetta, ossia di stabilità,  $W = 1$ , mentre nella supposizione pure teorica di concordanza minima, ossia d'instabilità,  $W = 0$ . Infatti, se osserviamo questo indice nella sua struttura, troviamo che non è altro che il rapporto tra due varianze, quella della somma delle graduatorie e quella di  $m$  volte una qualunque di dette graduatorie. Se indichiamo con  $p, q, r, \dots, v$  le  $m$  graduatorie, l'indice in esame è definito dalla seguente formula (d):

$$W = \frac{\text{var} (p+q+r+ \dots +v)}{\text{var} (m p)}$$

---

(a) In merito alle caratteristiche demografiche differenziali tra il Nord e il Sud dell'Italia cfr. N. FEDERICI: *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia*. XX Riunione Scientifica della Soc. Italiana di Statistica, Roma, 1960; G. MORTARA: *Alcune caratteristiche demografiche differenziali del Nord e del Sud dell'Italia*. Pubbl. della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche e Attuariali dell'Università di Roma, 1960. - (b) N. FEDERICI: *La mortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane*. Pubblicazione della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche e Attuariali dell'Università di Roma, 1965. - (c) M. G. KENDALL: *Rank correlation methods*. C. Griffin, London, 1948. - (d) Cfr. V. AMATO: *Sulla misura della concordanza tra  $m$  graduatorie*. *Statistica*, 2, 1955.

Attraverso questa espressione è facile comprendere come nel caso ipotetico di concordanza perfetta, in cui  $p = q = r = \dots = v$ ,  $W$  raggiunge il massimo valore di 1. Viceversa,  $W$  assume valori positivi via via sempre più piccoli e vicini a zero a mano a mano che la concordanza tra le graduatorie si fa sempre più modesta e irrilevante.

Nel caso specifico della mortalità regionale da cirrosi epatica, osservata in 6 tempi differenti che vanno dal 1901 al 1951, ogni graduatoria si riferisce ad una data epoca, pertanto il valore dell'indice assume il significato di una vera e propria misura di concordanza temporale o storica. Per calcolarlo abbiamo formato le graduatorie regionali della mortalità da cirrosi epatica per i 6 tempi di osservazione (tav. 5) e per ognuno di essi abbiamo indicato con un numero (dall'1 al 16) il posto in graduatoria delle singole regioni. Per esempio, le Marche per il 1901 hanno il numero 1 di graduatoria, perché avevano allora il più basso quoziente di mortalità, e per il 1951 hanno il numero 10, corrispondente appunto al 10° posto, mentre la Sardegna dall'ultimo posto in graduatoria con la più alta mortalità nel 1901, è passata al 3° posto nel 1951. Nel prospetto 3 abbiamo riportato il procedimento per il calcolo di  $W$  in base ai dati della tavola 5. Il risultato ottenuto (0,444) denuncia chiaramente la presenza di una bassa concordanza nel tempo a causa soprattutto dell'inversione nell'entità della mortalità verificatasi tra Nord e Sud.

$W$  non è solamente una misura della concordanza tra graduatorie, ma è anche una funzione delle  $\binom{m}{2}$  correlazioni fra tutte le possibili coppie di «rankings»: se indichiamo con  $\bar{\rho}$  la media aritmetica degli  $\binom{m}{2}$  valori dell'indice  $\rho$  dello Spearman (a) che si ottengono accoppiando le  $m$  graduatorie in tutti i modi, i due indici  $W$  e  $\bar{\rho}$  sono legati dalla relazione:

$$\bar{\rho} = \frac{mW - 1}{m - 1}$$

Per  $W$  variabile da 0 a 1,  $\bar{\rho}$  varia da  $\frac{-1}{m-1}$  ad 1. Nella tavola 9 abbiamo riportato la matrice di variazione che contiene i  $\binom{6}{2} = 15$  valori di  $\rho$  e, poiché si tratta di una matrice simmetrica, abbiamo per brevità indicato soltanto gli elementi al di sopra della diagonale principale. Per esempio l'elemento della prima riga della seconda colonna della matrice di variazione è identico a quello che si troverebbe nella seconda riga della prima colonna. Si tratta del valore 0,909 il quale denota una elevatissima concordanza tra le due graduatorie: quella relativa al 1901

(a) Vedi formula a pag. 16.

Prosp. 3 — CALCOLO DELL'INDICE DI CONCORDANZA W TRA GRADUATORIE REGIONALI DI MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA (a)

SOMME ORIZZONTALI	Scostamenti	Quadrati degli scostamenti
74 . . . . .	23	529
69 . . . . .	18	324
26 . . . . .	— 25	625
82 . . . . .	31	961
34 . . . . .	— 17	289
37 . . . . .	— 14	196
38 . . . . .	— 13	169
35 . . . . .	— 16	256
38 . . . . .	— 13	169
26 . . . . .	— 25	625
52 . . . . .	1	1
63 . . . . .	12	144
69 . . . . .	18	324
46 . . . . .	— 5	25
48 . . . . .	— 3	9
79 . . . . .	28	784
<b>816</b> . . . . .	<b>0</b>	<b>5.430</b>

$$12 S = 65.160; \quad n = 16; \quad m = 6$$

$$m^2 n (n^2 - 1) = 146.880$$

$$W = \frac{65.160}{146.880} = 0,444$$

(a) Vedi i dati della tavola 5.

e quella corrispondente al 1911. Mettendo di volta in volta in relazione l'anno iniziale con i successivi anni si trovano valori di  $\rho$  sempre più piccoli e poi addirittura valori negativi, che indicano la presenza di una netta discordanza tra le graduatorie considerate. Ciò era del resto nelle previsioni dato il noto capovolgimento di situazioni tra Nord e Sud.

Abbiamo calcolato  $W$  e  $\bar{\rho}$  anche per la tubercolosi, l'alcoolismo e la sifilide (tavv. 6, 7 e 8) e abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

MALATTIE	W	$\rho$
Tubercolosi	0,929	0,915
Alcoolismo	0,842	0,811
Cirrosi del fegato	0,444	0,332
Sifilide	0,361	0,233

Come si nota, la tubercolosi e l'alcoolismo sono caratterizzati da una ragguardevole stabilità, mentre per la sifilide, come per la cirrosi, si ha una rimarchevole mobilità nel tempo. Si registrano infatti elementi negativi sia nella matrice della cirrosi epatica che in quella della sifilide, mentre nelle matrici della tubercolosi e in quella dell'alcoolismo gli elementi sono tutti positivi e molto prossimi ad 1, specie per la tubercolosi (tav. 9).

Ma i soli risultati dell'indice  $W$  non sono sufficienti a fornire elementi di giudizio utili ai fini dell'esistenza o meno di concordanza effettiva tra le graduatorie osservate. Un valore di  $W$  anche consistente potrebbe, alla prova di un test qualsiasi, risultare poco o affatto significativo e non indicare alcuna concordanza statistica. Ciò si può verificare anche allorché  $n$  ed  $m$  non sono abbastanza grandi da consentire, compatibilmente con il risultato sperimentale di  $W$ , il raggiungimento del livello di significatività fissato a priori. Per provare se un dato risultato di  $W$  è statisticamente significativo si può far ricorso al test  $z$  di R. A. Fisher:

$$z = \frac{1}{2} \log_e \frac{(m-1)W}{1-W}$$

i cui gradi di libertà sono:

$$\nu_1 = n-1 - \frac{2}{m}; \quad \nu_2 = (m-1)\nu_1$$

La distribuzione campionaria di  $W$ , che si ottiene permutando gli  $n$  valori in tutti i modi possibili in ciascuna delle  $m$  graduatorie, approssima anche la distribuzione del  $\chi^2$  e la formula da applicare in questo caso è:

$$\chi^2 = m(n-1)W$$

essendo  $\nu$  il numero dei gradi di libertà.

Fatta tale necessaria premessa, esaminiamo brevemente il prospetto 4. Per la cirrosi a  $W = 0,444$  corrisponde  $z = 0,692$  (essendo  $\nu_1 = 14,67$  e  $\nu_2 = 73,33$  i gradi di libertà) e nella colonna dell'1% dei valori di  $z$  si legge che  $z = 0,457$  con  $\nu_1 = 12$  e  $\nu_2 = 60$ . Poiché il nostro  $z = 0,692$  è maggiore di questo, dovrà, a parità di gradi di libertà, corrispondervi una probabilità minore di 0,01, dato che la probabilità in esame è una funzione decrescente di  $z$ . In conclusione, il risultato  $W = 0,444$  è appena significativo. Si noti però la sensibile differenza di risultati tra le quattro malattie considerate: mentre per le prime due, tubercolosi e alcoolismo, la significatività è alta e quindi si può senz'altro respingere l'ipotesi nulla che equivale a mancanza assoluta di concordanza, per le altre due malattie, cirrosi epatica e sifilide, ci troviamo al limite della

Prosp. 4 — ESAME DELLA SIGNIFICATIVITÀ DELL'INDICE DI CONCORDANZA TEMPORALE (W)  
DELLE MORTALITÀ REGIONALI PER ALCUNE MALATTIE

(m = 6; n = 16)

A — MEDIANTE IL TEST z

(gradi di libertà:  $\nu_1 = 14,667$ ;  $\nu_2 = 73,333$ )

MALATTIE	W	z	$z_{1\%}$ ( $\nu_1 = 12$ ; $\nu_2 = 60$ )
Tubercolosi . . . . .	0,929	2,090	0,457
Alcoolismo . . . . .	0,842	1,641	0,457
Cirrosi epatica . . . . .	0,444	0,692	0,457
Sifilide . . . . .	0,361	0,519	0,457

B — MEDIANTE IL TEST  $\chi^2$

(gradi di libertà:  $\nu = n-1 = 15$ )

MALATTIE	W	$\chi^2$	$\chi^2_{1\%}$ ( $\nu = 15$ )
Tubercolosi . . . . .	0,929	83,61	30,58
Alcoolismo . . . . .	0,842	75,78	30,58
Cirrosi epatica . . . . .	0,444	39,96	30,58
Sifilide . . . . .	0,361	32,49	30,58

significatività. Anche applicando il test  $\chi^2$  perveniamo a conclusioni analoghe.

Mediante il calcolo dell'indice di variabilità regionale abbiamo voluto indagare se dal 1901 al 1961 la mortalità regionale da cirrosi presenta una variabilità crescente, a causa di un processo di eterogeneizzazione, o al contrario una variabilità di diminuzione indicante la tendenza verso una progressiva attenuazione delle differenze regionali.

Se si analizzano i risultati riportati nel prospetto 5, si riscontrano valori decrescenti solo all'inizio del periodo di tempo considerato. Tale andamento in diminuzione viene subito neutralizzato dalla continua e sensibile ascesa della variabilità che raggiunge nel 1961 il 38,4% della media, mentre la punta minima di variabilità, 19,1% si riferisce al 1911. In termini di  $\sigma$  la minima variabilità assoluta si ha nell'intervallo 1921-1941: questo punto di minimo riflette in certo qual modo l'inversione delle posizioni di mortalità regionale da cirrosi. Tale inversione non si verifica solamente per quanto riguarda la cirrosi del fegato, ma anche

## Prosp. 5 — MISURA DELLA VARIABILITÀ REGIONALE DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA

ANNI	MEDIA ARITMETICA $m$	SCOSTAMENTO QUADRATICO MEDIO $\sigma$	COEFFICIENTE DI VARIABILITÀ RELATIVA $\frac{\sigma}{m}$
1901 . . . . .	15,680	3,441	0,219
1911 . . . . .	15,875	3,035	0,191
1921 . . . . .	12,483	2,555	0,205
1931 . . . . .	12,082	2,744	0,227
1941 . . . . .	9,918	2,141	0,216
1951 . . . . .	12,102	4,281	0,354
1961 . . . . .	17,455	6,706	0,384

per i tumori maligni (a), le malattie cardiovascolari (b), le morti accidentali.

Così, in base all'andamento dell'indice di variabilità della mortalità da cirrosi, abbiamo potuto grosso modo precisare il momento in cui le posizioni si sono invertite, passando per quasi tutte le regioni da situazioni di favore a una condizione contraria.

## CORREZIONE DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA

La cirrosi epatica, come abbiamo visto, è una malattia che colpisce maggiormente le persone di sesso maschile e di età elevata. Da ciò si può arguire che la differente struttura per età e per sesso può influire sulla comparabilità della mortalità di una popolazione in periodi diversi o di popolazioni diverse.

Per eliminare l'influenza dell'età il metodo che in genere viene applicato è quello della popolazione tipo (c). Solitamente si assume come popolazione tipo quella dell'inizio del periodo di tempo preso in esame. Applicando a tale popolazione i quozienti grezzi di mortalità per età degli anni successivi si ottengono i quozienti corretti, depurati cioè delle variazioni dovute alla mutata struttura per età della popolazione. Tale procedimento non è stato mai accolto con unanime consenso dai cultori di scienze statistiche a causa soprattutto della sua labile consistenza lo-

(a) I. SCARDOVI: *Alcuni aspetti della mortalità differenziale da tumore maligno*. Pubbl. n. 9 della Facoltà di Scienze Statist., Demografiche e Attuariali dell'Univ. di Roma, 1961. - (b) N. FEDERICI: *La mortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane*. Pubbl. n. 15 della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche e Attuariali dell'Univ. di Roma, 1965. Cfr. anche V. BRUNO: *Mortalità per alcune malattie cardiovascolari*. Difesa Sociale, 1965. - (c) S. SOMOGYI: *Sulla popolazione tipo*. Riv. Italiana di Demografia e Statistica, Vol. I, 1947. M. DE VERGOTTINI: *Sul metodo della popolazione tipo*. Annali del Seminario Giuridico dell'Univ. di Catania, II, 1948. L. GALVANI: *Considerazioni sul metodo della popolazione tipo*. Statistica, n. 3, 1949.



gica e la vexata quaestio non può ovviamente trovare soluzione in questa sede; possiamo tutt'al più proporre un criterio che valga a ridurre l'arbitrio che risiede nella scelta del sistema di ponderazione. Noi abbiamo adottato una popolazione tipo calcolata mediante perequazione, applicando cioè alle distribuzioni per 100.000 per classi di età delle popolazioni degli anni 1901, 1911, 1921, 1931, 1941, 1951 e 1961 una semplice perequazione per medie di 3 termini iterata 3 volte. In pratica per iterare 3 volte i 7 dati corrispondenti agli anni considerati basta calcolare la loro media aritmetica ponderata rispettivamente con i pesi 1, 3, 6, 7, 6, 3, 1 (tav. 10).

Utilizzando la popolazione tipo calcolata abbiamo effettuato la correzione dei quozienti grezzi di mortalità da cirrosi del fegato (prosp. 6). In termini di quozienti grezzi la diminuzione verificatasi fino a questo secondo dopoguerra viene ben presto a cedere il passo ad una energica ripresa della mortalità; in termini di quozienti corretti sembrerebbe invece che tale ripresa sia da attribuire almeno in parte alla mutata struttura per età della popolazione nel sessantennio considerato. Infatti nel 1961 la mortalità da cirrosi non avrebbe superato il livello del 1901, ma si sarebbe mantenuta al disotto di esso con una flessione del 18,2%. Ad analoghe conclusioni perviene il Di Comite nel lavoro *Aspetti della mortalità da cirrosi epatica* (Annali della Facoltà di Economia e Commercio dell'Università di Bari, Vol. XX).

Prosp. 6 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA: QUOZIENTI GREZZI E QUOZIENTI CORRETTI CON IL METODO DELLA POPOLAZIONE TIPO

ANNI	QUOZIENTI		NUMERI INDICI		
	grezzi	corretti	quozienti grezzi (1901=100)	quozienti corretti	
				1901=100	1901=15,66
1901 . . .	15,66	16,77	100,0	100,0	15,66
1911 . . .	15,91	16,85	101,6	100,5	15,73
1921 . . .	12,42	12,98	79,3	77,4	12,12
1931 . . .	12,06	12,41	77,0	74,0	11,59
1951 . . .	12,18	11,09	77,8	66,1	10,36
1961 . . .	18,62	13,71	118,9	81,8	12,80

I risultati a cui siamo pervenuti con il procedimento perequativo non coincidono esattamente con quelli ottenuti mediante l'impiego del coefficiente  $W$  (tav. 11 e prosp. 7): la mortalità corretta con tale metodo raggiunge e supera il livello dell'inizio del secolo. Se si osservano attentamente le graduatorie della tavola 11 e i valori  $\rho_{ij}$  ( $j = 1, 2, \dots, 6$ ) del prospetto 7, si è portati a ritenere che dal 1901 al 1961 la struttura per età della popolazione italiana non ha subito quelle profonde modificazioni messe in evidenza con il metodo della popolazione tipo. Non si

Prosp. 7 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA: QUOZIENTI GREZZI E QUOZIENTI CORRETTI CON IL COEFFICIENTE W

ANNI	j	$\rho_{ij}$	$\frac{W}{\left(\frac{1+\rho}{2}\right)}$	QUOZIENTI	
				grezzi Q	corretti Q · W
1901 . . .	1	1,000	1,000	15,66	15,66
1911 . . .	2	1,000	1,000	15,91	15,91
1921 . . .	3	0,988	0,994	12,42	12,34
1931 . . .	4	0,979	0,989	12,06	11,93
1951 . . .	5	0,956	0,978	12,18	11,91
1961 . . .	6	0,937	0,968	18,62	18,02

deve però dimenticare che al metodo di calcolo mediante  $W$  sono state avanzate delle critiche: ad esempio, si è fatto osservare che si possono avere graduatorie identiche per strutture non perfettamente uguali. Tuttavia in questo caso particolare le diversità non dovrebbero essere troppo consistenti se non arrivano a determinare modifiche alle graduatorie.

Per eliminare l'influenza della diversa struttura per sesso della popolazione abbiamo confrontato separatamente i quozienti di mortalità dei due sessi, preventivamente corretti con il metodo della popolazione tipo (prosp. 8).

Prosp. 8 — MORTALITÀ PER CIRROSI PER SESSO: QUOZIENTI GREZZI E QUOZIENTI CORRETTI CON IL METODO DELLA POPOLAZIONE TIPO

ANNI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	quozienti grezzi	quozienti corretti	quozienti grezzi	quozienti corretti	quozienti grezzi	quozienti corretti
1901 .	21,09	21,09	10,28	10,28	15,66	15,66
1911 .	21,64	21,27	10,38	10,29	15,91	15,73
1921 .	17,35	16,83	7,63	7,46	12,42	12,12
1931 .	17,72	17,24	6,64	6,29	12,06	11,59
1951 .	17,51	15,71	7,12	5,77	12,18	10,36

## CORREZIONE DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ REGIONALE PER CIRROSI EPATICA

Abbiamo osservato precedentemente l'aumento della mortalità per cirrosi epatica in Italia e la netta inversione di tendenza di tale mortalità verificatasi tra Nord e Sud durante questo secolo. Si tratta ora di accertare se tali variazioni regionali siano apparenti o reali.

Si potrebbe pensare che l'incremento della mortalità sia dovuto alle migliorate tecniche diagnostiche che permettono l'accertamento di un maggior numero di casi. Tuttavia ad un esame più approfondito questo fattore non risulta risolutivo, mentre sembrerebbe più importante

l'influenza delle modificazioni verificatesi nella struttura per età della popolazione (a).

Per eliminare l'influenza della struttura per età della popolazione sui quozienti regionali di mortalità possiamo usare vari metodi di correzione. Uno di questi, fondato sull'osservazione che la cirrosi colpisce in prevalenza gli ultraquarantenni, consiste nel moltiplicare i quozienti regionali per il rapporto tra la percentuale di ultraquarantenni nella popolazione italiana e quella nelle singole regioni. Così operando si trova che il numero degli ultraquarantenni esercita soltanto una modesta influenza sui quozienti regionali, tuttavia non bisogna dimenticare che all'aumento delle classi presenili e senili si è accompagnata nel periodo considerato una notevole diminuzione della mortalità infantile, che, attenuando le note capacità selettive dei decessi nei primi anni di vita, ha contribuito a formare generazioni meno resistenti (b).

Un metodo di correzione dei quozienti regionali medi può consistere nel moltiplicarli per il coefficiente di concordanza  $W$ , dato dalla formula:

$$W = \frac{\text{var } (p+q)}{\text{var } (2p)}$$

In questo caso l'indice  $W$  è applicato a due sole graduatorie ( $p$  e  $q$ ), anziché a  $m > 2$  « rankings » come visto in precedenza. Si ha così:

$$W = \frac{\text{var } (p) + \text{var } (q) + 2 \text{ cov } (p, q)}{4 \text{ var } (p)} = \frac{1}{2} (1 + \rho)$$

in cui

$$\rho = \frac{\text{cov } (p, q)}{\text{var } (p)}$$

è il coefficiente dello Spearman che, come si sa, coincide con il coefficiente di correlazione lineare del Bravais applicato non alle intensità effettive dei due fenomeni posti in relazione, bensì ai « ranks », ossia ai numeri di posto.

Ciò premesso, osserviamo il prospetto 9, contenente appunto il coefficiente  $W$  adoperato come fattore correttivo. Le due graduatorie che

---

(a) M. DE VERGOTTINI: *Diminuzione della mortalità e struttura per età della popolazione*. *Statistica*, 1, 1957. R. LENZI: *Intorno ai concetti di popolazione giovane e popolazione vecchia*. *Statistica*, 2, 1956. G. LASORSA: *Durata della vita economicamente attiva e sicurezza sociale*. *Studi Economici*, Anno XV, 4, 5, 1960. G. DE MEO: *Ricerche statistiche sulle cause di morte nella popolazione italiana ed in una collettività di assicurati sulla vita*. *Atti dell'Ist. Naz. delle Assicurazioni*, Vol. XVI, 1940. — (b) I. SCARDOVI: *Argomenti e problemi per lo studio della mortalità infantile selettiva*. *Statistica*, 4, 1963.

Prosp. 9 — MEDIE DELLE MORTALITÀ REGIONALI PER CIRROSI EPATICA: QUOZIENTI GREZZI E QUOZIENTI CORRETTI CON IL COEFFICIENTE W

ANNI	j	$\rho_{ij}$	W $\left(\frac{1 + \rho}{2}\right)$	QUOZIENTI MEDI	
				grezzi (a)	corretti
1901 . . .	1	1,000	1,000	15,680	15,680
1911 . . .	2	0,997	0,998	15,875	15,843
1921 . . .	3	0,976	0,988	12,483	12,333
1931 . . .	4	0,971	0,985	12,082	11,901
1941 . . .	5	0,968	0,984	9,918	9,759
1951 . . .	6	0,950	0,975	12,102	11,799
1961 . . .	7	0,915	0,957	17,455	16,704

(a) Vedi prospetto 5.

entrano nel calcolo di  $\rho$  sono quella della distribuzione per regione della popolazione dell'anno 1901 e via via quella degli anni 1911, 1921, 1931, 1941, 1951 e 1961 (tav. 12). Si ricavano così 7 valori di  $\rho$  (il primo è ovviamente uguale ad 1), che fanno registrare risultati via via decrescenti a mano a mano che ci si allontana dalla data di partenza, denunciando così una graduale modificazione della distribuzione della popolazione italiana per regione dall'inizio del secolo al 1961. Se si confronta ora la mortalità regionale media da cirrosi del 1901 con quella del 1961, si passa in termini di quozienti non corretti da 15,680 a 17,455 e in termini di quozienti corretti mediante W da 15,680 a 16,704: la mortalità è dunque sempre in aumento.

#### RELAZIONE TRA MORTALITÀ PER CIRROSI DEL FEGATO E MORTALITÀ PER ALTRE CAUSE

Se mettiamo in relazione la mortalità da alcoolismo, i cui dati, compresi quelli opportunamente perequati, sono riportati nella tavola 13, con la mortalità da cirrosi epatica, rileviamo un'analogia abbastanza significativa.

Per meglio mettere in evidenza gli eventuali nessi esistenti tra alcoolismo e cirrosi, abbiamo costruito il grafico 1 nel quale figurano sull'asse delle ascisse i numeri indici con base 1887 = 100 della mortalità da alcoolismo (A) e su quello delle ordinate i numeri indici della mortalità per cirrosi (C): il numero dei punti del piano (A, C) è pari a quello delle coppie annuali delle due serie storiche. Se è vero che i punti presentano una certa dispersione, dovuta in gran parte ad errori accidentali, si può notare però che tendono a distribuirsi verso il basso a sinistra e in alto a destra e a concentrarsi lungo una retta inclinata positivamente, rivelando appunto una certa concordanza di movimenti.

L'esistenza più o meno marcata di una correlazione tra cirrosi epatica ed etilismo non è una novità. Si attribuisce a Richard Bright (1827) il merito di aver richiamato l'attenzione degli studiosi sugli effetti e le conseguenze di un eccessivo consumo di alcool sulla mortalità da cirrosi epatica. Sembra infatti che la cirrosi sia più frequente nei centri urbani e in certe categorie di lavoratori a causa del maggior consumo di bevande alcoliche. Nel continente europeo, e specialmente in Francia, l'alcool esercita un ruolo preminente nell'etiologia della cirrosi epatica (a). Noi tuttavia, come abbiamo già avuto occasione di dire, riteniamo che l'alcool non sia la sola causa favorente l'insorgenza della cirrosi.

Abbiamo voluto studiare se l'alcool esercita una maggiore azione cirrogena negli uomini o nelle donne e come misura statistica di correlazione abbiamo usato il noto coefficiente di cograduazione o di *rank correlation* dello Spearman (b) che è dato da

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum (p-q)^2}{n(n^2 - 1)}$$

dove  $p$  indica il « ranking » dell'alcoolismo,  $q$  quello della cirrosi epatica ed  $n$  è il numero delle coppie dei dati. Nel nostro caso ogni « ranking » contiene i numeri da 1 a 19, quanti sono appunto i periodi presi in esame. Infatti abbiamo ritenuto opportuno, allo scopo di ridurre al minimo l'influenza di fattori secondari, raggruppare i dati dal 1888 al 1963 per quadrienni.

Abbiamo calcolato i numeri indici, con base il quadriennio 1888-1891 = 100, dei morti per alcoolismo e di quelli per cirrosi su 1.000 morti per tutte le cause, distinti per sesso (tav. 14), e abbiamo formato le relative graduatorie in base alle quali siamo pervenuti ai valori di  $\rho$ . Per i maschi  $\rho$  è uguale a 0,498, mentre per le femmine ha un valore molto più modesto (0,112): si può quindi concludere che la correlazione positiva tra le graduatorie è più intensa per i maschi che non per le femmine. L'alcool sarebbe quindi un fattore predisponente all'insorgenza di cirrosi in misura maggiore tra gli uomini che non tra le donne. Una conferma di ciò si ha nei grafici 2 e 3 in cui è rappresentata la relazione tra alcoolismo e cirrosi (tav. 15) col sistema dei punti nel piano cartesiano. Il primo si riferisce ai maschi e i vari punti, salvo alcune inevitabili dispersioni, si concentrano intorno ad una retta leggermente

---

(a) S. C. LEDERMANN: *La mortalité par causes dans ses rapports avec l'alcoolisation de la population*. World Population Conference, Vol. I, 1954. Cfr. anche: *La mortalité par alcoolisme chronique ou aigu et par cirrhose du foie en France en 1956*, in: Notes et Documents, Population, 2, 1957; *Alcool, alcoolisme, alcoolisation*, Vol. I, Travaux et Documents, 29, Paris, 1956; M. AUBENQUE, P. DAMIANI: *Quelques données sur l'alcoolisme. Ses incidences sur la mortalité*. Etudes statistiques, 2, 1956. — (b) M. G. KENDALL: *Rank correlation methods*. (Già citato).

inclinata positivamente, denunciando un'evidente correlazione positiva tra i due fenomeni presi in considerazione. Il secondo si riferisce alle femmine e i vari punti si distribuiscono questa volta nelle vicinanze di una retta quasi parallela all'asse delle ascisse, denotando una certa indipendenza statistica tra gli stessi fenomeni: variazioni nel tempo del tasso di mortalità da alcoolismo influenzano poco o affatto il tasso di mortalità da cirrosi.

Queste regolarità statistiche, che possono avere una certa validità per lunghi periodi di osservazione e in tempi passati, non trovano riscontro in un'epoca più recente. Prendiamo a tal proposito in considerazione i dati annuali relativi al periodo 1951-1963.

Nella tavola 16 abbiamo riportato i dati relativi ai morti per cirrosi epatica per 1.000 morti per tutte le cause, distintamente per i due sessi. Osservando tali dati, si nota un andamento rappresentabile mediante la funzione di tipo lineare:

$$C(t) = b_0 + b_1 t$$

Ponendo la condizione dei minimi quadrati, si perviene ai seguenti risultati:

Sesso	$b_0$	$b_1$	$\frac{b_1}{b_0} \cdot 100$
M	21,862	0,953	4,36
F	10,032	0,417	4,16
MF	16,264	0,716	4,40

Pertanto, se osserviamo lo sviluppo della mortalità da cirrosi del fegato secondo il sesso in questi ultimi anni, notiamo che il sesso è un fattore discriminante solo se il fenomeno si riguarda da un punto di vista statico: infatti la mortalità maschile da cirrosi è all'incirca due volte quella femminile. Se però guardiamo il problema sotto l'aspetto dinamico, non possiamo fare a meno di rilevare che l'influenza del sesso è pressoché trascurabile: a parità di intercetta ( $b_0$ ), il ritmo di accrescimento in base all'ipotesi lineare è del 4,36% per i maschi e un po' meno, 4,16%, per le femmine.

Osservando invece la tavola 17, nella quale abbiamo riportato i corrispondenti dati per l'alcoolismo, notiamo un lento e progressivo decremento del fenomeno, rappresentabile con sufficiente approssimazione mediante la funzione di tipo « armonico »:

$$A(t) = \frac{1}{a_0 + a_1 t}$$

dove:  $A(t)$  indica la mortalità da alcoolismo in funzione del tempo  $t$  e  $a_0$  e  $a_1$  sono due parametri da determinare in base ai dati empirici. Per

la stima di detti coefficienti possiamo seguire un procedimento molto semplice che si rifà alla condizione dei minimi quadrati opportunamente modificata. I coefficienti  $a_0$  e  $a_1$  vengono stimati in modo che sia verificata la condizione:

$$\Sigma(a_0 + a_1 t - \frac{1}{A})^2 A = \text{minimo}$$

dalla quale si trae il seguente sistema di equazioni

$$\begin{cases} a_0 \Sigma t A + a_1 \Sigma t^2 A = n \\ a_0 \Sigma A + a_1 \Sigma t^2 A = t \end{cases}$$

Nel nostro caso poiché  $n = 13$  e  $\Sigma t = 0$ , dato che

$$t = -6, -5, \dots, -1, 0, 1, \dots, 5, 6$$

si hanno le equazioni di stima

$$a_0 = \frac{n \Sigma t^2 A}{\Sigma t^2 A \Sigma A - (\Sigma t A)^2}$$

$$a_1 = \frac{n \Sigma t A}{(\Sigma t A)^2 - \Sigma t^2 A \Sigma A}$$

Sulla base di queste formule abbiamo ricavato i seguenti valori:

Sesso	$a_0$	$a_1$	$a_0^2$	$\frac{a_1}{a_0^2} \cdot 100$
M	0,662	0,0312	0,4382	7,12
F	3,503	0,0783	12,2710	0,64
MF	1,073	0,0450	1,1513	3,91

Il rapporto  $\frac{a_1}{a_0^2}$  rappresenta il valore assoluto della derivata della funzione  $A(t)$  nel punto zero e costituisce un indice dell'intensità della flessione del fenomeno che ci riguarda. Si può concludere quindi che se dal punto di vista statico troviamo che la mortalità maschile da alcoolismo è circa sei volte quella femminile, anche dal punto di vista dinamico il sesso è un fattore discriminante non indifferente: esaminando il rapporto  $a_1/a_0^2$  si osserva che la flessione della mortalità da alcoolismo è più intensa per i maschi che per le femmine.

In base all'espressione analitica dell'andamento della mortalità per cirrosi

$$C(t) = b_0 + b_1 t$$

e a quella da alcoolismo

$$A(t) = \frac{1}{a_0 + a_1 t}$$

possiamo formulare una legge sulla relazione tra alcoolismo e cirrosi indipendentemente da  $t$ . Eliminando dalle due equazioni la variabile  $t$ , si perviene a

$$C(A) = \alpha + \frac{\beta}{A}$$

dove

$$\alpha = \frac{a_1 b_0 - a_0 b_1}{a_1}; \quad \beta = \frac{b_1}{a_1}$$

Anche con riferimento ai due nuovi parametri  $\alpha$  e  $\beta$  il sesso appare sensibilmente differenziato conformemente al tipo di curva qui proposto. Infatti dall'esame dei seguenti dati:

Sesso	$\alpha$	$\beta$
M	1,640	30,558
F	-8,597	5,319
MF	0,806	15,916

risulta evidente che una curva siffatta non può avere valore interpretativo di portata generale, ma solamente un modesto contenuto descrittivo nella misura in cui i suoi parametri, limitatamente al tempo di osservazione e al luogo considerati, riescano a fornire validi indici segnaletici di natura statistica.

Per approfondire la nostra indagine sui rapporti tra alcoolismo e cirrosi epatica abbiamo calcolato il coefficiente dello Spearman tra mortalità regionale da alcoolismo e mortalità regionale da cirrosi in modo da vedere se le regioni ad alta mortalità da alcoolismo sono caratterizzate anche da una supermortalità da cirrosi e se siffatta regolarità statistica è costante o varia nel tempo. I valori di  $\rho$  da negativi (1901 = -0,168; 1911 = -0,497; 1921 = -0,515), registrando così una netta discordanza tra alcoolismo e cirrosi, specie nell'anno 1921, diventano positivi (1931 = 0,356; 1941 = 0,068; 1951 = 0,841; 1961 = 0,656) fino a raggiungere nel 1951 il valore più alto, dimostrando una rimarchevole concordanza tra le graduatorie dei due fenomeni considerati. Evidentemente in questi ultimi 60 anni le trasformazioni sociali, non disgiunte dalla continua evoluzione civile, hanno avuto sul piano regionale un'influenza determinante sulle relazioni tra alcoolismo e cirrosi.

Oltre all'alcoolismo sono stati considerati quali fattori concausali della cirrosi molti altri stati morbosi: la sifilide, la tubercolosi, la li-



tiasi biliare, il diabete, la malaria, la brucellosi e in genere le infezioni di origine intestinale.

Di solito si attribuisce grande importanza alla sifilide che, secondo alcuni studiosi, associandosi all'alcoolismo sarebbe un efficace fattore predisponente alla cirrosi di Laënnec, mentre secondo altri, da sola o associata all'alcoolismo, sarebbe causa di cirrosi portale. Quanto alla tubercolosi, un andamento grosso modo parallelo a quello della cirrosi si aveva in passato; oggi, in conseguenza delle migliorate condizioni igieniche e sanitarie, assistiamo ad un comportamento assai diverso. Un'altra correlazione, che però è un triste ricordo del passato, esisteva con la malaria, oggi quasi del tutto scomparsa. Non sarebbe infine estranea alle affezioni cirrotiche l'obesità che si accompagnerebbe a particolari forme di disfunzione epatica e a profonde alterazioni morfologiche del fegato; è stato osservato che la mortalità da cirrosi sarebbe più frequente in soggetti di peso superiore alla norma.

Considerando quali principali concause predisponenti alla cirrosi (C) la tubercolosi (T), la sifilide (S) e l'alcoolismo (A), abbiamo cercato di individuare le interrelazioni tra tali malattie.

Con le quattro malattie sono possibili 6 combinazioni e quindi, partendo dalle rispettive graduatorie regionali (tavv. 5, 6, 7 e 8), si possono ricavare per ogni anno altrettanti valori dell'indice  $\rho$  dello Spearman. Ripetendo le stesse operazioni per i 6 anni considerati, abbiamo costruito la matrice di covarianza (prosp. 10), la quale contiene 36 coefficienti di « rank correlation » che forniscono un quadro molto interessante. Notiamo tra l'altro correlazioni regionali tutte positive tra tubercolosi e alcoolismo e correlazioni quasi sempre negative tra sifilide e cirrosi epatica. Non bisogna dimenticare che una correlazione positiva ha il significato di concordanza e una negativa di discordanza tra le graduatorie regionali di mortalità.

Come indice di concordanza abbiamo preso in considerazione il coefficiente  $W$ , già impiegato in precedenza. Tale indice applicato alle

Prosp. 10 — MATRICE DI COVARIANZA TRA LE GRADUATORIE REGIONALI DELLA MORTALITÀ PER TUBERCOLOSI (T), SIFILIDE (S), ALCOOLISMO (A) E CIRROSI EPATICA (C)

ANNI	TS	TA	TC	SA	SC	AC
1901	0,126	0,665	0,024	— 0,026	— 0,465	— 0,168
1911	— 0,091	0,526	— 0,065	0,176	— 0,444	— 0,497
1921	— 0,259	0,456	0,044	0,185	— 0,500	— 0,515
1931	— 0,335	0,303	0,479	— 0,597	— 0,132	0,356
1941	— 0,179	0,482	0,015	— 0,276	0,424	0,068
1951	0,018	0,394	0,403	— 0,065	— 0,094	0,841

matrici di variazione ha il significato di misura di stabilità temporale nei confronti delle malattie oggetto di studio, mentre quando viene applicato alle matrici di covarianza, i cui elementi esprimono le interrelazioni tra le malattie considerate, serve ad accertare statisticamente se esiste concordanza tra le varie forme morbose nel periodo preso in esame. I risultati sono molto indicativi:

Anni	W	$\bar{\rho}$
1901 . . . .	0,2695	0,0260
1911 . . . .	0,2007	— 0,0657
1921 . . . .	0,1765	— 0,0980
1931 . . . .	0,2592	0,0123
1941 . . . .	0,3165	0,0887
1951 . . . .	0,4371	0,2495

I valori di  $\bar{\rho}$  sono stati ottenuti eseguendo per ogni riga del prospetto 10 la media aritmetica semplice dei valori di  $\rho$ .

Per provare se i valori di  $W$  sono significativi, se cioè si può parlare di concordanza o di indifferenza, abbiamo calcolato i valori di  $\chi^2$  (prosp. 11), che si ottengono moltiplicando  $W$  per 60 (60 corrisponde a  $m(n-1)$ , in cui  $m_{\chi^2} = 4$  e  $n = 16$ ). Non pare che esistano delle concordanze significative, tranne che per l'anno 1951 in cui il valore di  $W$  rivela una certa concordanza tra le quattro graduatorie di mortalità. Con 15 gradi di libertà e con un  $\chi^2$  uguale a 26,226 la probabilità è compresa tra il 2 e il 5%.

Prosp. 11 — ESAME DELLA SIGNIFICATIVITÀ DELL'INDICE DI CONCORDANZA  $W$  APPLICATO ALLA MATRICE DI COVARIANZA

( $n = 16$ ;  $m = 4$ ; gradi di libertà:  $\nu = 15$ )

ANNI	W	$\chi^2$	$\chi^2_{1\%}$	$\chi^2_{5\%}$
1901 . . . . .	0,2695	16,170	30,578	24,996
1911 . . . . .	0,2007	12,042	30,578	24,996
1921 . . . . .	0,1765	10,590	30,578	24,996
1931 . . . . .	0,2592	15,552	30,578	24,996
1941 . . . . .	0,3165	18,990	30,578	24,996
1951 . . . . .	0,4371	26,226	30,578	24,996

#### LA PROBABILITÀ DI MORTE PER CIRROSI EPATICA

La probabilità di morte in età  $x$  per una data causa si calcola, come è noto, moltiplicando la probabilità di morte in età  $x$  per tutte le cause per il rapporto tra la frequenza empirica dei morti in età  $x$  per quella causa specifica e la frequenza empirica dei morti in età  $x$  per tutte le

cause. Il calcolo delle altre funzioni biometriche, come la funzione della sopravvivenza e quella dei decessi, è semplice: basta fissare a priori un contingente iniziale di viventi e conoscere con una certa esattezza le probabilità di morte. In questo modo, utilizzando le tavole di mortalità degli anni 1901 e 1961, sono state costruite le tavole di eliminazione per la cirrosi epatica (tav. 18). Le conclusioni a cui si può pervenire attraverso il loro esame non sono sostanzialmente diverse, salvo qualche diversificazione di natura interpretativa, da quelle alle quali siamo giunti in base all'analisi dei quozienti di mortalità, ma il richiamo alle tavole di mortalità è senza dubbio utile anche perché consente delle elaborazioni particolari che non è possibile effettuare con i soli quozienti generici di mortalità.

Tra le elaborazioni possibili la più significativa ci sembra la stima della perdita subita da un contingente iniziale di viventi ad opera della causa di eliminazione presa in esame. Nel caso specifico della cirrosi epatica una ipotetica generazione iniziale di 1.000.000 di maschi perde nel 1901 circa 30.997 unità e nel 1961 40.429, mentre lo stesso contingente di femmine perde 17.503 unità nel 1901 e 15.542 nel 1961. La perdita globale senza distinzione di sesso ammonta a 24.116 nel 1901 e a 26.866 nel 1961. Più interessanti appaiono le variazioni del rischio di morte nei primi anni di vita, e cioè da 0 a 5 anni di età. Su un contingente iniziale di 1.000.000 di maschi viventi all'età 0, nel 1901 muoiono 304 bambini e soltanto 18 nel 1961. Per le bambine la flessione è più forte: si scende da 277 decessi nel 1901 ad appena 9 nel 1961. Nel complesso, cioè prescindendo dal sesso, si passa dai 291 morti del 1901 ai 14 del 1961.

#### CONCLUSIONI

Se osserviamo attentamente la mortalità generale italiana a partire dal 1887, anno in cui ha inizio la rilevazione statistica ufficiale, riscontriamo una sua graduale diminuzione, salvo qualche sporadico aumento da ascrivere quasi sempre a cause eccezionali. Analizzando la mortalità per cause, vediamo che si possono distinguere due gruppi di cause di morte ad andamento opposto: crescente il primo, decrescente il secondo. Fanno parte del primo gruppo i tumori maligni, le lesioni vascolari interessanti il sistema nervoso centrale, le malattie del cuore e del sistema circolatorio, il diabete, ecc., mentre rientrano nel secondo le malattie infettive e parassitarie. La cirrosi del fegato può oggi essere senz'altro annoverata tra le malattie del primo gruppo. Fino al 1946, anno in cui inverte la sua tendenza, si sarebbe potuto benissimo pensare ad una malattia non soltanto in netta diminuzione, ma addirittura in via di estinzione totale. Infatti sarebbe stata sufficiente una semplice estrapolazione della retta interpolata per il periodo 1887-1946 per prevedere

una piena vittoria sugli effetti letali delle affezioni cirrotiche. Invece la diminuzione della mortalità da cirrosi epatica è cessata con la fine del secondo conflitto mondiale, né si può credere che tale fenomeno sia da attribuire soltanto alla diversa struttura per età della popolazione o alle sempre più perfezionate pratiche diagnostiche. Come per i tumori maligni, si potrebbe ripetere la considerazione che la cirrosi epatica è una malattia che si contrae maggiormente nelle età elevate, ma le sue vittime, in media, tendono a ringiovanire.

I fattori che possono avere influito negativamente sulla mortalità per cirrosi epatica sono ambientali, fisici e psichici. I fattori ambientali sono legati alle condizioni di vita degli individui specie sul piano dietetico: alimentazione irrazionale, abuso di bevande alcoliche, ecc. Sono la logica conseguenza del diffuso benessere che è paradossalmente causa di molti malanni e di molte malattie a carattere degenerativo e dismetabolico. Di qui la differente mortalità per cirrosi epatica nelle varie regioni italiane e anche il significativo capovolgimento di situazioni tra Nord e Sud che ha portato ad una netta supermortalità nel Nord. In realtà di inversione vera e propria si può parlare solo se ci riferiamo al periodo precedente il 1901, dato che all'inizio del secolo la mortalità per cirrosi epatica non presenta differenze degne di rilievo tra Nord e Sud: si parte sostanzialmente da posizioni di parità. E' dopo questa data che la situazione regionale italiana comincia a diversificarsi: le zone del Nord, economicamente e socialmente progredite, presentano una mortalità in aumento, mentre le aree del Sud e delle Isole, economicamente e socialmente meno dotate, migliorano grandemente la loro posizione non solo per quanto riguarda la cirrosi del fegato ma anche per tutte le altre malattie proprie del nostro tempo. Le regioni del Centro occupano all'incirca una posizione intermedia con quozienti che presentano una certa costanza per tutto o quasi il tempo di osservazione 1901-61. Tali diversità regionali possono dipendere anche dalle continue migrazioni interne: potrebbero cioè considerarsi il risultato dei mutamenti naturali che succedono inevitabilmente ad ogni movimento demografico.

Tra i fattori fisici esaminiamo fuggacemente l'età e il sesso. Per quanto riguarda l'età, ci sembra ovvia la conclusione cui giunge il Campbell (a) in merito ad una sua ricerca sulla mortalità per cardiopatie condotta in Gran Bretagna: « L'aumento di mortalità per malattie cardiovascolari riscontrato negli ultimi 40 anni sarebbe esclusivamente imputabile alla parallela riduzione della mortalità per malattie infettive ». Premesso infatti che l'invecchiamento della popolazione

---

(a) M. CAMPBELL: *Death rate from diseases of the hearth: 1876-1959*. British Medical Journal, 1963. Citato da N. FEDERICI: *La mortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane* (già citato).

favorisce l'incremento del tasso di mortalità per cause strettamente legate alle età mature e alla senescenza e che una delle cause dell'invecchiamento demografico è la diminuzione della mortalità, ne segue un evidente nesso fra l'aumento della mortalità da cancro, da vasculopatie, da cirrosi del fegato, ecc. da una parte e la notevolissima diminuzione della mortalità da infezioni dall'altra.

Per quanto riguarda il sesso, la maggiore resistenza fisica della donna all'azione dei tossici può essere sufficiente a spiegare la supermortalità maschile da cirrosi epatica.

I fattori psichici non sono invero meno influenti sulla supermortalità da cirrosi del fegato. Gli stimoli psichici ed emotivi tipici della vita contemporanea hanno, attraverso meccanismi endocrini, un'influenza notevole sull'etiologia di non poche malattie, specie di quelle interessanti l'apparato digerente e il sistema circolatorio. Le affezioni del fegato e delle vie biliari, le malattie del cuore e delle arterie sono strettamente legate agli sforzi e alle ansie a cui sono continuamente sottoposti gli individui del nostro tempo.

Alla fine della nostra relazione non possiamo non riconoscere che soltanto pochi dubbi sono stati chiariti dalla nostra ricerca. La causa principale deve ricercarsi nella complessità del fenomeno oggetto di studio e nei problemi non semplici che esso comporta. Formuliamo voti affinché studi e ricerche sempre più approfonditi vengano condotti in futuro attraverso una sempre più attiva collaborazione tra medici e statistici.

#### RIASSUNTO

Tra i fattori che influiscono sull'aumento reale della mortalità da cirrosi epatica distinguiamo tre ordini di cause: ambientali, fisiche e psichiche.

I fattori ambientali sono il clima, l'elemento territoriale e tutte quelle occasioni legate alle condizioni di vita, specie sul piano dietetico: alimentazione abbondante e irrazionale, abuso di bevande alcoliche, ecc.

I fattori fisici sono il sesso e l'età. A proposito dell'età, l'invecchiamento della popolazione giuoca un ruolo importantissimo. Qui occorre precisare che questo fenomeno demografico è ad un tempo causa ed effetto del movimento della mortalità: è causa dell'aumentata mortalità per le cosiddette malattie del nostro tempo, tra cui la cirrosi del fegato, ed è effetto della diminuita mortalità da infezione. La cirrosi epatica, come si sa, prende di mira le persone anziane. Non è però escluso che la detta malattia colpisca anche i bambini. Fortunatamente la cirrosi degli infanti non presenta un trend così preoccupante come quello della mortalità da cirrosi per tutte le età. La brusca flessione nel tempo della mortalità dei bambini colpiti da cirrosi epatica è un fattore a nostro avviso assai importante che non deve essere ignorato con riguardo soprattutto al determinismo della mortalità da affezioni cirrotiche qualsivogliano le età.

Il notevole incremento del tasso di mortalità da cirrosi non si manifesta in eguale misura per i due sessi ma presenta un ritmo di accrescimento ben più accentuato per i maschi che non per le femmine. Premesso che il diffuso benessere sia causa di insorgenza di taluni malanni, non si può escludere che gli individui vengano a beneficiare in misura e in modo diverso, a seconda del sesso, di tutta quella dovizia di beni e servizi che la società contemporanea mette continuamente a disposizione di una schiera sempre più ampia di depositari.

Ci sembra infine che forme sempre più insistenti di cirrosi post-epatiche avutesi dopo l'ultimo conflitto, accompagnate da un crescente benessere generale, abbiano profondamente caratterizzato l'aspetto tipicamente negativo della dinamica della mortalità da cirrosi, provocando il brusco cambiamento di direzione del trend a partire appunto dall'ultima guerra mondiale.

### RESUME

Parmi les facteurs exerçant une influence sur la hausse réelle de la mortalité par cirrhose hépatique, on peut distinguer trois types de causes: du milieu, physiques et psychiques.

Les facteurs relatifs au milieu sont le climat, l'élément territorial et les occasions liées aux habitudes de vie pour ce qui concerne, surtout, l'aspect diététique: alimentation abondante et irrationnelle, abus de alcool, etc.

Les facteurs physiques sont le sexe et l'âge. Pour ce qui concerne l'âge, le vieillissement de la population joue un rôle très important. Il faut souligner à cet égard que ce phénomène démographique est en même temps cause et effet du mouvement de la mortalité; il est la cause de la hausse de mortalité par les soi-disant maladies de notre époque (entre lesquelles la cirrhose du foie) et il est l'effet de la diminution de la mortalité par infection. La cirrhose hépatique, comme on le sait bien, atteint les personnes âgées, mais elle peut atteindre également les enfants. Heureusement la cirrhose des enfants n'a pas un trend inquiétant comme celui de la mortalité par cirrhose dans tous les âges. La réduction remarquable dans le temps de la mortalité des enfants atteints de cirrhose hépatique est à notre avis un facteur très important qu'on ne doit pas ignorer afin surtout de la détermination de la mortalité par maladies cirrhotiques à n'importe quel âge.

L'augmentation remarquable du taux de mortalité par cirrhose n'est pas égale chez les deux sexes, mais au contraire présente un rythme bien plus rapide chez les hommes. Compte tenu que la diffusion du bien-être est la cause de certaines maladies, on ne peut pas nier que les individus jouissent d'une façon et dans une mesure très différents, par rapport au sexe, de toute cette richesse de biens et services que la société contemporaine rende disponibles pour un nombre toujours croissant de personnes.

Nous estimons, enfin, que les formes toujours plus répandues de cirrhose post-hépatiques qu'on a noté après la guerre, accompagnées par un bien-être général croissant, ont influencé à fond l'aspect typiquement négatif de la dynamique de la mortalité par cirrhose, en causant un changement soudain de direction du trend à partir, justement, de la deuxième guerre mondiale.

### SUMMARY

Among the various factors influencing the real increase of the mortality from cirrhosis of liver three classes of causes are distinguished: background, physical and psychical.

The background factors are the climate, the territorial element and all those opportunities linked to life conditions, mainly in dietetic field: plentiful and irrational nutrition, abuse of alcoholic beverages, etc.

The physical factors are sex and age. As to the former one, the aging of the population plays a very important role. It is worth underlining in this connection, that this demographic phenomenon is — at the same time — the cause and the effect of the movement of mortality: the cause of the increased mortality from the so called diseases of our times (e. g.: cirrhosis of liver) and the effect of the decreasing mortality from infections. As it is well known, the cirrhosis of liver affects mainly the aged persons, but it does not leave out the children. Fortunately the cirrhosis of the infants shows a less dangerous trend than that of the mortality from cirrhosis at any age. The sharp drop over time of the mortality of children affected by the cirrhosis of liver is an important factor which must not be disregarded, mainly as to the determinism of the mortality from cirrhotic diseases at all ages.

The considerable increase in the rate of the mortality from cirrhosis is not the same for both sexes, but shows a remarkably higher pace as for males. After

stating that the general welfare brings about the onset of some diseases, it is necessary to underline that obviously people benefit in different ways and to a different extent — according to their sex — from the great mass of goods and services that the contemporary society grants to a growing number of persons.

Finally, we think that some obstinate forms of post-hepatic cirrhosis which appeared in the post-war period — associated with an increasing general welfare — deeply affected the typically negative aspect of the dynamic of the mortality from cirrhosis, and caused a sharp change in the trend direction, starting from the second world war period.

## APPENDICE





Tav. 1 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA DAL 1887 AL 1963  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

ANNI	MORTALITA'	N INDICI (1887=100)	ANNI	MORTALITA'	N INDICI (1887=100)
1887 . . .	19,25	100	1926 . . .	13,30	69
1888 . . .	20,13	105	1927 . . .	12,63	66
1889 . . .	19,65	102	1928 . . .	12,32	64
1890 . . .	17,87	93	1929 . . .	12,21	63
1891 . . .	18,27	95	1930 . . .	11,49	60
1892 . . .	18,47	96	1931 . . .	12,06	63
1893 . . .	17,50	91	1932 . . .	12,42	65
1894 . . .	17,00	88	1933 . . .	12,19	63
1895 . . .	17,73	92	1934 . . .	12,03	62
1896 . . .	17,41	90	1935 . . .	11,44	59
1897 . . .	16,35	85	1936 . . .	12,14	63
1898 . . .	16,43	85	1937 . . .	12,08	63
1899 . . .	16,15	84	1938 . . .	11,12	58
1900 . . .	16,47	86	1939 . . .	10,18	53
1901 . . .	15,66	81	1940 . . .	10,02	52
1902 . . .	16,28	84	1941 . . .	9,70	50
1903 . . .	15,40	80	1942 . . .	10,36	54
1904 . . .	15,07	78	1943 . . .	9,38	49
1905 . . .	15,05	78	1944 . . .	8,40	44
1906 . . .	14,21	74	1945 . . .	7,85	41
1907 . . .	14,32	74	1946 . . .	7,61	40
1908 . . .	15,51	81	1947 . . .	8,32	43
1909 . . .	16,40	85	1948 . . .	9,02	47
1910 . . .	15,07	78	1949 . . .	9,61	50
1911 . . .	15,91	83	1950 . . .	11,09	58
1912 . . .	14,14	73	1951 . . .	12,18	63
1913 . . .	14,40	75	1952 . . .	13,36	69
1914 . . .	14,02	73	1953 . . .	13,86	72
1915 . . .	14,77	77	1954 . . .	13,23	69
1916 . . .	13,90	72	1955 . . .	13,90	72
1917 . . .	13,33	69	1956 . . .	15,14	79
1918 . . .	14,51	75	1957 . . .	15,99	83
1919 . . .	11,59	60	1958 . . .	14,77	77
1920 . . .	11,90	62	1959 . . .	15,95	83
1921 . . .	12,42	65	1960 . . .	17,33	90
1922 . . .	11,91	62	1961 . . .	18,62	97
1923 . . .	12,75	66	1962 . . .	20,84	108
1924 . . .	11,28	59	1963 . . .	21,34	111
1925 . . .	13,39	69			

Tav. 2 — MORTI PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA DAL 1887 AL 1963 PER 1.000 MORTI PER TUTTE LE CAUSE

ANNI	M	F	MF	NUMERI INDICI (1887=100)		
				M	F	MF
1887 . .	8,44	5,32	6,90	100	100	100
1888 . .	8,94	5,70	7,35	106	107	106
1889 . .	9,50	5,87	7,71	113	110	112
1890 . .	8,53	5,29	6,82	101	99	99
1891 . .	8,54	5,46	7,02	101	103	102
1892 . .	8,75	5,37	7,08	104	101	103
1893 . .	8,86	5,05	6,98	105	95	101
1894 . .	8,60	5,00	6,82	102	94	99
1895 . .	8,76	5,38	7,10	104	101	103
1896 . .	9,17	5,28	7,26	109	99	105
1897 . .	9,48	5,43	7,46	112	102	108
1898 . .	9,15	5,16	7,20	108	97	104
1899 . .	9,64	5,05	7,37	114	95	107
1900 . .	9,08	4,78	6,95	108	90	101
1901 . .	9,38	4,79	7,12	111	90	103
1902 . .	9,51	5,11	7,34	113	96	106
1903 . .	9,11	4,57	6,88	108	86	99
1904 . .	9,53	4,70	7,15	113	88	104
1905 . .	9,13	4,51	6,85	108	85	99
1906 . .	9,27	4,28	6,81	110	80	99
1907 . .	9,24	4,46	6,88	109	84	99
1908 . .	9,37	4,22	6,84	111	79	99
1909 . .	9,16	4,90	7,59	120	92	110
1910 . .	11,04	4,93	8,03	131	93	116
1911 . .	9,83	4,96	7,41	116	93	107
1912 . .	10,21	5,36	7,82	121	101	113
1913 . .	10,34	4,87	7,65	123	91	111
1914 . .	10,63	5,05	7,88	126	95	114
1915 . .	9,73	4,76	7,31	115	89	106
1916 . .	9,47	4,51	7,06	112	85	102
1917 . .	9,31	4,81	7,11	110	90	103
1918 . .	5,14	2,90	4,46	73	54	65
1919 . .	3,10	4,12	6,14	96	77	89
1920 . .	3,45	4,13	6,30	100	78	91
1921 . .	9,49	4,53	7,07	112	85	102
1922 . .	9,28	4,47	5,92	110	84	100
1923 . .	10,61	4,75	7,74	126	89	112
1924 . .	9,47	3,63	5,62	112	68	96
1925 . .	11,23	4,25	7,85	133	80	114

Segue Tav. 2 — MORTI PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA DAL 1887 AL 1963 PER 1.000 MORTI PER TUTTE LE CAUSE

ANNI	M	F	MF	NUMERI INDICI (1887=100)		
				M	F	MF
1926 . .	11,15	4,18	7,75	132	78	112
1927 . .	11,17	4,50	7,90	132	84	114
1928 . .	10,83	4,43	7,71	128	83	112
1929 . .	10,48	4,27	7,45	124	80	108
1930 . .	11,46	4,69	8,18	136	88	119
1931 . .	11,42	4,71	8,15	135	88	118
1932 . .	11,80	5,00	8,49	140	94	123
1933 . .	12,41	5,28	8,94	147	99	129
1934 . .	12,55	5,38	9,07	149	101	131
1935 . .	11,53	4,80	8,25	137	90	119
1936 . .	12,20	5,36	8,88	144	101	129
1937 . .	11,63	5,24	8,53	138	98	124
1938 . .	10,76	4,98	7,95	127	94	115
1939 . .	10,41	4,71	7,63	123	88	111
1940 . .	9,86	4,74	7,38	117	89	107
1941 . .	9,32	4,57	7,02	110	86	102
1942 . .	9,52	4,79	7,28	113	90	105
1943 . .	8,13	4,26	6,30	96	80	91
1944 . .	7,09	3,93	5,63	84	74	82
1945 . .	7,64	3,93	5,88	90	74	85
1946 . .	8,51	4,25	6,44	101	80	93
1947 . .	9,42	5,09	7,32	112	96	106
1948 . .	11,32	5,70	8,56	134	107	124
1949 . .	12,37	6,02	9,25	147	113	134
1950 . .	15,19	7,50	11,47	180	141	166
1951 . .	16,03	7,36	11,84	190	138	172
1952 . .	18,13	8,21	13,35	215	154	193
1953 . .	18,82	8,77	13,97	223	165	203
1954 . .	19,17	9,07	14,35	227	170	208
1955 . .	20,17	9,29	14,99	239	174	217
1956 . .	19,81	9,12	14,71	235	171	213
1957 . .	21,53	9,87	16,03	255	185	232
1958 . .	20,92	9,89	15,72	248	186	228
1959 . .	23,14	10,69	17,27	274	201	250
1960 . .	24,00	10,85	17,83	284	204	258
1961 . .	26,63	12,03	19,83	316	226	287
1962 . .	27,70	12,55	20,60	328	236	298
1963 . .	28,16	12,72	20,93	334	239	303

Tav. 3 — MORTALITÀ INFANTILE PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA DAL 1895 AL 1960  
(Quozienti per 100.000 nati vivi)

ANNI	MORTI	MORTALITA'	ANNI	MORTI	MORTALITA'
1895 . . .	253	23,10	1929 . . .	10	0,95
1896 . . .	182	16,62	1930 . . .	10	0,93
1897 . . .	171	15,55	1931 . . .	7	0,67
1898 . . .	163	15,09	1932 . . .	6	0,60
1899 . . .	153	14,13	1933 . . .	6	0,60
1900 . . .	150	13,97	1934 . . .	7	0,70
1901 . . .	142	13,39	1935 . . .	14	1,41
1902 . . .	159	14,71	1936 . . .	6	0,62
1903 . . .	134	12,65	1937 . . .	10	1,02
1904 . . .	142	13,26	1938 . . .	12	1,17
1905 . . .	138	12,73	1939 . . .	10	0,96
1906 . . .	109	10,14	1940 . . .	8	0,77
1907 . . .	84	7,89	1941 . . .	13	1,33
1908 . . .	113	10,15	1942 . . .	15	1,61
1909 . . .	94	8,36	1943 . . .	8	0,89
1910 . . .	106	9,34	1944 . . .	4	0,48
1911 . . .	150	13,51	1945 . . .	4	0,49
1912 . . .	129	11,51	1946 . . .	4	0,40
1913 . . .	101	8,97	1947 . . .	3	0,29
1914 . . .	116	10,39	1948 . . .	4	0,40
1915 . . .	102	9,18	1949 . . .	4	0,42
1916 . . .	88	9,19	1950 . . .	1	0,11
1917 . . .	93	12,09	1951 . . .	5	0,57
1918 . . .	75	11,11	1952 . . .	5	0,59
1919 . . .	50	6,83	1953 . . .	3	0,36
1920 . . .	77	7,48	1954 . . .	5	0,58
1921 . . .	94	8,09	1955 . . .	4	0,46
1922 . . .	89	7,59	1960 . . .	5	0,55
1923 . . .	93	8,00	<b>1896-1905 .</b>	<b>1.534</b>	<b>14,22</b>
1924 . . .	11	1,00	<b>1906-1915 .</b>	<b>1.104</b>	<b>9,95</b>
1925 . . .	12	1,08	<b>1916-1925 .</b>	<b>682</b>	<b>6,88</b>
1926 . . .	11	1,00	<b>1926-1935 .</b>	<b>88</b>	<b>0,84</b>
1927 . . .	6	0,55	<b>1936-1945 .</b>	<b>90</b>	<b>0,95</b>
1928 . . .	11	1,02	<b>1946-1955 .</b>	<b>38</b>	<b>0,41</b>

Tav. 4 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1951, SECONDO L'ETÀ E IL SESSO

(Quozienti per 100.000 abitanti)

CLASSI DI ETA' (anni)	1901			1911			1921		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
0 - 1 . .	15,99	14,08	15,05	15,34	15,98	15,65	12,60	7,88	10,31
1 - 5 . .	4,20	4,82	4,50	3,75	3,46	3,61	2,98	2,54	2,77
5 - 10 . .	1,88	1,54	1,71	1,10	1,14	1,12	1,06	0,89	0,97
10 - 15 . .	1,17	1,02	1,09	1,40	0,94	1,17	1,23	0,51	0,87
15 - 20 . .	2,68	0,79	1,72	1,92	0,96	1,42	1,34	0,39	0,87
20 - 25 . .	4,14	3,30	3,71	2,73	2,43	2,57	1,64	1,66	1,65
25 - 30 . .	8,12	3,17	5,58	5,84	3,36	4,51	3,77	2,02	2,83
30 - 35 . .	11,16	5,88	8,44	8,90	5,76	7,24	5,64	4,03	4,78
35 - 40 . .	16,60	7,93	12,20	16,75	7,56	11,95	11,76	5,59	8,52
40 - 45 . .	31,66	10,58	20,93	27,39	11,41	19,12	19,91	6,49	13,02
45 - 50 . .	40,14	16,45	28,17	38,78	14,07	26,18	30,68	12,34	21,42
50 - 55 . .	53,15	21,33	36,86	50,57	20,88	35,42	45,47	17,08	31,12
55 - 60 . .	71,52	23,01	47,09	75,21	29,32	52,06	59,91	20,15	39,97
60 - 65 . .	82,38	33,74	57,48	87,66	35,58	61,05	66,61	29,81	47,89
65 - 70 . .	87,86	44,76	66,11	95,90	50,54	73,16	83,14	32,28	57,53
70 - 75 . .	82,64	53,26	67,81	102,08	50,12	75,60	81,39	41,79	61,21
75 - 80 . .	73,68	57,61	65,74	101,29	50,19	75,62	71,54	37,90	54,72
80 - 85 . .	77,38	62,72	69,92	71,21	52,48	61,56	66,56	32,08	48,33
85 - 90 . .	84,30	36,90	59,84	63,60	47,93	55,47	45,56	32,22	38,34
90 e più .	23,59	34,35	29,82	18,31	26,79	23,21	33,90	—	13,59
<b>TOTALE .</b>	<b>21,09</b>	<b>10,28</b>	<b>15,66</b>	<b>21,64</b>	<b>10,38</b>	<b>15,91</b>	<b>17,35</b>	<b>7,63</b>	<b>12,42</b>

Segue Tav. 4 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1951, SECONDO L'ETÀ E IL SESSO

(Quozienti per 100.000 abitanti)

CLASSI DI ETÀ (anni)	1931			1951		
	M	F	MF	M	F	MF
0 - 1 . .	0,78	0,61	0,69	0,71	0,50	0,61
1 - 5 . .	0,61	0,57	0,59	0,39	0,41	0,40
5 - 10 . .	0,26	0,18	0,22	0,15	0,21	0,18
10 - 15 . .	0,18	0,13	0,16	0,28	0,05	0,17
15 - 20 . .	0,39	—	0,20	0,40	0,10	0,25
20 - 25 . .	0,68	0,37	0,52	0,25	0,20	0,22
25 - 30 . .	1,21	0,73	0,96	0,85	0,45	0,65
30 - 35 . .	3,78	1,65	2,65	2,17	0,82	1,47
35 - 40 . .	10,01	2,70	6,02	4,43	1,84	3,09
40 - 45 . .	18,58	7,47	12,55	9,14	4,54	6,78
45 - 50 . .	29,54	11,40	19,88	22,79	7,59	14,96
50 - 55 . .	49,45	17,55	32,85	36,57	14,98	25,11
55 - 60 . .	64,90	19,63	41,63	64,24	22,75	41,20
60 - 65 . .	82,42	28,54	54,57	83,77	27,20	53,38
65 - 70 . .	95,46	30,63	62,08	105,88	31,57	65,00
70 - 75 . .	96,65	36,11	65,11	98,57	34,67	64,10
75 - 80 . .	85,98	37,57	60,59	95,23	38,03	64,17
80 - 85 . .	69,51	32,53	49,53	58,53	27,30	41,10
85 - 90 . .	48,72	19,05	32,07	47,60	39,35	42,79
90 e più .	—	—	—	27,85	5,68	14,09
TOTALE .	<b>17,72</b>	<b>6,64</b>	<b>12,06</b>	<b>17,51</b>	<b>7,12</b>	<b>12,18</b>

Tav. 5A — MORTALITÀ REGIONALE PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1961  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951	1961
Piemonte e V. d'Aosta . . .	16,13	15,92	13,92	18,87	14,79	21,62	28,43
Lombardia . . . . .	16,65	16,70	12,60	14,08	11,16	17,61	27,13
Veneto . . . . .	11,29	11,96	9,07	8,90	8,34	13,56	24,31
Liguria . . . . .	20,70	18,29	16,13	15,45	14,68	15,25	21,44
Emilia-Romagna . . . . .	12,68	11,90	10,36	10,78	8,28	10,37	15,80
Toscana . . . . .	12,71	13,29	9,58	10,99	8,02	10,68	15,93
Umbria . . . . .	11,39	8,16	9,21	12,25	8,81	14,81	16,35
Marche . . . . .	8,77	11,16	10,97	11,66	8,34	10,53	12,84
Lazio . . . . .	15,71	16,97	11,80	10,69	7,90	10,25	15,22
Abruzzi e Molise . . . . .	12,07	15,38	10,25	10,61	7,95	9,38	12,44
Campania . . . . .	16,90	18,63	14,75	10,67	9,89	8,05	11,89
Puglia . . . . .	22,20	19,67	15,31	10,70	9,33	8,93	12,32
Basilicata . . . . .	18,14	22,15	17,72	11,03	10,50	8,60	8,68
Calabria . . . . .	20,51	20,54	11,93	10,01	9,15	6,86	8,50
Sicilia . . . . .	16,18	16,61	13,44	10,78	9,16	8,67	10,50
Sardegna . . . . .	24,25	21,47	20,71	16,34	12,84	8,59	12,63
ITALIA . . . . .	<b>15,66</b>	<b>15,91</b>	<b>12,42</b>	<b>12,06</b>	<b>9,70</b>	<b>12,18</b>	<b>18,62</b>

Tav. 5B — GRADUATORIE REGIONALI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1951

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951
Piemonte e V. d'Aosta . . .	8	7	11	16	16	16
Lombardia . . . . .	10	9	9	13	13	15
Veneto . . . . .	2	4	1	1	6	12
Liguria . . . . .	14	11	14	14	15	14
Emilia-Romagna . . . . .	5	3	5	8	4	9
Toscana . . . . .	6	5	3	9	3	11
Umbria . . . . .	3	1	2	12	7	13
Marche . . . . .	1	2	6	11	5	10
Lazio . . . . .	7	10	7	5	1	8
Abruzzi e Molise . . . . .	4	6	4	3	2	7
Campania . . . . .	11	12	12	4	11	2
Puglia . . . . .	15	13	13	6	10	6
Basilicata . . . . .	12	16	15	10	12	4
Calabria . . . . .	13	14	8	2	8	1
Sicilia . . . . .	9	8	10	7	9	5
Sardegna . . . . .	16	15	16	15	14	3



Tav. 6A — MORTALITÀ REGIONALE PER TUBERCOLOSI IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1951  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951
Piemonte e V. d'Aosta . .	178,48	175,07	147,03	110,96	78,70	43,89
Lombardia . . . . .	216,82	211,23	171,36	123,46	86,99	49,91
Veneto . . . . .	184,75	208,40	176,36	122,11	101,91	49,83
Liguria . . . . .	221,44	228,28	179,52	124,50	91,47	51,47
Emilia - Romagna . . . .	181,92	178,20	145,30	106,01	87,47	34,32
Toscana . . . . .	196,50	209,89	161,16	124,50	102,59	45,53
Umbria . . . . .	153,33	149,14	141,18	95,67	70,50	27,75
Marche . . . . .	142,63	135,01	123,40	94,85	66,16	32,10
Lazio . . . . .	195,50	186,27	151,32	101,51	87,92	44,83
Abruzzi e Molise . . . .	140,68	135,60	103,50	81,15	58,81	31,05
Campania . . . . .	151,69	141,31	106,43	77,95	68,56	40,94
Puglia . . . . .	176,92	160,69	146,72	107,94	74,37	40,93
Basilicata . . . . .	101,49	110,33	100,83	63,22	44,14	24,19
Calabria . . . . .	110,71	102,27	97,81	70,58	46,56	24,72
Sicilia . . . . .	121,79	116,63	101,22	81,01	58,00	36,32
Sardegna . . . . .	182,13	225,60	211,86	178,60	122,18	51,28
ITALIA . . . . .	<b>171,71</b>	<b>172,37</b>	<b>144,00</b>	<b>105,78</b>	<b>80,34</b>	<b>41,73</b>

Tav. 6B — GRADUATORIE REGIONALI DELLA MORTALITÀ PER TUBERCOLOSI IN ALCUNI ANNI  
DEL PERIODO 1901-1951

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951
Piemonte e V. d'Aosta . .	9	9	10	11	9	10
Lombardia . . . . .	15	14	13	13	10	14
Veneto . . . . .	12	12	14	12	14	13
Liguria . . . . .	16	16	15	14	13	16
Emilia - Romagna . . . .	10	10	8	9	11	6
Toscana . . . . .	14	13	12	15	15	12
Umbria . . . . .	7	7	7	7	7	3
Marche . . . . .	5	4	6	6	5	5
Lazio . . . . .	13	11	11	8	12	11
Abruzzi e Molise . . . .	4	5	4	5	4	4
Campania . . . . .	6	6	5	3	6	9
Puglia . . . . .	8	8	9	10	8	8
Basilicata . . . . .	1	2	2	1	1	1
Calabria . . . . .	2	1	1	2	2	2
Sicilia . . . . .	3	3	3	4	3	7
Sardegna . . . . .	11	15	16	16	16	15

Tav. 7A — MORTALITÀ REGIONALE PER ALCOOLISMO IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1961  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951	1961
Piemonte e V. d'Aosta . . .	1,75	2,83	2,48	1,89	1,96	3,35	2,10
Lombardia . . . . .	2,03	3,03	1,74	1,41	1,31	1,93	1,19
Veneto . . . . .	3,19	4,05	3,92	1,29	1,43	2,30	1,58
Liguria . . . . .	2,41	3,68	2,71	0,91	1,26	2,30	0,66
Emilia - Romagna . . . . .	0,74	1,68	1,35	1,21	1,01	1,22	0,31
Toscana . . . . .	0,59	1,45	1,03	1,18	1,22	0,92	0,25
Umbria . . . . .	1,20	2,33	2,44	2,31	1,34	1,24	1,13
Marche . . . . .	1,32	4,03	2,18	1,81	1,25	1,41	0,63
Lazio . . . . .	1,59	2,61	1,85	1,13	0,80	0,83	0,33
Abruzzi e Molise . . . . .	0,56	1,54	0,93	1,00	1,22	1,11	0,61
Campania . . . . .	0,57	1,00	0,83	0,86	0,79	0,37	0,29
Puglia . . . . .	0,46	0,52	0,27	0,24	0,32	0,56	0,32
Basilicata . . . . .	1,02	0,63	—	0,79	—	0,49	0,21
Calabria . . . . .	0,51	1,43	0,83	0,78	0,66	0,61	0,36
Sicilia . . . . .	0,31	0,71	0,27	0,51	0,31	0,32	0,41
Sardegna . . . . .	1,39	2,11	0,11	0,82	0,89	0,95	0,85
ITALIA . . . . .	<b>1,27</b>	<b>2,12</b>	<b>1,53</b>	<b>1,12</b>	<b>1,05</b>	<b>1,39</b>	<b>0,82</b>

Tav. 7B — GRADUATORIE REGIONALI DELLA MORTALITÀ PER ALCOOLISMO IN ALCUNI ANNI  
DEL PERIODO 1901-1951

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951
Piemonte e V. d'Aosta . . .	13	12	14	15	16	16
Lombardia . . . . .	14	13	11	13	13	13
Veneto . . . . .	16	16	16	12	15	15
Liguria . . . . .	15	14	15	7	12	14
Emilia - Romagna . . . . .	7	8	9	11	8	10
Toscana . . . . .	6	6	8	10	10	7
Umbria . . . . .	9	10	13	16	14	11
Marche . . . . .	10	15	12	14	11	12
Lazio . . . . .	12	11	10	9	6	6
Abruzzi e Molise . . . . .	4	7	7	8	9	9
Campania . . . . .	5	4	5	6	5	2
Puglia . . . . .	2	1	4	1	3	4
Basilicata . . . . .	8	2	1	4	1	3
Calabria . . . . .	3	5	6	3	4	5
Sicilia . . . . .	1	3	3	2	2	1
Sardegna . . . . .	11	9	2	5	7	8

Tav. 8A — MORTALITÀ REGIONALE PER SIFILIDE IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1951  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951
Piemonte e V. d'Aosta .	10,85	15,89	5,73	5,60	7,43	5,25
Lombardia . . . . .	11,51	16,47	8,37	5,75	6,76	5,08
Veneto . . . . .	10,37	14,74	10,06	3,81	4,70	3,21
Liguria . . . . .	17,26	18,54	8,22	6,40	9,57	5,27
Emilia - Romagna . . .	20,86	23,65	13,54	3,73	4,45	3,38
Toscana . . . . .	16,28	21,38	11,13	4,01	4,92	2,40
Umbria . . . . .	20,53	25,78	31,84	3,03	3,87	2,12
Marche . . . . .	19,70	27,26	23,08	4,35	4,13	2,60
Lazio . . . . .	30,33	26,87	22,80	8,51	7,45	4,05
Abruzzi e Molise . . .	12,63	13,00	7,33	5,34	5,20	5,62
Campania . . . . .	19,17	25,27	27,21	12,65	12,30	8,84
Puglia . . . . .	9,90	12,72	8,32	6,52	5,18	3,70
Basilicata . . . . .	7,34	11,18	7,66	7,09	6,41	4,54
Calabria . . . . .	15,84	17,12	9,58	5,69	8,38	4,64
Sicilia . . . . .	14,53	27,67	17,11	6,18	5,64	3,81
Sardegna . . . . .	6,69	15,25	5,12	4,42	5,08	2,52
ITALIA . . . . .	<b>14,78</b>	<b>19,74</b>	<b>13,03</b>	<b>6,24</b>	<b>6,58</b>	<b>4,61</b>

Tav. 8B — GRADUATORIE REGIONALI DELLA MORTALITÀ PER SIFILIDE IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1901-1951

REGIONI	1901	1911	1921	1931	1941	1951
Piemonte e V. d'Aosta .	5	6	2	8	12	15
Lombardia . . . . .	6	7	7	10	11	12
Veneto . . . . .	4	4	9	3	4	5
Liguria . . . . .	11	9	5	12	15	14
Emilia - Romagna . . .	15	11	11	2	3	6
Toscana . . . . .	10	10	10	4	5	2
Umbria . . . . .	14	13	16	1	1	1
Marche . . . . .	13	15	14	5	2	4
Lazio . . . . .	16	14	13	15	13	9
Abruzzi e Molise . . .	7	3	3	7	8	15
Campania . . . . .	12	12	15	16	16	16
Puglia . . . . .	3	2	6	13	7	7
Basilicata . . . . .	2	1	4	14	10	10
Calabria . . . . .	9	8	8	9	14	11
Sicilia . . . . .	8	16	12	11	9	8
Sardegna . . . . .	1	5	1	6	6	3

Tav. 9 — MATRICI DI VARIAZIONI DELLE MORTALITÀ REGIONALI PER ALCUNE MALATTIE

ANNI	1901	1911	1921	1931	1941	1951
CIRROSI EPATICA						
1901 . .	1,000	0,909	0,874	0,209	0,668	— 0,435
1911 . .		1,000	0,832	— 0,009	0,518	— 0,603
1921 . .			1,000	0,412	0,768	— 0,356
1931 . .				1,000	0,609	0,491
1941 . .					1,000	0,100
1951 . .						1,000
TUBERCOLOSI						
1901 . .	1,000	0,962	0,924	0,882	0,903	0,876
1911 . .		1,000	0,971	0,935	0,941	0,906
1921 . .			1,000	0,950	0,944	0,912
1931 . .				1,000	0,921	0,850
1941 . .					1,000	0,847
1951 . .						1,000
ALCOOLISMO						
1901 . .	1,000	0,868	0,709	0,615	0,718	0,791
1911 . .		1,000	0,862	0,750	0,838	0,882
1921 . .			1,000	0,785	0,888	0,868
1931 . .				1,000	0,874	0,782
1941 . .					1,000	0,935
1951 . .						1,000
SIFILIDE						
1901 . .	1,000	0,809	0,771	— 0,118	— 0,038	— 0,062
1911 . .		1,000	0,803	— 0,079	— 0,065	— 0,209
1921 . .			1,000	— 0,163	— 0,224	— 0,300
1931 . .				1,000	0,818	0,659
1941 . .					1,000	0,838
1951 . .						1,000





Tav. 3 — MORTALITÀ PER ALCOOLISMO IN ITALIA NEL PERIODO 1887-1960

(Quozienti per 100.000 abitanti)

ANNI	QUOZIENTI	NUMERI INDICI (1887 = 100)		ANNI	QUOZIENTI	NUMERI INDICI (1887 = 100)	
		grezzi	perequa- ti (a)			grezzi	perequa- ti (a)
1887 . .	1,46	100		1922 . .	1,72	118	128
1888 . .	1,41	97		1923 . .	1,78	122	144
1889 . .	1,41	97		1924 . .	2,65	182	161
1890 . .	1,60	109		1925 . .	3,35	229	169
1891 . .	1,52	104		1926 . .	2,57	176	165
1892 . .	2,03	139	123	1927 . .	2,11	145	153
1893 . .	2,09	143	126	1928 . .	2,00	137	135
1894 . .	2,00	137	125	1929 . .	1,70	116	118
1895 . .	1,51	103	121	1930 . .	1,23	85	105
1896 . .	1,76	121	116	1931 . .	1,12	77	98
1897 . .	1,58	108	112	1932 . .	1,50	103	95
1898 . .	1,70	116	109	1933 . .	1,35	92	94
1899 . .	1,48	101	105	1934 . .	1,53	105	93
1900 . .	1,61	110	100	1935 . .	1,26	86	91
1901 . .	1,27	87	98	1936 . .	1,30	89	86
1902 . .	1,22	84	99	1937 . .	1,34	92	81
1903 . .	1,22	83	107	1938 . .	0,98	67	77
1904 . .	1,54	105	119	1939 . .	0,94	64	74
1905 . .	2,52	172	134	1940 . .	0,98	67	75
1906 . .	2,10	144	151	1941 . .	1,05	72	76
1907 . .	1,97	135	169	1942 . .	1,57	107	76
1908 . .	2,65	182	182	1943 . .	1,21	83	71
1909 . .	4,12	282	187	1944 . .	0,86	59	63
1910 . .	2,82	193	182	1945 . .	0,62	42	55
1911 . .	2,12	145	168	1946 . .	0,51	35	50
1912 . .	1,75	120	154	1947 . .	0,70	48	49
1913 . .	2,11	144	143	1948 . .	0,68	47	53
1914 . .	2,12	145	135	1949 . .	0,78	54	59
1915 . .	2,18	149	128	1950 . .	0,88	60	67
1916 . .	1,48	101	120	1951 . .	1,39	95	
1917 . .	1,40	96	113	1952 . .	1,22	84	
1918 . .	1,88	129	108	1953 . .	1,19	82	
1919 . .	1,39	95	105	1954 . .	0,87	59	
1920 . .	1,30	89	107	1955 . .	1,03	70	
1921 . .	1,53	105	114	1960 . .	0,98	67	

(a) Perequati 5 volte.

Tav. 14 — MORTI PER ALCOOLISMO E PER CIRROSI EPATICA PER 1.000 MORTI PER TUTTE LE CAUSE NEI QUADRIENNI DAL 1888 AL 1963 E CORRELAZIONI TRA LE RELATIVE GRADUATORIE

QUADRIENNI	ALCOOLISMO			CIRROSI			(p - q) <sup>2</sup>
	Quozienti	Numeri indici (1888-1891=100)	Graduatoria p	Quozienti	Numeri indici (1888-1891=100)	Graduatoria q	
MASCHI							
1888-1891 . . .	1,022	100	2	8,872	100	4	4
1892-1895 . . .	1,324	130	7	8,742	9	3	16
1896-1899 . . .	1,335	131	8	9,353	105	8	—
1900-1903 . . .	1,048	103	3	9,268	104	6	9
1904-1907 . . .	1,684	165	14	9,291	105	7	49
1908-1911 . . .	2,383	233	18	10,075	114	10	64
1912-1915 . . .	1,869	183	16	10,211	115	11	25
1916-1919 . . .	1,224	120	4	7,997	90	1	9
1920-1923 . . .	1,571	154	12	9,438	106	9	9
1924-1927 . . .	2,652	259	19	10,753	121	13	36
1928-1931 . . .	1,675	164	13	11,008	124	14	1
1932-1935 . . .	1,706	167	15	12,059	136	15	—
1936-1939 . . .	1,298	127	5	10,564	119	12	49
1940-1943 . . .	1,434	140	10	9,176	103	5	25
1944-1947 . . .	0,866	85	1	8,060	91	2	1
1948-1951 . . .	1,540	151	11	13,711	155	16	25
1952-1955 . . .	1,870	183	17	19,058	215	17	—
1956-1959 . . .	1,335	131	9	21,321	240	18	81
1960-1963 . . .	1,307	128	6	26,665	301	19	169
FEMMINE							
1888-1891 . . .	0,096	100	1	5,578	100	15	196
1892-1895 . . .	0,167	174	6	5,200	93	13	49
1896-1899 . . .	0,140	146	3	5,228	94	14	121
1900-1903 . . .	0,118	123	2	4,809	86	9	49
1904-1907 . . .	0,216	225	8	4,490	80	5	9
1908-1911 . . .	0,329	343	18	4,745	85	8	100
1912-1915 . . .	0,282	294	14	4,997	89	10	16
1916-1919 . . .	0,145	151	5	3,889	70	1	16
1920-1923 . . .	0,236	246	10	4,460	80	4	36
1924-1927 . . .	0,465	484	19	4,135	74	2	289
1928-1931 . . .	0,262	273	12	4,513	81	6	36
1932-1935 . . .	0,292	304	16	5,104	92	12	16
1936-1939 . . .	0,235	245	9	5,075	91	11	4
1940-1943 . . .	0,212	221	7	4,588	82	7	—
1944-1947 . . .	0,141	147	4	4,263	76	3	1
1948-1951 . . .	0,265	276	13	6,618	119	16	9
1952-1955 . . .	0,309	322	17	8,821	158	17	—
1956-1959 . . .	0,247	257	11	9,873	177	18	49
1960-1963 . . .	0,284	296	15	12,056	216	19	16



Tav. 15 — NUMERI INDICI DEI MORTI PER CIRROSI EPATICA E ALCOOLISMO PER 1.000 MORTI PER TUTTE LE CAUSE NEL PERIODO 1887-1963 (1887 = 100)

ANNI	MASCHI		FEMMINE		ANNI	MASCHI		FEMMINE	
	Alcoolismo	Cirrosi	Alcoolismo	Cirrosi		Alcoolismo	Cirrosi	Alcoolismo	Cirrosi
1887	100	100	100	100	1926	269	132	428	78
1888	98	106	96	107	1927	235	132	418	84
1889	108	113	80	110	1928	227	128	334	83
1890	118	101	99	99	1929	185	124	314	80
1891	109	101	137	103	1930	156	136	266	88
1892	147	104	168	101	1931	138	135	227	88
1893	161	105	132	95	1932	178	140	359	94
1894	144	102	247	94	1933	172	147	343	99
1895	109	104	171	101	1934	209	149	302	101
1896	140	109	139	99	1935	164	137	249	90
1897	137	112	154	102	1936	168	144	297	101
1898	140	108	143	97	1937	164	138	331	98
1899	149	114	170	95	1938	128	127	181	94
1900	129	108	144	90	1939	126	123	205	88
1901	110	111	113	90	1940	127	117	230	89
1902	102	113	138	96	1941	135	110	222	86
1903	103	108	113	86	1942	198	113	261	90
1904	135	113	177	88	1943	145	96	202	80
1905	213	108	274	85	1944	98	34	188	74
1906	190	110	216	80	1945	80	90	149	74
1907	174	109	258	84	1946	104	101	118	80
1908	218	111	273	79	1947	113	112	145	96
1909	348	120	503	92	1948	115	134	212	107
1910	247	131	400	93	1949	135	147	232	113
1911	185	116	247	93	1950	160	180	290	141
1912	177	121	265	101	1951	242	190	406	138
1913	202	123	332	91	1952	218	215	353	154
1914	219	126	313	95	1953	214	223	349	165
1915	195	115	303	89	1954	163	227	311	170
1916	140	112	158	85	1955	195	239	314	174
1917	139	110	168	90	1956	131	235	227	171
1918	112	73	142	54	1957	147	255	320	185
1919	137	96	169	77	1958	138	248	234	186
1920	127	100	181	78	1959	152	274	281	201
1921	166	112	229	85	1960	166	284	400	204
1922	182	110	269	84	1961	132	316	300	226
1923	192	126	343	89	1962	123	328	275	236
1924	272	112	526	68	1963	135	334	249	239
1925	345	133	626	80					

Tav. 16 — MORTI PER CIRROSI EPATICA PER 1.000 MORTI PER TUTTE LE CAUSE DAL 1951 AL 1963: DATI OSSERVATI E DATI TEORICI NELL'IPOTESI DI UN ANDAMENTO LINEARE

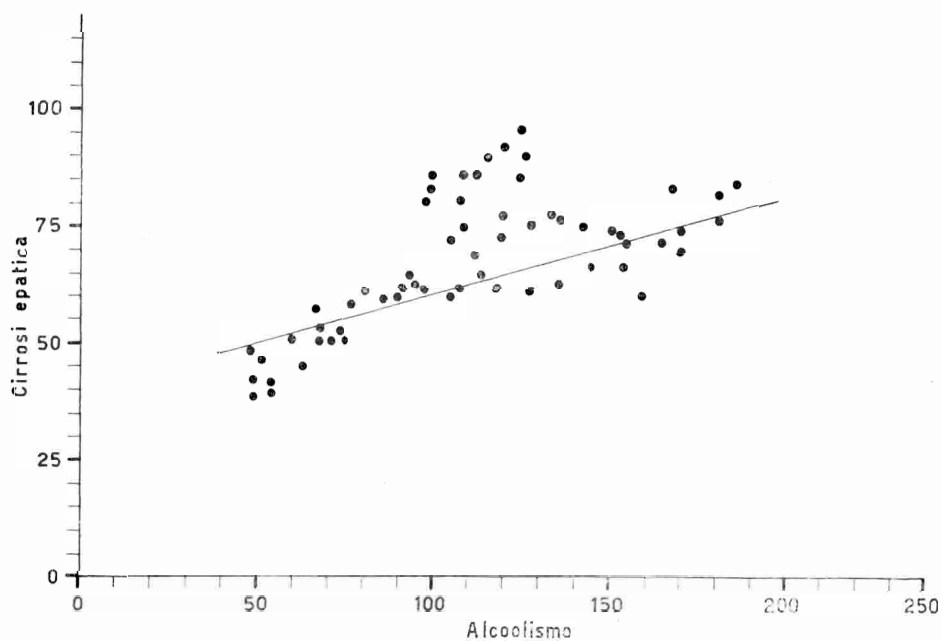
ANNI	MASCHI		FEMMINE		MASCHI E FEMMINE	
	Osservato	Teorico	Osservato	Teorico	Osservato	Teorico
1951 . . . . .	16,03	16,14	7,36	7,53	11,84	11,97
1952 . . . . .	18,13	17,09	8,21	7,95	13,35	12,69
1953 . . . . .	18,82	18,05	8,77	8,37	13,97	13,40
1954 . . . . .	19,17	19,00	9,07	8,78	14,35	14,12
1955 . . . . .	20,17	19,99	9,29	9,20	14,99	14,83
1956 . . . . .	19,81	20,91	9,12	9,62	14,71	15,55
1957 . . . . .	21,53	21,86	9,87	10,03	16,03	16,26
1958 . . . . .	20,92	22,81	9,89	10,45	15,72	16,98
1959 . . . . .	23,14	23,77	10,69	10,86	17,27	17,69
1960 . . . . .	24,00	24,72	10,85	11,28	17,83	18,41
1961 . . . . .	26,63	25,67	12,03	11,70	19,83	19,13
1962 . . . . .	27,70	26,62	12,55	12,12	20,60	19,84
1963 . . . . .	28,16	27,58	12,72	12,53	20,93	20,56

Tav. 17 — MORTI PER ALCOOLISMO PER 1.000 MORTI PER TUTTE LE CAUSE DAL 1951 AL 1963: DATI OSSERVATI E DATI TEORICI NELL'IPOTESI DI UN ANDAMENTO DI TIPO « ARMONICO »

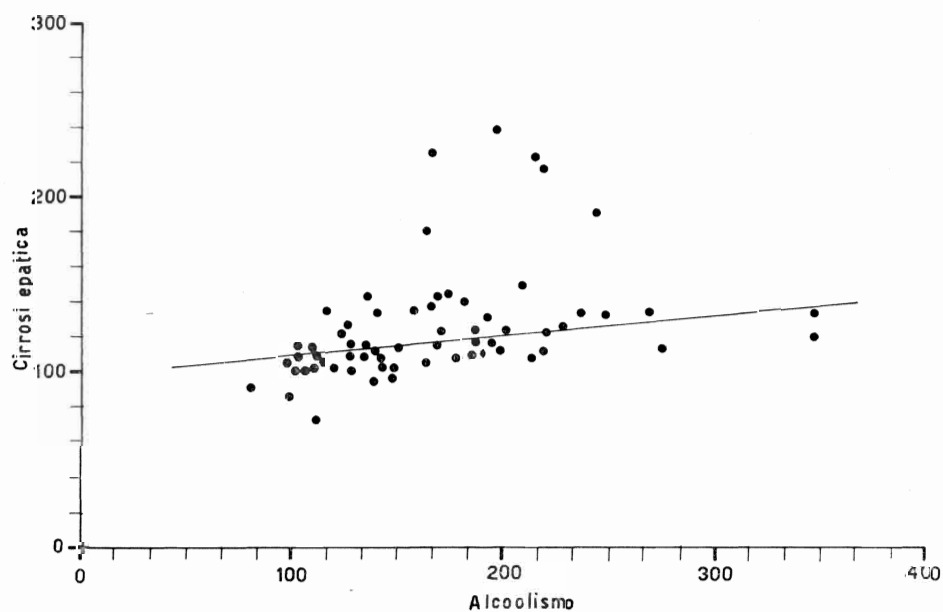
ANNI	MASCHI		FEMMINE		MASCHI E FEMMINE	
	Osservato	Teorico	Osservato	Teorico	Osservato	Teorico
1951 . . . . .	2,28	2,11	0,38	0,33	1,36	1,25
1952 . . . . .	2,06	2,00	0,33	0,32	1,22	1,18
1953 . . . . .	2,02	1,86	0,32	0,31	1,20	1,12
1954 . . . . .	1,54	1,76	0,29	0,31	0,94	1,07
1955 . . . . .	1,84	1,67	0,29	0,30	1,11	1,02
1956 . . . . .	1,23	1,59	0,21	0,29	0,75	0,97
1957 . . . . .	1,38	1,51	0,30	0,29	0,87	0,93
1958 . . . . .	1,30	1,44	0,22	0,28	0,79	0,89
1959 . . . . .	1,43	1,38	0,26	0,27	0,88	0,86
1960 . . . . .	1,56	1,32	0,37	0,27	1,00	0,83
1961 . . . . .	1,25	1,27	0,28	0,26	0,80	0,80
1962 . . . . .	1,16	1,22	0,26	0,26	0,74	0,77
1963 . . . . .	1,27	1,18	0,23	0,25	0,78	0,75

TAV. 18 — TAVOLE DI MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA DELLA POPOLAZIONE ITALIANA

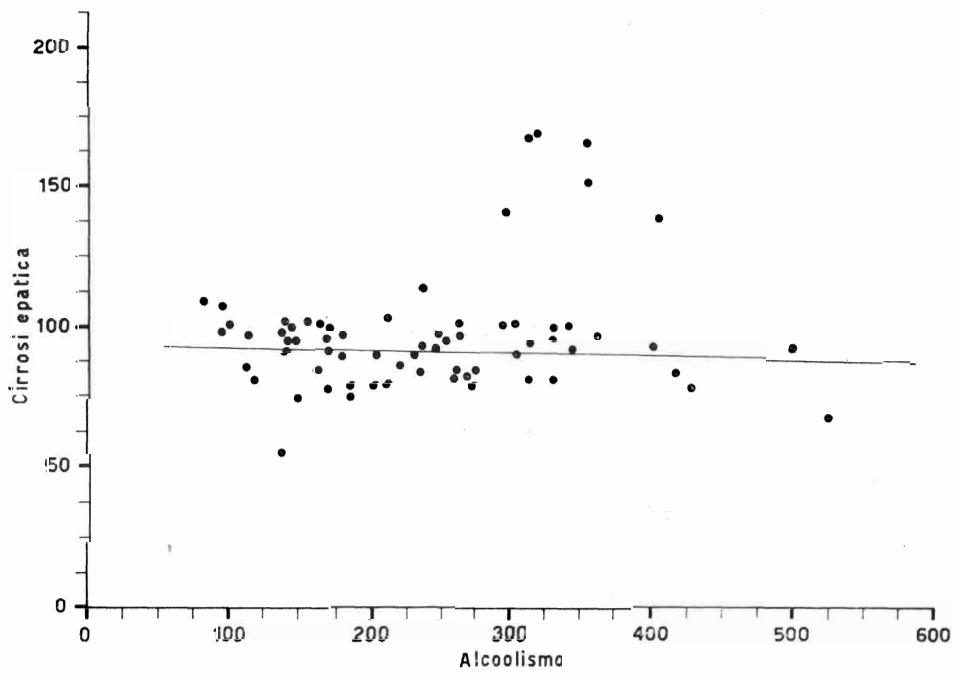
CLASSI DI ETA' (anni)	MASCHI			FEMMINE			TOTALE		
	$l_x$	$d_x$	$1.000 q_x$	$l_x$	$d_x$	$1.000 q_x$	$l_x$	$d_x$	$1.000 q_x$
1901									
0 - 5 . . . .	1.000.000	304	0,304	1.000.000	277	0,277	1.000.000	291	0,291
5 - 10 . . . .	999.696	139	0,139	999.723	75	0,075	999.709	87	0,087
10 - 15 . . . .	999.557	73	0,073	999.648	62	0,062	999.622	67	0,067
15 - 20 . . . .	999.484	116	0,116	999.586	58	0,058	999.555	86	0,086
20 - 25 . . . .	999.368	211	0,211	999.528	124	0,124	999.469	167	0,167
25 - 30 . . . .	999.157	358	0,358	999.404	181	0,181	999.302	267	0,267
30 - 35 . . . .	998.799	545	0,546	999.223	302	0,302	999.035	420	0,420
35 - 40 . . . .	998.254	899	0,901	998.921	408	0,408	998.615	650	0,651
40 - 45 . . . .	997.355	1.426	1,430	998.513	594	0,595	997.965	1.003	1,005
45 - 50 . . . .	995.929	1.932	1,940	997.919	780	0,782	996.962	1.354	1,358
50 - 55 . . . .	993.997	2.540	2,555	997.139	1.124	1,127	995.608	1.820	1,828
55 - 60 . . . .	991.457	3.199	3,227	996.015	1.307	1,312	993.788	2.254	2,268
60 - 65 . . . .	988.258	4.046	4,094	994.708	1.673	1,682	991.534	2.760	2,784
65 - 70 . . . .	984.212	3.892	3,954	993.035	2.032	2,046	988.774	2.959	2,993
70 - 75 . . . .	980.320	3.837	3,914	991.003	2.182	2,202	985.815	3.004	3,047
75 - 80 . . . .	976.483	3.165	3,241	988.821	2.114	2,138	982.811	2.645	2,691
80 - 85 . . . .	973.318	2.341	2,405	986.707	1.740	1,763	980.166	2.036	2,077
85 - 90 . . . .	970.977	1.309	1,348	984.967	1.404	1,426	978.130	1.358	1,388
90 e più . . . .	969.668	665	0,686	983.563	1.066	1,084	976.772	888	0,909
1961									
0 - 5 . . . .	1.000.000	18	0,018	1.000.000	9	0,009	1.000.000	14	0,014
5 - 10 . . . .	999.982	11	0,011	999.991	12	0,012	999.985	11	0,011
10 - 15 . . . .	999.971	8	0,008	999.979	5	0,005	999.975	6	0,006
15 - 20 . . . .	999.963	12	0,012	999.974	10	0,010	999.969	11	0,011
20 - 25 . . . .	999.951	18	0,018	999.964	15	0,015	999.958	16	0,016
25 - 30 . . . .	999.933	49	0,049	999.949	31	0,031	999.942	40	0,040
30 - 35 . . . .	999.884	154	0,154	999.918	75	0,075	999.902	115	0,115
35 - 40 . . . .	999.730	387	0,387	999.843	126	0,126	999.787	253	0,253
40 - 45 . . . .	999.343	784	0,785	999.717	272	0,272	999.534	520	0,520
45 - 50 . . . .	998.559	1.393	1,395	999.445	436	0,436	999.014	904	0,905
50 - 55 . . . .	997.166	2.483	2,490	999.009	783	0,784	998.110	1.620	1,623
55 - 60 . . . .	994.683	3.722	3,742	998.226	1.289	1,291	996.490	2.470	2,480
60 - 65 . . . .	990.961	5.107	5,154	996.937	1.673	1,678	994.020	3.261	3,281
65 - 70 . . . .	985.854	6.525	6,619	995.264	2.033	2,043	990.759	4.011	4,048
70 - 75 . . . .	979.329	6.722	6,864	993.231	2.205	2,220	986.748	4.185	4,241
75 - 80 . . . .	972.607	5.661	5,820	991.026	2.176	2,196	982.563	3.714	3,780
80 - 85 . . . .	966.946	3.783	3,912	988.850	1.786	1,806	978.849	2.679	2,737
85 - 90 . . . .	963.163	2.227	2,312	987.064	1.240	1,256	976.170	1.672	1,713
90 e più . . . .	960.936	1.365	1,421	985.824	1.366	1,386	974.498	1.364	1,400



Graf. 1 — Scatter delle coppie annuali dei numeri indici della mortalità per cirrosi epatica e alcoolismo (tavv. 1 e 13).



Graf. 2 — Scatter delle coppie annuali dei numeri indici dei morti per cirrosi epatica e alcoolismo per 1.000 morti per tutte le cause: maschi (tav. 15).



Graf. 3 — Scatter delle coppie annuali dei numeri indici dei morti per cirrosi epatica e alcoolismo per 1.000 morti per tutte le cause: femmine (tav. 15).

Prof. LORENZO BEVERE

*Ispettore Generale Medico - Ministero della Sanità*

## OSSERVAZIONI SULLA RILEVAZIONE STATISTICA DELLE MALATTIE DEL FEGATO

Se si considerano attentamente la complessità delle funzioni del fegato (ne sono state elencate 76: Liver Injury, 1951) e la molteplicità degli agenti (infettivi, tossici, alimentari) e delle vie di attacco di questo organo (ematica, biliare, linfatica, contiguità), nonché le strette correlazioni funzionali con altri organi, l'alterazione dei quali può essere concausa della disfunzione epatica e viceversa, appaiono evidenti le difficoltà di una registrazione statistica, specie su scala nazionale, delle affezioni epatobiliari, sufficientemente dettagliata e sotto voci di contenuto omogeneo, tale da soddisfare le giustificate esigenze dell'epidemiologo e dell'epatologo.

Queste esigenze riguardano la registrazione dei casi curabili a domicilio ed ambulatoriamente, dei casi che necessitano di ricovero ospedaliero e dei casi che vengono a morte. Nell'ultimo decennio tali esigenze sono state in buona parte appagate con la raccolta dei dati sulla morbosità degli assistiti fatta annualmente dal maggiore Istituto di assistenza malattie, l'INAM, e dei dati sui ricoveri ospedalieri effettuata dall'Istituto Centrale di Statistica, in aggiunta ai dati sui casi di malattie infettive e sui decessi rilevati fin dai primi decenni della nostra unità nazionale.

A tal proposito vien fatto di osservare, da un punto di vista generale sull'organizzazione del lavoro statistico, come sia necessario: *a)* che tutti gli Enti assistenziali, in particolare gli Enti di assicurazione malattia e gli Enti locali, raccolgano i dati statistici della propria attività al fine di illustrarne esaurientemente gli aspetti sanitari e non soltanto quelli economico-assicurativi; *b)* che la raccolta e l'elaborazione di questi dati venga fatta d'intesa con l'Istituto Centrale di Statistica, per una impostazione coordinata ed un'economia del lavoro (così, ad esempio, la statistica dell'assistenza ospedaliera dei vari Enti potrebbe essere ricavata dalla statistica dei dimessi dai luoghi di cura, fatta dall'Istituto Centrale di Statistica, utilizzando le indicazioni poste nella casella n. 10 della scheda nosologica individuale sul carico della degenza); *c)* che

venga adoperata da tutti gli Enti la nomenclatura dettagliata delle malattie e delle cause di morte, poiché le nomenclature ridotte (come quella usata dall'INAM, ad esempio) sono scarsamente utili dal punto di vista medico.

Tornando nel campo specifico della statistica delle malattie del fegato e delle vie biliari (casi e decessi), prenderò in esame la parte della nomenclatura dettagliata destinata alla registrazione di dette malattie, allo scopo di definirne, il meglio possibile, le singole categorie e quindi il significato sanitario delle cifre in esse riportate.

Come di norma per tutte le malattie dei vari organi e sistemi, le malattie del fegato e delle vie biliari vengono in parte classificate in base al criterio della sede e della natura della lesione ed in parte in base al criterio etiologico, verificandosi un graduale spostamento delle malattie da quello a questo gruppo, a misura che il progredire delle conoscenze consente di servirsi sempre più largamente del criterio etiologico.

Nel gruppo delle malattie dell'apparato digerente un apposito sottogruppo di categorie è destinato alle malattie del fegato e delle vie biliari con 7 categorie: da 580 a 586 nella 7<sup>a</sup> revisione (1955, attualmente in uso), da 570 a 576 nella 8<sup>a</sup> revisione (1967, di prossimo impiego).

#### NOMENCLATURA DETTAGLIATA DELLE MALATTIE DEL FEGATO

##### 7<sup>a</sup> Revisione, 1955

580 - Atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato.

(Necrosi del fegato; epatite acuta e sub-acuta non infettiva; ittero grave non dei neonati; epatite ed itterizia maligna).

581 - Cirrosi del fegato.

581.0 - Senza alcoolismo.

(Cirrosi atrofica, biliare, congenita ipertrofica, interstiziale s.a.i., interstiziale cronica; degenerazione grassa; ipertrofia cronica; infiammazione cronica del fegato; epatite cronica; malattia di Kretz, di Hanot).

581.1 - Con alcoolismo.

(Tutti gli stati sopramenzionati associati ad alcoolismo; malattia di Morgagni-Laënnec).

##### 8<sup>a</sup> Revisione, 1967

570 - Necrosi acuta e sub-acuta del fegato.

(Atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato; epatite acuta e sub-acuta non infettiva; ittero grave non dei neonati; epatite ed itterizia maligna; degenerazione parenchimatosa del fegato acuta e sub-acuta).

571 - Cirrosi del fegato.

571.9 - Altre senza menzione di alcool o alcoolismo.

(Cirrosi del fegato n.s., biliare, portale; epatite cronica; degenerazione grassa del fegato; malattia di Banti; anemia splenica, splenomegalica; cirrosi dovuta a congestione passiva; cirrosi epatolienale; cirrosi splenomegalica; fibrosi epatolicnale).

571.0 - Alcoolica.

(Cirrosi alcoolica; epatite alcoolica; cirrosi di Laënnec; ogni affezione indicata in 571.9 con menzione di alcool o alcoolismo).

582 - Epatite purulenta ed ascesso del fegato.

(Piemia; tromboflebite portale; piloflebite).

583 - Altre malattie del fegato.

(Atrofia gialla cronica; congestione cronica; epatite s.a.i., fibrosa acuta, ipertrofica acuta; epatoptosi; epatosi tossica; infiammazione del fegato s.a.i.; periepatite acuta; occlusione epatica).

584 - Litiasi biliare.

(Litiasi della vescichetta e delle vie biliari; colica biliare ed epatica).

585 - Colecistite senza menzione di calcoli.

(Ascesso della vescichetta biliare; angiolecistite; angiocolite; colangite; coledocite; colecistite infettiva e sub-acuta; empiema ed infiammazione della cistifellea).

586 - Altre malattie della vescichetta e delle vie biliari.

(Fistola colo-colica; mucocele della vescichetta; spasmo dello sfintere di Oddi; cistifellea a fragola).

572 - Epatite suppurata ed ascesso del fegato.

(Ascesso del fegato non amebico; epatite suppurativa diffusa; flebite della vena porta; piemia portale; tromboflebite portale; piloflebite).

573 - Altre malattie del fegato.

(Atrofia gialla cronica del fegato; congestione cronica passiva del fegato; degenerazione del fegato n.s.; coma epatico; epatite n.s.; epatite fibrosa acuta; epatite ipertrofica acuta; epatoptosi; epatosi tossica; infiammazione del fegato n.s.; periepatite acuta).

574 - Colelitiasi.

(Calcolo biliare: di dotto epatico, di dotto comune, della cistifellea, del fegato; colecistite con colelitiasi; colica biliare, epatica, della cistifellea; calcoli epatica; litiasi epatica).

575 - Colecistite e colangite senza menzione di calcoli.

(Ascesso della cistifellea; angiolecistite; angiocolite; colangite infettiva in ogni stadio; colangite suppurativa; coledocite suppurativa; empiema della colecisti; gangrena della colecisti o delle vie biliari; infiammazione della colecisti senza menzione di calcoli).

576 - Altre malattie della cistifellea e delle vie biliari.

(Aderenza, contrazione, cisti, fistola, ipertrofia, ostruzione n.s.; occlusione, perforazione, rottura, restringimento, ulcera, colesterosi di ogni via biliare o della cistifellea; fistola colo-colica; mucocele della cistifellea; spasmo dello sfintere di Oddi; cistifellea a fragola).

La categoria 570 della nuova nomenclatura è intitolata « necrosi acuta e sub-acuta del fegato », mentre la corrispondente categoria 580 della precedente nomenclatura era intitolata « atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato ». Ambedue le denominazioni presentano vantaggi e svantaggi. La nuova è tutt'altro che di recente introduzione nel linguaggio scientifico. Essa risale ad oltre un quarantennio fa, quando Herxheimer (1923) propose la modifica quasi universalmente accolta dagli Autori di lingua inglese (gli Autori francesi scrivono, a preferenza, *citolisi*). In realtà essa caratterizza essenzialmente il processo isto-patologico



della malattia, mentre il termine *atrofia* si adatta anche al concetto clinico, indicando cioè sia la riduzione anatomica che la riduzione o addirittura la soppressione delle funzioni dell'organo. Vero è che inesatta risulta in alcuni casi la qualificazione di *gialla* del processo atrofico, in quanto che, come è noto, il colore giallo del fegato è proprio soltanto delle prime fasi della malattia, quando prevalgono i fenomeni di degenerazione grassa delle cellule epatiche, mentre vi è viraggio al rosso successivamente, quando si instaurano e diventano preminenti i fenomeni di necrosi, ed è vero altresì che nella forma sub-acuta si evidenziano quadri di iperplasia, nodosa o adenomatosa, per attivi processi di rigenerazione. Si tratta però di imprecisioni ormai sanate dall'uso corrente che si fa della denominazione in parola ed è quindi da ritenere che l'indicazione diagnostica di atrofia troverà ancora per lungo tempo la preferenza dei medici curanti e necroscopi nel nostro Paese, occorrendo che essi si familiarizzino con la nuova denominazione. Opportunamente, quindi, l'elencazione delle malattie con denominazione equivalente, che segue al titolo della categoria 580, comprende « atrofia giallo-acuta e sub-acuta ».

L'elencazione predetta comprende anche: « ittero grave », « ittero maligno », « itterizia maligna », « epatite maligna », « epatite acuta e sub-acuta non specificata come infettiva ». Ora, con l'inclusione di malattie diagnosticabili sotto tali denominazioni nosologiche si è portati indubbiamente all'ampliamento del contenuto della categoria in esame nei sensi più diversi. Infatti, il termine « ittero grave » e simili (Chabot ed altri) è una denominazione puramente clinica, che da più di un secolo copre dei fatti assai disparati.

Secondo una concezione ristretta, si dovrebbe comprendere sotto questa denominazione solo la grande insufficienza epatica per atrofia giallo-acuta ed alcune lesioni tossiche massive della cellula epatica. Ma l'ittero è lungi dall'essere l'elemento dominante di questo quadro morboso, in quanto che esso può anche mancare. All'opposto, una concezione molto larga dell'ittero grave raggruppa fatti clinici che non hanno in comune che un ittero mortale, ma non sempre, nella propria evoluzione. In questo quadro l'emolisi e la nefrite si trovano abitualmente mescolate all'epatite in proporzioni variabili. Un gran numero di epato-nefriti comporta soltanto delle lesioni epatiche discrete, senza loro parte all'esito mortale.

Appare, inoltre, ingiustificata l'inclusione in questa categoria dei casi di « epatite acuta e sub-acuta, non specificata come infettiva ». Si tratta, infatti, in molti di questi casi, di epatiti tossiche, che quindi vanno registrate tra gli avvelenamenti da sostanze specificate o non. D'altra parte è ben noto che non tutte le epatiti, di qualsiasi natura siano, evolvono fino all'atrofia.

Analoghe considerazioni possono essere fatte a proposito delle « degenerazioni parenchimatose del fegato », delle quali è anche prevista l'inclusione nella categoria in parola.

Il dubbio che nella categoria 580 vengano raccolte manifestazioni patologiche di natura eterogenea è alimentato, oltre che dalle considerazioni innanzi esposte, anche dalla valutazione dell'entità delle cifre in essa registrate.

L'atrofia giallo-acuta è una malattia rara, dice Lichtmann: egli ne ha osservato solo 8 casi su circa 2.000 casi di malattie del fegato e delle vie biliari in un periodo di dieci anni in New York. Ora, anche considerando che la statistica di Lichtmann è stata fatta su popolazione per la massima parte in ottime condizioni di vita, i dati relativi al nostro Paese negli anni 1958 e 1960, per i quali sono stati pubblicati i dati dei dimessi dagli Istituti di cura per malattie dell'apparato digerente, appaiono di entità assai elevata:

Anni	M o r t i			Dimessi dagli Istituti di cura		
	Malattie epatobiliari	Atrofia giallo-acuta		Malattie epatobiliari	Atrofia giallo-acuta	
		Dati assoluti	%		Dati assoluti	%
1958	10.547	518	4,9	77.341	1.756	2,3
1960	12.337	506	4,1	98.520	2.961	3,0

Per di più questi dati non comprendono la mortalità e la morbosità per atrofia da epatiti infettive e per atrofia insorta in gravidanza, puerperio, aborto, essendone fatta registrazione sotto categorie separate.

Ma la questione più importante, che sorge nel trattare questo argomento, consiste nell'esame della opportunità o meno di conservare questa categoria nella nomenclatura nosologica statistica.

L'atrofia giallo-acuta del fegato è stata per lungo tempo una malattia terrificante non solo perché grave ma anche perché misteriosa, ad etio-patogenesi oscura e quindi profilatticamente e terapeutamente inattaccabile. L'unica ipotesi sostenibile appariva quella dell'origine alimentare, da malnutrizione, specie proteica, submetioniosi, sbilancio colina-cistina; ma un quadro acuto, simile all'umano, era documentabile solo negli animali (topi). Gli stretti rapporti, dapprima supposti e poi chiaramente riconosciuti, con l'epatite virale ci fanno vedere sotto nuova luce la malattia, anche dal punto di vista statistico.

Classificate le epatiti tossiche nelle apposite voci degli avvelenamenti, specificati o non, le epatiti virali, sia che diano sia che non

diano atrofia giallo-acuta, nel gruppo delle malattie infettive con le atrofie, meno frequenti, da etiologia batterica (tifoide, paratifoide, pneumococco, colibacillo), le degenerazioni e gli itteri ad etiologia dubbia tra le malattie varie del fegato, si può ritenere che non rimanga o quasi casistica da registrare alla categoria 580 in esame e cioè, in altri termini, si può ritenere che non esista una atrofia giallo-acuta del fegato come manifestazione protopatica, essenziale. Di fatto, va scomparendo dai trattati di epatologia, il capitolo, una volta assai ampio, destinato all'atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato (Sherlock: *Diseases of the liver and biliary system*; Enciclopedia médicale française, ecc.), essendo l'argomento divenuto materia di un paragrafo del capitolo dell'epatite virale. Analogamente dovrebbe procedersi per la nomenclatura statistica, costituendo, per l'atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato, una sottocategoria della categoria destinata all'epatite virale.

Bisogna inoltre considerare che altre categorie e sottocategorie possono essere utilizzate nella nomenclatura (8ª revisione) per la registrazione di casi di atrofia (necrosi) acuta e sub-acuta del fegato, insorti in relazione con la gravidanza, il puerperio, l'aborto. Si tratta della sottocategoria 639.0, nel settore XI, e della sottocategoria 762.5, nel settore XV, mentre i casi considerati in relazione ad aborto possono essere registrati alle categorie 640, 641, 643-645 del settore XI.

#### *XI Complicazioni della gravidanza e del puerperio*

639 - Altre tossicosi della gravidanza e del puerperio.

639.0 - Necrosi acuta e sub-acuta del fegato; atrofia giallo-acuta del fegato; epatite diversa dall'infettiva; epatite acuta, sub-acuta, maligna; ittero grave; necrosi del fegato.

#### *XV Alcune cause di morbosità e mortalità perinatale*

762.5 - Necrosi acuta e sub-acuta del fegato insorgente in gravidanza; ogni condizione indicata a 639.0 insorgente in gravidanza.

640 - Aborto provocato per indicazioni mediche; aborto chirurgico; aborto terapeutico.

641 - Aborto provocato per altre indicazioni legali.

643 - Aborto spontaneo.

644 - Aborto non specificato (se spontaneo o provocato).

645 - Altri aborti (1. intervento con strumenti; 2. forcipe medio ed alto).

Appare oggi alla maggioranza degli Autori una convinzione ormai superata che le forme gravi di itterizia, a volte mortali, insorgenti in gravidanza siano dovute a tossicosi. Le disfunzioni epatiche verificatisi in gravidanza, anche in concomitanza con vere tossicosi (iperemesi, eclampsia) sono in genere di modica entità (può aversi anche una leggera itterizia), mentre le forme di itterizia grave sono considerate dovute ad epatite virale o a calcolosi. D'altra parte è assodato che la gravi-

danza costituisce una condizione favorente l'insorgenza dell'epatite virale ed aggravante il decorso di essa. Il quadro anatomo-patologico e clinico della necrosi (atrofia) epatica in gravidanza conferma questo concetto.

Condizioni analoghe si verificano nel puerperio, per quanto riguarda la predisposizione e l'aggravamento dell'infezione: d'altra parte nel puerperio può trattarsi di una epatite virale contratta in gravidanza e manifestatasi tardivamente.

I rapporti tra epatite virale ed aborto sono da ritenersi vari: l'epatite virale può provocare l'aborto; l'aborto può essere effettuato a scopo terapeutico durante l'epatite virale (per quanto l'utilità di questo intervento sia molto discussa); l'intervento medico-chirurgico in occasione dell'aborto può provocare l'epatite virale per infezione trasmessa. In conseguenza i casi di necrosi epatica in relazione ad aborto vanno variamente classificati.

Si presenta quindi anche per le sottocategorie 639.0 e 762.5 l'opportunità della loro soppressione, facendo classificare i casi di atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato col criterio etiologico (infettivo, tossicologico) ed i casi di transitoria, lieve disfunzione epatica in gravidanza sotto le complicazioni varie della gravidanza.

Le categorie n. 581 della 7<sup>a</sup> revisione e la corrispondente n. 571 della 8<sup>a</sup> revisione sono del massimo interesse, sia per l'entità numerica dei casi che vi sono registrati sia per l'importanza finalistica che assume il processo cirrotico nell'evoluzione delle malattie epatiche.

In dipendenza della limitata maniera con cui il fegato può reagire alle più gravi noxae, si verifica che i principali meccanismi di risposta ai vari attacchi sono comuni, cioè collasso epatico lobulare, diffusa formazione di setti fibrosi, rigenerazione nodulare delle cellule epatiche. La cirrosi, o meglio *scirrosi*, secondo molti Autori (Spellberg), costituisce quindi il traguardo più frequente delle affezioni croniche del parenchima epatico.

Ho visto, in verità con meraviglia, che ha resistito allo spirito innovatore, che ha animato l'ottava revisione della nomenclatura, la tradizionale, convenzionale distinzione tra cirrosi con alcoolismo e cirrosi senza alcoolismo, distinzione che, in vigore da decenni, purtroppo non si basa su solidi elementi di rilevazione, essendo l'attribuzione ad un cirrotico della qualifica di alcoolista il risultato di un apprezzamento del tutto soggettivo del medico curante o necroscopo, e pertanto non ha portato, anche per altre ragioni, il minimo contributo a chiarimento della vexata questio della etio-patogenesi della cirrosi in alcune sue forme.

L'importanza, in questo campo, dell'alcoolismo cronico (in particolare del consumo di bevande ad elevato tasso alcoolico o a base di alcool etilico impuro) è andata notevolmente scemando in questi ultimi decenni. Le proprietà cirrogene dell'alcool non si ritengono ancora accertate né in campo epidemiologico né in campo sperimentale. E' più accreditato il concetto dell'azione nociva di una dieta con scarsa quantità di proteine e quindi di aminoacidi essenziali, di fattori lipotropi, di vitamina B, eventualmente associata con un alto apporto di calorie da grassi e da alcool. L'importanza di questi due fattori è varia nei diversi Paesi, essendo la povertà di proteine meno diffusa nei Paesi civilizzati, più diffusa nei Paesi sottosviluppati (Africa, Estremo Oriente, ecc.). Si parla quindi, con sempre maggiore frequenza, di cirrosi trofopatica, nutrizionale (in Paesi di lingua francese ed inglese), di cirrosi alimentare o dietetica (Italia). Esempio tipico è quella forma di cirrosi tropicale e subtropicale, a preferenza dei giovani, che si riscontra nel Kwashiorkor, esattamente classificata tra le malattie da malnutrizione proteica alla categoria n. 267 della 8ª revisione.

D'altra parte, anche ammettendo che convenga mantenere ancora questa distinzione, è la ripartizione delle forme di cirrosi nelle due sottocategorie che si presta a critica. Infatti la cirrosi di Morgagni-Laënnec è considerata come classificabile senz'altro tra le cirrosi con alcoolismo. Ciò non è esatto: la diagnosi di cirrosi di Morgagni-Laënnec può essere posta, in base ai criteri clinici ed anatomo-patologici, sia in presenza che in assenza di precedenti di alcoolismo e non è affatto indissolubilmente condizionata da questi precedenti. La ripartizione dei casi delle diverse forme di cirrosi nelle due sottocategorie, nel modo in cui è prevista, non ci consente neppure di calcolare esattamente il rapporto tra i casi attribuiti ad alcoolismo e quelli non attribuiti ad alcoolismo. Il calcolo di questo rapporto dovrebbe essere fatto nell'ambito della sola forma di Morgagni-Laënnec, poiché per le altre forme di cirrosi una causale alcoolica non è stata mai a fondo sostenuta. Invece nelle due sottocategorie in esame noi troviamo da una parte i casi di cirrosi tipo Morgagni-Laënnec, considerati tutti come dovuti ad alcoolismo, e dall'altra i casi delle altre forme di cirrosi per le quali tutte si sospetta una ben diversa etiologia.

L'elencazione di queste altre forme di cirrosi è peraltro incompleta e si renderebbe quindi necessario farne una ripartizione in più sottocategorie secondo un criterio etiopatogenetico o anatomo-patologico. In mancanza, l'accomunare tutte le forme di cirrosi in una sottocategoria, con l'esclusione della sola forma di Morgagni-Laënnec, che è tutta nell'altra sottocategoria, non ci consente di avere un'idea dell'incidenza di ciascuna forma.

A rendere meno chiara la situazione contribuisce l'inclusione nella

sottocategoria « senza alcoolismo » della « degenerazione grassa del fegato », che ovviamente non è una cirrosi ma al più può essere considerata uno stato precirrotico, e della malattia di Banti. Questa malattia, nella 7<sup>a</sup> revisione, figurava tra le malattie della milza ed a me sembra che, malgrado i progressi compiuti in questi ultimi 12 anni nello studio di essa, si è ben lungi dal raggiungere l'unanimità dei consensi circa il riconoscimento della sua natura di lesione epatica primitiva. Per di più la malattia di Banti viene inclusa anche nei suoi stadi di anemia splenica, o anemia splenomegalica, in cui non esiste ancora l'alterazione cirrotica (Osler). In realtà la malattia di Banti, per il suo interesse scientifico e storico, meritava una apposita sottocategoria.

Altre riserve, circa l'effettivo valore dei dati relativi alla importanza del fattore alcoolismo, sono imposte dalla considerazione della scarsa concordanza tra l'aumento dell'incidenza della cirrosi definita alcoolica e l'aumento del consumo di bevande alcoliche nel nostro Paese. Nel triennio 1952-1954 la mortalità per cirrosi alcoolica è stata di 13,1 per 1 milione di abitanti e nel triennio 1962-1964 di 15,7 per 1 milione di abitanti (aumento 20%), di fronte ad un aumento della disponibilità media annua per abitante del 19,4% per il vino, del 135,3% per la birra, dell'81,8% per l'alcool anidro, mentre a questi aumenti ha corrisposto un più proporzionato aumento del numero dei ricoverati negli Istituti di cura per psicosi alcoolica ed alcoolismo (1955: 9.196; 1964: 15.621; aumento 70%).

Per contro, ormai da tempo va dandosi sempre maggiore importanza nell'etio-patogenesi della cirrosi tipo Morgagni-Laënnec all'epatite virale, anche in confronto con gli altri fattori causali conosciuti (tossici, parassiti, insufficienza circolatoria). Sherlock nella sua casistica londinese trova, su 100 affetti da cirrosi di Morgagni-Laënnec, 33 con precedenti di itterizia infettiva, 18 con precedenti di alcoolismo e 49 senza precedenti chiaramente identificabili. Per quanto riguarda l'Italia, Autori della scuola di Turchetti (Palermo) danno il 39% di precedenti itterici; altri Autori danno cifre più basse (Boni 28%, Coppo 15,5%, Gallo 12,2%, Del Greco 11,5%, Lusiani 9,4%, Picchio 7,4%). La mancanza di precedenti itterici, d'altra parte, non esclude ovviamente una pregressa epatite, essendo ben nota l'esistenza di casi anitterici.

Ma la cirrosi post-epatitica non è mai menzionata nella nomenclatura, né nella 7<sup>a</sup> né nella 8<sup>a</sup> revisione. Varrebbe invece la pena di classificarla a parte, in una sottocategoria, per quanto si debba prevedere che non tutti i medici curanti e necroscopi cureranno di dichiarare i precedenti epatitici e quindi la rilevazione riuscirà solo parziale.

La categoria 572 della 8<sup>a</sup> revisione (come la corrispondente 582 della 7<sup>a</sup> revisione) è di modesta capienza, sia per la natura dell'affezione registrata che non è frequente, sia perché vi trovano posto solo le

affezioni del genere di origine portale, con esclusione delle forme di origine colangitica, che dovrebbero figurare alla categoria 575 dell'8ª revisione (585 della 7ª revisione), dove peraltro non risultano espressamente elencate, e con esclusione delle forme secondarie a setticemie, cisti idatidee, neoplasie dell'organo, ecc.

La categoria 573 (8ª revisione), corrispondente alla 583 della 7ª revisione, è una categoria *omnibus* che raccoglie un numero assai elevato di casi. Riferendomi al 1958 ed al 1960, anni in cui sono state pubblicate le statistiche dei dimessi dagli Istituti di cura (settore malattie dell'apparato digerente), rilevo che in questa categoria è stato registrato, rispettivamente per l'anno 1958 e 1960, il 12 e l'11% del totale dei decessi ed il 47 ed il 42% del totale dei dimessi per malattie del fegato (escluse le vie biliari). Quando si giunge a percentuali così elevate è evidente il pericolo che materiale interessante venga confuso in questi calderoni e quindi se ne deduce la necessità di un ulteriore approfondimento della indagine statistica.

Da notizie cortesemente fornitemi dai medici classificatori dell'Istituto Centrale di Statistica e dai medici di controllo di un Istituto mutualistico, mi risulta che, oltre ai casi indicati con le denominazioni nosologiche elencate nella nomenclatura ufficiale, vengono adoperate dai medici curanti e necroscopi le seguenti denominazioni: « insufficienza epatica », « insufficienza epato-biliare », « disepatismo », « epatargia », « meiopragia epatica », « epatopatia ». Tralasciando di considerare il termine « epatopatia », tanto generico, suscita stupore il fatto che i compilatori della nomenclatura non abbiano tenuto in alcuna considerazione il termine « insufficienza epatica » ed i suoi sinonimi.

Lichtmann, come numerosi altri Autori, distingue tre gradi di insufficienza epatica — minore, intermedia, grave — elencando le funzioni che risultano compromesse in ciascuno dei gradi.

E' l'« insufficienza epatica minore », o « piccola insufficienza epatica », che più frequentemente delle altre viene chiamata in causa. E' a volte una diagnosi di comodo, affermò il clinico di Madrid Jimenez-Diaz al Congresso sull'argomento tenutosi a Ginevra nel 1959, ma con il dire che si abusa della diagnosi di piccola insufficienza epatica non volle negare l'esistenza di questa manifestazione patologica. Ma la piccola insufficienza epatica il più delle volte viene curata a domicilio o ambulatoriamente, mentre le malattie registrate alla categoria in esame danno luogo a lunghi ricoveri (oltre la metà dei dimessi ha avuto una degenza di 15 giorni e più) ed a circa 500 decessi all'anno. Per vedere più chiaro in questa voce sembra quindi necessario un particolareggiato studio statistico, da affidarsi eventualmente a studiosi singoli (laureandi, perfezionandi, aspiranti alla libera docenza presso Istituti universitari di statistica), specie per svelare malattie rare, per le quali



non si può pretendere che tutte vengano registrate sotto apposite categorie.

L'esame delle tre categorie 574, 575, 576 (8<sup>a</sup> revisione) e 584, 585 e 586, (7<sup>a</sup> revisione), sotto cui vengono registrate le malattie delle vie biliari extra-epatiche, non mette in evidenza elementi che possano indurre a richieste di modifiche o miglioramenti. Mi limiterò quindi a poche osservazioni.

La categoria 584 comprende il maggior numero di dimessi dagli Istituti di cura (rispettivamente il 57% ed il 43,5%, per il 1958 ed il 1960, di tutti i dimessi per malattie epatobiliari; l'8,4% e l'8,3% di tutti i decessi per le stesse malattie). Si tratta di un'affezione sufficientemente definita etio-patogeneticamente, anatomo-patologicamente e clinicamente e quindi di facile e sicura classificazione.

La categoria 585 sembra registrare valori troppo alti, se si considera che la colecistite semplice, senza presenza di calcoli, viene da molti Autori ritenuta non frequente. Ciò dipende dal fatto che la presenza di calcoli non viene sempre diagnosticata: secondo Sherlock i calcoli si ritrovano nel 60% dei pazienti con diagnosi di colecistite cronica catarrale e nel 90% delle colecistiti diagnosticate come colecistiti acute o sub-acute.

Naturalmente le colecistiti secondarie, in infezioni ben individuate (ad esempio tifoidi e paratifoidi), vanno classificate con il criterio etiologico. Con tali riserve vanno interpretati i dati registrati nella categoria in esame.

La categoria 586 (7<sup>a</sup> revisione), a cui corrisponde la categoria 576 dell'8<sup>a</sup> revisione, racchiude dati di entità assai più modesta di quelli raccolti nella corrispondente categoria riguardante le affezioni varie del fegato in senso stretto. I dati registrati, infatti, costituiscono circa il 5% nel 1958 e il 6% nel 1960 del totale dei decessi per affezioni delle vie biliari ed il 6% nel 1958 e il 5,4% nel 1960 dei dimessi per dette affezioni.

Accanto alle denominazioni nosologiche indicate, come di affezioni pertinenti alla voce in esame, risulta adoperata dai medici curanti e necroscopi per alcune affezioni la denominazione « insufficienza biliare », secondo le informazioni fornitemi dai medici classificatori dello Istituto Centrale di Statistica. In verità non ho trovato, nella letteratura o nei trattati, sostenitori di una tale entità nosologica.

Oltre alle categorie precedentemente esaminate, riunite nel 6<sup>o</sup> sottogruppo del IX gruppo della nomenclatura dettagliata, altre categorie sotto le quali vengono registrate malattie epatiche si trovano nel gruppo delle malattie infettive, nel gruppo dei tumori, nel gruppo delle malattie della gravidanza, del parto e del puerperio, nel gruppo delle malfor-



mazioni congenite, nel gruppo delle malattie circolatorie, nel gruppo delle malattie metaboliche, nel gruppo degli inconvenienti e delle complicazioni in trattamenti medico-chirurgici.

Tra le malattie del fegato da cause infettive la tubercolosi del fegato, sia nella 7<sup>a</sup> che nell'8<sup>a</sup> revisione della nomenclatura, non è classificata in apposita categoria o sottocategoria, ma nelle categorie generiche 0.18 (7<sup>a</sup> revisione) e 0.17 (8<sup>a</sup> revisione): « tubercolosi degli altri organi ». D'altronde la localizzazione epatica non è mai primitiva o isolata, ma secondaria ed associata a tubercolosi del polmone, dell'intestino, miliare.

La sifilide del fegato è menzionata solo nell'8<sup>a</sup> revisione, ma è classificata insieme con le « altre forme di sifilide tardiva » (0.95). Quindi, sia per la tubercolosi che per la sifilide, non si ha notizia statistica della incidenza parziale della localizzazione epatica nell'insieme delle forme tubercolari e luetiche. Migliorata con l'8<sup>a</sup> revisione è la situazione per le varie localizzazioni dell'idatidosi (categoria 122: del fegato 122.0, del polmone 122.1, altre sedi 122.8). L'ascesso del fegato di origine amebica è registrato isolatamente in una categoria (0.46 della 7<sup>a</sup> revisione e 0.60 dell'8<sup>a</sup> revisione). Egualmente la febbre gialla, ma questa malattia non interessa il nostro Paese.

Nella categoria « altre infestazioni da trematodi » sono registrate cumulativamente anche le distomatosi, la cui importanza nella patologia epatica è ben nota.

A proposito della « spirochetosi ittero-emorragica » (categoria 172 dell'attuale nomenclatura), è da osservare che, poiché la forma morbosa è dovuta a più specie di leptospire e non soltanto alla leptospira icterohemorrhagiae, molto opportunamente nell'8<sup>a</sup> revisione si è provveduto ad intitolare la categoria 100 genericamente « leptospirosi », distinguendo le sottogatorie 100.0 (l. ittero-emorragica), 100.8 (altre leptospirosi), 100.9 (leptospirosi non specificate).

Evidentemente la categoria che ha assunto, in questo ultimo ventennio, la maggiore importanza tra quelle del gruppo delle malattie infettive è la 0.92 della 7<sup>a</sup> revisione (0.70 dell'8<sup>a</sup> revisione), destinata all'« epatite virale » (la denominazione « epatite virale » è preferibile a quella attuale di « epatite infettiva », che potrebbe portare ad includervi le epatiti di origine batterica). In questa categoria vanno registrati, come appare dalla elencazione che segue al titolo, solo i casi di epatite contratta spontaneamente in natura (casi da contagio interumano, casi da consumo di alimenti o bevande inquinati) e non i casi di epatite provocata da interventi medico-chirurgici, destinati ad essere registrati tra le complicazioni e gli inconvenienti di tali interventi e pertanto alle apposite categorie del gruppo E (secondo la causa esterna) e del gruppo N (secondo la natura dell'agente nocivo).

Queste categorie sono più dettagliate nella 8<sup>a</sup> revisione, come segue (a):

- E 930, E 931 - Complicazioni ed inconvenienti nei trattamenti terapeutici.
- E 932 - Complicazioni ed inconvenienti nei trattamenti diagnostici.
- E 933, E 934 - Complicazioni ed inconvenienti nella profilassi vaccinica.
- E 935 - Complicazioni ed inconvenienti in altri procedimenti profilattici.
- E 936 - Complicazioni ed inconvenienti di altri procedimenti non terapeutici.
- E 947, E 949 - Effetti tardivi delle complicazioni ed inconvenienti dei procedimenti medico-chirurgici.

N 999 - Altre complicazioni delle cure mediche.

- N 999.2 - Epatite da siero (epatite, itterizia, atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato: entro 8 mesi dalla somministrazione di sangue, plasma, siero o altre sostanze biologiche e ritenuta il risultato di tale somministrazione; itterizia da siero omologo; epatite post-trasfusionale).

Sarebbe opportuno intitolare la categoria 999.2 «epatite da somministrazione di sangue umano e derivati». In tal modo sarebbero compresi i casi di epatite da somministrazione di sangue e derivati, sia per trasfusione che per scopi profilattici e terapeutici.

Si vede che nelle su riportate categorie viene registrata isolatamente solo l'epatite da trasfusioni e si tratta senza dubbio di un dato statistico molto importante. L'ittero da siringa, così denominato in senso stretto, viene invece registrato in blocco con gli altri inconvenienti e complicazioni dei trattamenti medico-chirurgici, terapeutici, diagnostici, profilattici, estetici, ecc. Non essendovi quindi la possibilità di una registrazione almeno in sottocategoria apposita viene disperso un dato egualmente importante.

Per quanto riguarda i casi di atrofia giallo-acuta e sub-acuta, da trasfusione, la loro registrazione va fatta evidentemente alla categoria 0.92 (0.70), eventualmente in apposita sottocategoria, procedendo analogamente per i casi da epatite virale insorti in svariate circostanze. Verrebbe in tal modo a confermarsi anche nel campo statistico l'unità etiologica e nosologica delle manifestazioni dell'epatite virale, costruita attraverso estesi studi epidemiologici, anatomo-patologici e clinici, negli ultimi decenni.

---

(a) Nell'8<sup>a</sup> revisione della nomenclatura è stata opportunamente soppressa la categoria E 943 «ittero ed epatite sopravvenuti dopo immunizzazione», in quanto che essa ha perduto ogni importanza negli ultimi tempi, essendo stato bandito l'uso dei vaccini contenenti siero umano adoperato come substrato culturale (il vaccino contro la febbre gialla causò in passato episodi assai estesi, specie tra i militari) ed essendo stato limitato e disciplinato l'uso di sieri umani a scopo profilattico. Infatti, negli ultimi sei anni è stato segnalato un solo caso sotto questa categoria e si può anche supporre che, tra il gran numero dei trattati con preparati immunizzanti, sia capitato un soggetto in periodo di incubazione.

L'esame della classificazione delle neoplasie epatiche fa rilevare che, mentre nella 7<sup>a</sup> revisione erano state previste solo due categorie per lo scopo (155: tumore maligno primitivo delle vie biliari e del fegato; 156: tumore maligno del fegato secondario o non specificato), nell'8<sup>a</sup> revisione è stata introdotta una classificazione assai più dettagliata, distinguendo i tumori maligni primitivi del fegato e dei dotti biliari intraepatici da quelli della vescichetta e delle vie biliari e suddividendo le due categorie complessivamente in 6 sottocategorie, a mezzo delle quali si possono soddisfacentemente ripartire i tumori a seconda della loro sede nelle varie strutture dell'organo. Ovviamente solo uno studio accurato delle singole schede potrebbe dare notizie sulla classificazione anatomo-patologica dei tumori registrati.

Nel gruppo delle malattie circolatorie si trova introdotta, con l'8<sup>a</sup> revisione, la categoria 452 col titolo « trombosi della vena porta ». In realtà sarebbe preferibile il titolo di « ostruzione o restringimento della vena porta », in quanto che diminuzione o cessazione del circolo portale possono essere causate, oltre che dalla trombosi (sindrome di Budd-Chiari), da embolismo, da calcificazione, da tumori della parete venosa, da parassiti, ecc.

Restano ancora da classificare, tra le malattie dei vasi sanguigni del fegato, l'infarto epatico (da periarterite nodosa, da embolismo, nell'endocardite, ecc.), l'aneurisma dell'arteria epatica.

Tra le malattie del metabolismo, in cui le alterazioni epatiche hanno importanza di primo piano, troviamo i disturbi di immagazzinamento del glicogeno (malattia di von Gierke, epatomegalia glicogenica) e l'ematokromatosi opportunamente classificate, nell'8<sup>a</sup> revisione, rispettivamente alle sottocategorie 271.2 e 273.2. La degenerazione amiloide del fegato è invece classificata in blocco con le amiloidosi in altre sedi (276 dell'8<sup>a</sup> revisione).

Circa le malattie in cui le disfunzioni epatiche sono strettamente collegate con le disfunzioni di altri organi, fisiologicamente collaboranti con il fegato, ricorderò le strette relazioni tra patologia epatica e turbe digestive gastriche (dispepsia epatica). Per la rilevazione statistica di queste ed altre sindromi complesse occorre scegliere opportune categorie e codificarle con sistema analogo a quello adottato per l'elaborazione della statistica delle concause dall'Istituto Centrale di Statistica.

Ora, questa indagine, come altre alle quali si è innanzi accennato, potrebbe essere opera di singoli studiosi, sotto l'egida dell'Istituto Centrale di Statistica e con la guida degli Istituti universitari di statistica.

Dall'esame degli attuali procedimenti di rilevazione delle affezioni epatobiliari mi sembra che emergano le seguenti principali necessità:

a) dare codificazione e registrazione unitaria in apposita categoria, con sottocategorie, all'epatite virale, dalle manifestazioni acute alle complicanze, alle sequele, agli esiti;

b) determinare in maniera più realistica e moderna i limiti ed il contenuto della categoria « atrofia (necrosi) acuta o sub-acuta del fegato »;

c) classificare dettagliatamente le cirrosi in base a razionali criteri etio-patogenetici o anatomo-patologici;

d) classificare le epatiti tossiche, tenendo presenti le sempre più estese conoscenze dei veleni e dei medicinali epato-tossici;

e) promuovere lo studio approfondito, da parte di singoli studiosi, dei dati registrati alle categorie « malattie varie », « neoplasmi » ed altre categorie che potrebbero essere scelte da un'apposita commissione;

f) assicurare il coordinamento tra il lavoro dell'Istituto Centrale di Statistica e quello dei maggiori Istituti di assistenza malattia;

g) esaminare la possibilità di raccolta delle statistiche delle attività assistenziali ambulatoriali.

#### RIASSUNTO

Il Relatore illustra le modifiche da apportare, a suo parere, all'attuale distinzione in categorie e sottocategorie delle malattie epatobiliari, prevista dalla Nomenclatura dettagliata delle malattie e delle cause di morte in vigore.

Scopo principale delle modifiche proposte è il rendere possibile l'evidenziamento, sotto il profilo statistico, del nesso etiologico tra l'epatite virale e le sue varie complicazioni e sequele (che attualmente vengono registrate in categorie separate).

Il Relatore, inoltre, rileva la necessità di un ulteriore approfondimento dell'analisi statistica dei dati registrati in alcune delle categorie riservate alle malattie epatobiliari e, pertanto, auspica una sempre più stretta collaborazione tra Istituto Centrale di Statistica, Istituti universitari ed Enti sanitari in modo che, anche evitando le duplicazioni di lavoro, si renda possibile utilizzare più proficuamente i mezzi disponibili, in particolare ai fini di detto approfondimento.

#### RESUME

L'Auteur illustre les modifications à apporter, à son avis, à la distinction en catégories et sous-catégories des maladies hépatobiliaires établie dans la Nomenclature détaillée des maladies et de causes de décès en vigueur à présent.

Le but principal des modifications qu'on propose est la possibilité de mettre en évidence, du point de vue statistique, le lien étiologique entre l'hépatite à virus et ses diverses complications et conséquences (qui à présent son considérées dans des catégories séparées).

L'Auteur souligne, en outre, la nécessité d'approfondir davantage l'analyse statistique des données rassemblées pour quelques catégories réservées aux maladies hépatobiliaires et il souhaite, pourtant, une collaboration toujours meilleure entre l'Institut Central de Statistique, les Instituts universitaires et les Organismes sanitaires de manière à éviter, entre outre, les doubles emplois et à utiliser avec un plus grand profit les moyens disponibles afin, en particulier, de la dite analyse.

## SUMMARY

The Writer describes the changes to be made — in his opinion — in the categories and sub-categories relating to hepatic-bilious diseases of the Detailed Nomenclature of Diseases and of Death Causes in force at present.

The principal aim of the said changes is to make possible the evidentiatio — from the statistical view point — of the etiological connection between viral hepatitis and its various complications and consequences (presently considered in separate categories).

The Author, moreover, emphasizes the necessity of a further and deeper statistical analysis of the data recorded in some categories covering hepatic-bilious diseases, and therefore he expresses his hopes for a more strict cooperation between the Central Institute of Statistics, the University Institutes, and the Sanitary Bodies, in order to avoid duplications and to utilize in the most profitable way the available means.

## BIBLIOGRAFIA

- BONI P., SANGIUOLO F.: *Progr. Med.*, 6, 158, 1950.  
CATANIA A., PAGLIARO L., RINALDI A., BALSAMO F.: *Il Fegato*, 1960, 127-169.  
CHABOT L.: *Maladies du foie*. Enciclopedia médicale française.  
COPPO L.: citato da Catania e Coll.  
DEL GRECO F., MAFFEI R., MALIZIA E.: *Sett. Med.*, 40, 78, 1952.  
GALLO V.: *Min. Med.*, 1948, 2, 519.  
HERXEIMER: citato da Lichtman.  
JIMENEZ DIAZ A.: *Atti del Convegno sulla piccola insufficienza epatica*, Ginevra, 1959.  
LICHTMAN S.: *Diseases of the liver. Gallbladder and bile ducts*. Lea and Febiger, 1949.  
LUSIANI G.B., SALVI A.: *Omnia Medica*, 33, 129, 1955.  
OSLER: citato da Sherlock.  
PICCHIO E.: *Policlinico, Sez. Med.*, 64, 100, 1957.  
SHERLOCK S.: *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell, 1955.  
SPELLBERG A.: *Malattie del fegato e delle vie biliari*. Pensiero Scientifico, 1955.

Prof. GIOVANNI L'ELTORE - Dott. GENEROSO IANNARONE  
Dott. VINCENZO MIGLIORINI  
della Cattedra di Statistica Sanitaria dell'Università di Roma

## EPIDEMIOLOGIA DELLE AFFEZIONI EPATICHE

1. *Per secoli e fino ad epoca non molto remota le « scienze della vita » avevano trascurato le valutazioni quantitative: ogni buon ricercatore che fosse anche attento poteva intraprendere senza alcuna difficoltà gli studi biologici, perché era sufficiente ch'egli fosse dotato di intuizione per riuscirvi; la conoscenza delle tecniche matematiche era considerata inutile a tali ricerche. Oggi, invece, l'essere vivente è rappresentato pressoché soltanto da cifre (a). L'uso dei metodi quantitativi, sia nell'indagine scientifica che pratica, è divenuto comune; il ricercatore non può più osservare o sperimentare senza conformarsi a schemi elaborati da matematici e, ignorando spesso se si tratti di tecnicismo o di necessità, ricorre sempre più di frequente al nuovo linguaggio imposto dalla statistica.*

*E' questa la conseguenza di una vera rivoluzione di pensiero che ha avuto origine all'inizio del nostro secolo, in Gran Bretagna particolarmente, con i lavori di K. Pearson e R. A. Fisher sui problemi della coltura dei campi e che si è sviluppata rapidamente in seguito, prima di tutto sul piano scientifico negli altri Paesi anglosassoni e quindi in tutto il mondo nord-occidentale, estendendosi dall'agronomia alla biologia ed alla medicina, all'economia, alle scienze sociali ed alla stessa psicologia.*

Stabilita così la necessità, o quanto meno l'opportunità, del ricorso al metodo statistico nella medicina, resta implicitamente definita anche l'esigenza di tale tecnica nell'epidemiologia.

2. *L'epidemiologia infatti, quale disciplina applicata, utilizza come punto di partenza per le sue osservazioni il contenuto di molte altre*

---

(a) La composizione della materia vivente è pressoché uniforme. Finora 41 dei 92 elementi del sistema periodico sono stati ritrovati negli organismi animali e vegetali. Di questi, 12 costituiscono oltre il 99% della materia vivente e precisamente l'ossigeno (65%), il carbonio (18,25%), l'idrogeno (10%), l'azoto (3,12%), il calcio (1,40%), il fosforo (0,80%), il potassio (0,27%), il sodio (0,26%), il cloro (0,25%), lo zolfo (0,21%), il magnesio (0,04%) ed il ferro (0,02%).

*discipline, ma, in particolare, della medicina clinica e della patologia, e può pertanto, al pari di queste ultime, avvantaggiarsi anch'essa e notevolmente del contributo della statistica, specie nella fase dell'organizzazione della ricerca, in quella della analisi ed interpretazione dei risultati, ma in modo determinante quando lo studio si rivolge ad esaminare la variabilità di un fenomeno o carattere o ad indagare la significatività di date relazioni causali.*

*L'epidemiologia, nella concezione moderna, va intesa come ricerca dell'incidenza temporale o territoriale di tutte le cause patologiche nelle collettività umane e delle condizioni che determinano la comparsa, l'evoluzione e l'eradicazione delle malattie. Tale disciplina ha oggi pertanto un campo d'investigazione notevolmente più vasto che nel passato, interessandosi allo studio delle epidemie intese non più esclusivamente come sinonimo di esplosione sensazionale di malattia infettiva, ma come affezioni che colpiscono in misura rilevante l'uomo vivente in comunità.*

3. *L'estensione del settore di interesse dell'epidemiologia è quindi da collegarsi al più ampio significato che nell'epoca attuale ha assunto il termine « epidemia ».*

Nel pensiero scientifico moderno, infatti, la vecchia concezione che faceva dell'epidemicità la caratteristica essenziale di gran parte delle malattie infettive non è più accettabile e ciò in quanto si è constatato che l'origine microbica di un fenomeno morboso non muta, sia che esso si manifesti attraverso casi sporadici o si presenti sotto forma di epidemia. Si è rilevato, cioè, che l'epidemicità non è il presupposto fondamentale ed esclusivo di alcune affezioni soltanto, bensì una proprietà contingente, legata alle possibilità di diffusione dell'agente causale e alla diversa recettività delle popolazioni. *Nella medicina moderna al concetto tradizionale di « epidemia » si è così sostituito quello di « malattia di massa », che ha esteso la competenza dell'epidemiologia anche al settore delle malattie non infettive.* Tra queste, infatti, ve ne sono alcune, come i tumori, le malattie di cuore e le reumoartropatie, che costituiscono per gli organi preposti alla tutela della sanità pubblica un problema non meno preoccupante e grave di quello che un tempo rappresentarono le malattie infettive con 200.000 decessi l'anno.

*Il grande igienista italiano, prof. Puntoni, ha indicato fra i primi la necessità di questo nuovo indirizzo della disciplina ed attualmente molti sono coloro i quali riconoscono l'esigenza di dover correlare alle caratteristiche genetiche, biologiche ed ambientali delle popolazioni le modalità di manifestazione, di sviluppo e risoluzione di tutti i fenomeni patologici che le colpiscono; molti sono, cioè, coloro che vedono nell'epidemiologia una sociologia sanitaria, ossia una disciplina*

che non si limita ad identificare della malattia il più o meno accentuato squilibrio fisico-chimico cellulare, ma lo inserisce e lo vaglia nel quadro delle particolari condizioni ambientali, che influenzano in modo favorevole o sfavorevole il metabolismo cellulare. Ed è in questo senso, appunto, che *la medicina, alla sua intrinseca ed ineliminabile caratteristica di arte « individualistica », affianca ora l'altra di disciplina « collettivistica ».*

Epi=su, demos=popolazione, logos=sapere, esprimeva ed esprime la necessaria conoscenza dei rapporti che si svolgono tra i molteplici fattori patogenetici ed i componenti del gruppo umano. Tutta una serie di cause interviene ed agisce senza essere visibile. Si rileva soltanto che molti cadono malati, che altri presentano sintomi di minore efficienza funzionale organica e che dei malati diverse unità muoiono. *Quello che appare evidente in questa competizione fra cause e strutture biologiche sono le malattie e le morti.* Le cause e la ricerca della loro azione tuttora ignota sull'uomo deve essere, invece, uno degli obiettivi della moderna epidemiologia. Per quanto vasta, infatti, possa esserne l'esperienza, il medico ha pur sempre dei limiti alla sua osservazione.

« Il valore intrinseco di un fenomeno è poca cosa: invece grande è l'importanza dell'associazione sua con diversi altri fatti » ripeteva sovente l'illustre clinico Augusto Murri.

4. *L'epidemiologia investigativa attraverso il sistema della ricerca orizzontale — che deve essere completata dagli studi longitudinali per la conoscenza della genesi e delle caratteristiche evolutive della malattia — mira alla rilevazione di tutte le condizioni incidenti e di tutti i casi esistenti, costituendo lo strumento più idoneo ad una migliore valutazione della patologia presente nelle collettività umane.* Indispensabile e fondamentale è, però, l'esigenza dell'utilizzazione di metodi ben standardizzati per la raccolta e l'elaborazione dei dati ed è questa una necessità che può essere soddisfatta soltanto con l'intervento della statistica nell'indagine epidemiologica. Essa, infatti, è l'unico metodo scientifico che garantisce obiettività ed attendibilità di accertamenti.

Questi Simposi costituiscono un incontro di qualificate competenze, ma rappresentano anche una sollecitazione ai medici di conoscere ed applicare sempre più una corretta tecnica statistica per evitare, come affermava il nostro comune Maestro, prof. Gini, i cosiddetti *pericoli della statistica.*

5. *L'epidemiologia si differenzia, pertanto, secondo la classificazione presentata da questa Cattedra nel 1964, all'Istituto Superiore di Sanità, in occasione del Convegno sull'educazione sanitaria nella lotta alle malattie sociali, nelle seguenti nove indicazioni:*



- |   |  |  |
|---|--|--|
| 1. <i>Epidemiologia descrittiva</i>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Statica</li> <li>Dinamica</li> <li>Geo-dinamica</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— nel momento</li> <li>— nel tempo</li> <li>— temporale e spaziale</li> </ul>   |
| 2. <i>Epidemiologia strutturale</i>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Genetica</li> <li>Biologica</li> <li>Demografica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— ricerca della patologia interumana o del patrimonio morboso ereditario</li> <li>— variabilità biochimica, costituzionale, fisiologica, psicologica, ecc.</li> <li>— interrelazioni fra fenomeni patologici e struttura delle popolazioni</li> </ul> |
| 3. <i>Epidemiologia etiologica</i>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ereditaria</li> <li>Biologica</li> <li>Fisica</li> <li>Chimica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— fattori genetici</li> <li>— microrganismi viventi</li> <li>— agenti termici, atmosferici, meccanici, ecc.</li> <li>— agenti tossici: endogeni ed esogeni</li> </ul>   |
| 4. <i>Epidemiologia clinica</i>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Forme cliniche evidenti, sub-cliniche o minori, asintomatiche, ecc.</li> <li>Sindromi da comuni alterazioni strutturali o funzionali che portano all'associazione di malattie</li> <li>Concause patogene</li> </ul> |  |
| 5. <i>Epidemiologia igienico-sociale</i>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Condizioni ambientali</li> <li>Condizioni culturali</li> <li>Condizioni di vita</li> <li>Condizioni di lavoro</li> </ul>  |  |
| 6. <i>Epidemiologia tecnico-assistenziale</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Organizzazione</li> <li>Funzionamento</li> <li>Efficienza</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>} dell'ordinamento sanitario</li> </ul>   |
| 7. <i>Epidemiologia sanitaria</i>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Preventiva</li> <li>Curativa</li> <li>Ricostruttiva</li> <li>Riqualficativa</li> <li>Conservativa</li> </ul>  |  |
| 8. <i>Epidemiologia psicologica</i>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Psicologia individuale e di gruppo</li> <li>Educazione sanitaria del singolo e delle collettività</li> </ul>  |  |
| 9. <i>Epidemiologia investigativa</i>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Longitudinale</li> <li>Orizzontale</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— nel tempo</li> <li>— nello spazio</li> </ul>  |

Secondo l'*epidemiologia clinica* nell'epoca presente le forme patologiche si possono differenziare in cinque grandi gruppi:

a) *quelle che di norma guariscono, ma che possono uccidere*: l'attuale disponibilità terapeutica chemio-antibiotica consente, se tempestiva ed adeguata, di tenerle sotto controllo. L'esito di questa patologia può essere la completa guarigione o una condizione di labilità o di meio-pragia con facilità d'insorgenza di altri quadri patologici o di disturbi funzionali più o meno continuativi. In questo settore si collocano quasi tutte le malattie ad etiologia infettivo-parassitaria, dall'influenza alle bronchiti ed alla tubercolosi;

b) *quelle che invalidano*: derivano da cause endogene o esogene, rappresentate da minorazioni permanenti psico-fisiche che spesso accompagnano l'uomo dalla nascita e che consentono un'attività ridotta alternata e discontinua; generalmente non provocano la morte, che sovente si verifica per altre cause. Si possono considerare in questo settore molte malattie del cuore e dei vasi, le tossicosi esogene (alcolismo, ecc.), gli esiti della patologia accidentale o di interventi chirurgici demolitori, molte malattie del sistema nervoso, dall'epilessia al parkinsonismo, le malattie mentali, le reumatoartropatie, il diabete mellito, una grande quantità di malattie ereditario-congenite e di difetti di sviluppo ed infine le diatesi metaboliche;

c) *quelle che invalidano e poi uccidono*, quali le bronchiti croniche, l'asma bronchiale, l'enfisema e l'ipertensione;

d) *quelle che generalmente uccidono* sono le neoplasie maligne, le lesioni vascolari del sistema nervoso centrale, i violenti traumatismi, accidentali o volontari, la cirrosi epatica, l'arteriosclerosi del cuore e le malattie delle coronarie, le gravi malformazioni ereditario-congenite o di sviluppo;

e) *quelle che rappresentano una patologia latente sub-clinica*, che non si identifica in forme nosologiche definite e che può essere messa in evidenza soltanto con il *dépistage* nelle collettività in apparente benessere (a). In quest'ultimo settore deve essere compresa tutta la patologia non ancora in fase di evidenza clinica.

6. *L'epidemiologia clinica colloca le malattie epatiche e delle vie biliari*, differenziate in 33 voci della nomenclatura nosologica analitica, in più di un settore. La cirrosi epatica, l'atrofia giallo-acuta del fegato, i tumori primitivi e secondari fanno parte del gruppo delle malattie

---

(a) Logan ha indicato nel 14% le donne affette da anemie ignorate, in Gran Bretagna, e Checcacci e Collaboratori un 4% di malati ignorati in un campione di popolazione di Novara.

che generalmente uccidono, mentre altri processi morbosi, quali la litiasi biliare, la colecistite senza menzione di calcoli e l'echinococcosi del fegato rientrano nel gruppo delle malattie che invalidano. Le epatiti purulente, l'ascesso del fegato, le « altre malattie del fegato, della vescichetta e delle vie biliari » e le epatiti infettive si inseriscono nel settore delle malattie che di norma guariscono, ma che possono uccidere.

Queste ultime, tanto gravi nel tempo passato, per il progresso della scienza medica, caratterizzato dalle scoperte in campo chemio-antibiotico ed in quello radio-chirurgico, oggi vengono quasi sempre poste sotto controllo. Tuttavia l'esito di questa patologia non è sempre costituito da una completa guarigione clinica, ma spesso si verificano stati di labilità permanente con l'insorgenza di nuovi fenomeni morbosi o di disturbi funzionali che conducono i pazienti verso una condizione d'invalidità che si aggrava nel tempo. La patologia epatica così sconfinata nelle malattie che invalidano o addirittura nelle malattie che invalidano e poi uccidono.

Molte affezioni epatiche, apparentemente guarite nella loro espressione clinica acuta, lasciano sensibili danni nel parenchima epatico che ammalano subdolamente creando quadri clinici sfumati nei portatori, che man mano divengono degli invalidi, predisposti a nuove sequele patologiche sovente cause o concause di morte.

7. Attualmente l'attenzione dei medici e delle Autorità sanitarie viene richiamata sempre più frequentemente verso le *cause patologiche che invalidano e poi generalmente uccidono*. Testimoniano questo fatto le ricerche epidemiologiche sempre più numerose, i congressi ed i convegni scientifici, le sollecitazioni da ogni parte perché l'opinione pubblica e gli organi responsabili dell'organizzazione igienico-sanitaria si occupino e provvedano a tenere in maggiore considerazione questi fenomeni morbosi.

A lato delle bronchiti croniche, dell'ipertensione, dell'enfisema e dell'asma bronchiale si possono dunque allineare *le epatosi croniche, la colecistopatia e le intossicazioni croniche endogene ed esogene del fegato*.

I numerosi contributi statistici, che saranno presentati in questo Simposio, daranno le dimensioni della morbosità e della mortalità per tali entità patologiche e proietteranno l'incidenza di questo fenomeno nel passato e nel presente e, ove possibile, nel futuro.

8. *L'epidemiologia descrittiva*, che misura le dimensioni dei fenomeni morbosi nel tempo e nello spazio, dimostra che, al momento, la *mortalità per cirrosi epatica si inserisce al 7° posto* in una graduatoria decrescente delle principali cause di morte nel nostro Paese, preceduta

soltanto dalle malattie del cuore, dai tumori, dalle lesioni vascolari del sistema nervoso centrale, dalle morti violente, dalle polmoniti e broncopolmoniti e dalle bronchiti.

*I decessi verificatisi nel 1964* per questa forma patologica del fegato sono stati 10.722 pari ad una percentuale del 2,12% sulla mortalità generale.

*L'analisi temporale* fornisce osservazioni di grande interesse; in Italia i tassi di mortalità per cirrosi epatica dal 1887 al 1946 sono costantemente diminuiti, passando da un quoziente pari a 19,9 ad un altro pari a 7,6 per 100.000 abitanti. Inoltre consente di rilevare che dal 1933 ad oggi la mortalità per cirrosi epatica ha subito un incremento del 71%, passando da un quoziente del 121 ad uno del 207 per milione di abitanti (tav. 1). Devesi sottolineare che nel periodo dal 1940 al 1950 gli indici si sono notevolmente contratti, toccando nel 1946 il valore minimo di 76 decessi per milione di abitanti. Questa caduta di mortalità corrisponde a quella di molte altre malattie, quali ad esempio il diabete, per le note cause di guerra ricordate e spiegate dall'igienista G. Petraghani. Gli anni successivi, invece, sono caratterizzati da quozienti in aumento che raggiungono e superano il 20 per 100.000 abitanti nel triennio 1962-64.

Anche nelle altre Nazioni del mondo l'aspetto dinamico della causa di morte in esame, per gli ultimi 15 anni, mostra una tendenza di fondo ad aumentare. In particolare su 53 Paesi esaminati soltanto 12, caratterizzati da più basso tenore di vita, registrano una tendenza discendente, mentre nei restanti 41 essa è in continua ascesa.

Tav. 1 — MORTALITA' PER MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI IN ITALIA NEL 1933-34 E NEL 1963-64

C A U S E	QUOZIENTI PER 100.000 ABITANTI		VARIAZIONE PERCENTUALE	
	1933-34	1963-64	totale	media annua
Cirrosi epatica (581) . . . . .	12,1	20,7	+ 71,5	+ 2,38
Litiasi biliare (584) . . . . .	1,8	2,4	+ 33,3	+ 1,11
Tumori maligni epatobiliari (155-156) . .	7,5	14,2	+ 88,7	+ 2,96
Altre malattie epatobiliari (a) . . . . .	5,1	5,3	+ 3,9	+ 0,13
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>26,5</b>	<b>42,6</b>	<b>+ 60,8</b>	<b>+ 2,03</b>

(a) 580: atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato; 582: epatite purulenta ed ascesso del fegato; 583: altre malattie del fegato; 585: colecistite senza menzione di calcoli; 586: altre malattie della vescichetta e vie biliari.

In Italia su piano regionale la mortalità per cirrosi epatica (1963-64) prevale nei compartimenti settentrionali, mentre una incidenza minore si riscontra in quelli meridionali ed insulari. Il compartimento con l'indice più alto è il Friuli-Venezia Giulia (0,40%), cui seguono la Lombardia, il Veneto ed il Piemonte, mentre quelli più bassi si registrano nella Basilicata (0,08 per mille), nella Calabria (0,10 per mille) e nella Sicilia (0,11 per mille). Aspetti simili con qualche diversità assume, nel complesso, il fenomeno della mortalità per tumori maligni del fegato e delle vie biliari: la più alta incidenza investe il Piemonte, la Liguria, il Friuli-Venezia Giulia e la Sardegna, mentre la minima si ha in Calabria, in Basilicata e nella Puglia.

Nel confronto tra i bienni 1936-37 e 1963-64 la cirrosi epatica presenta una variazione percentuale positiva del 70,2%, mentre per i tumori maligni tale variazione è del 67,1%.

*Nel territorio nazionale la mortalità per tutte le malattie del fegato è conforme alle modalità evolutive indicate per la cirrosi ed anzi l'accentuazione tra i tassi iniziali (1951) e quelli attuali (1964) è maggiore: ciò è dovuto in gran parte al notevole incremento in senso assoluto e relativo dei tumori del fegato e delle vie biliari. Queste localizzazioni neoplastiche dal 1933 e al 1966 sono raddoppiate ed hanno avuto un incremento quasi simile a quello registrato dalla mortalità tumorale complessiva. Indubbiamente ha contribuito a questo aumento, così notevole, la migliorata diagnostica per queste forme, oltre il progressivo invecchiamento della popolazione (De Castro).*

*Se si considerano per l'Italia, nel 1963-64, non soltanto i decessi relativi alla voce « cirrosi », ma tutti quelli corrispondenti alle malattie del fegato e delle vie biliari della nomenclatura dettagliata, si trova un quoziente dello 0,48%, derivato da circa 25.000 morti. Tutta questa patologia letale epatobiliare occupa nella graduatoria decrescente delle prevalenti cause di morte il 5° posto, incidendo sulla mortalità generale con un 5% e precedendo i valori concernenti le polmoniti e broncopolmoniti e le bronchiti.*

Purtroppo un analogo confronto su piano internazionale non è possibile, poiché gli Annuari dell'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblicano i dati secondo la Lista B della nomenclatura internazionale, per cui si dispone soltanto delle cifre relative alla voce « cirrosi del fegato ».

*Per quel che concerne la morbosità si sono potute trarre alcune indicazioni sugli assicurati principali dell'INAM (tav. 2), nei quali sono stati accertati in media 123.000 casi di affetti da malattie del fegato e delle vie biliari, che, rapportati all'intera popolazione, consentirebbero di valutare intorno a 500.000 i cittadini italiani portatori di quadri clinici epatobiliari. S'intende che queste cifre sono probabilmente infe-*

riori alla realtà, perché negli assicurati principali si ha una netta prevalenza di appartenenti a determinate classi di età ed al sesso maschile e perché alcune definite forme, quali ad esempio la cirrosi e l'epatite virale, proiettano risultanze non attendibili.

TAV. 2 — MORBOSITÀ FRA GLI ASSICURATI DELL'INAM E MORTALITÀ FRA LA POPOLAZIONE ITALIANA PER MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI NEL PERIODO 1963-64

MALATTIE	MORBOSITÀ		MORTALITÀ	
	Casi	Per un milione di assicurati	Casi	Per un milione di assicurati
<b>MALATTIE COMPRESSE NEL SETTORE IX</b>				
Cirrosi epatica (581) . . . . .	4.046	152,7	10.802	208,5
Litiasi biliare (584) . . . . .	19.574	738,8	1.240	23,9
Colecistite senza menzione di calcoli (585) . .	31.296	1.181,2	860	16,6
Altre malattie epatobiliari . . . . .	57.441	2.168,1	1.919	37,0
Tumori maligni epatobiliari (155-156) . . . . .	377	14,2	7.379	142,4
<b>Totale . . . . .</b>	<b>112.734</b>	<b>4.255,0</b>	<b>22.200</b>	<b>428,4</b>
<b>MALATTIE NON COMPRESSE NEL SETTORE IX</b>				
Tbc epatica (011) . . . . .	....	....	50	1,0
Sifilide epatica (020, 027) . . . . .	....	....	45	0,9
Salmonellosi (042) . . . . .	....	....	15	0,3
Brucellosi (044) . . . . .	1.200	45,3	22	0,4
Leptospirosi di Weil (072.0) . . . . .	121	4,6	8	0,1
Epatite infettiva (092) . . . . .	1.328	50,1	248	4,8
Epatiti batteriche (642.5, 686, 773.0, 773.5) . . .	7.000	264,2	1.377	26,6
Altre mal. parassitarie (046.1, 116, 120.0, 125)	450	17,0	77	1,5
Epatomegalie (289.2, 298.0, 756.2, 785.1, 785.2)	....	....	777	15,0
Traumatismi del fegato (N864, N998) . . . . .	300	11,3	117	2,2
<b>Totale . . . . .</b>	<b>10.399</b>	<b>392,5</b>	<b>2.736</b>	<b>52,8</b>
<b>TOTALE . . .</b>	<b>123.133</b>	<b>4.647,5</b>	<b>24.936</b>	<b>481,2</b>

9. *L'epidemiologia strutturale demografica* riferita all'Italia mette in evidenza come ogni 5 decessi maschili per cirrosi epatica se ne verificano 2 nel sesso femminile. Questa *supermortalità maschile*, attraverso modiche oscillazioni, ha caratterizzato sempre nel tempo la prevalente incidenza di tale patologia.

L'indice di mascolinità nelle varie Nazioni dimostra nettamente uno svantaggio del sesso maschile con un *rapporto di 2 ad 1*. Se si considerano nel complesso la cirrosi ed i tumori epatici della colecisti e dei dotti biliari, si nota che in Italia muoiono 3 uomini ogni 2 donne. Questa attenuazione della supermortalità maschile è dovuta alla mortalità tumorale epatobiliare, che ha sempre prevalso nel sesso femminile, in cui ha avuto, dal 1933 ad oggi, un incremento del 93% (invece negli uomini dell'83%).

Per quel che concerne le classi di età, risulta che in genere la cirrosi porta a morte soprattutto dai 50 anni in poi, con un crescendo che si accentua con l'avanzare dell'età. Inoltre, analizzando il fenomeno, si osserva che la cirrosi uccide sempre in tutti i periodi più l'uomo che la donna e che il rapporto di mascolinità si intensifica con il crescere dell'età, raggiungendo il valore massimo dai 65 ai 75 anni. Anche i tumori maligni del fegato e delle vie biliari incidono di più con l'avanzare dell'età e superano l'1% verso i 70-75 anni.

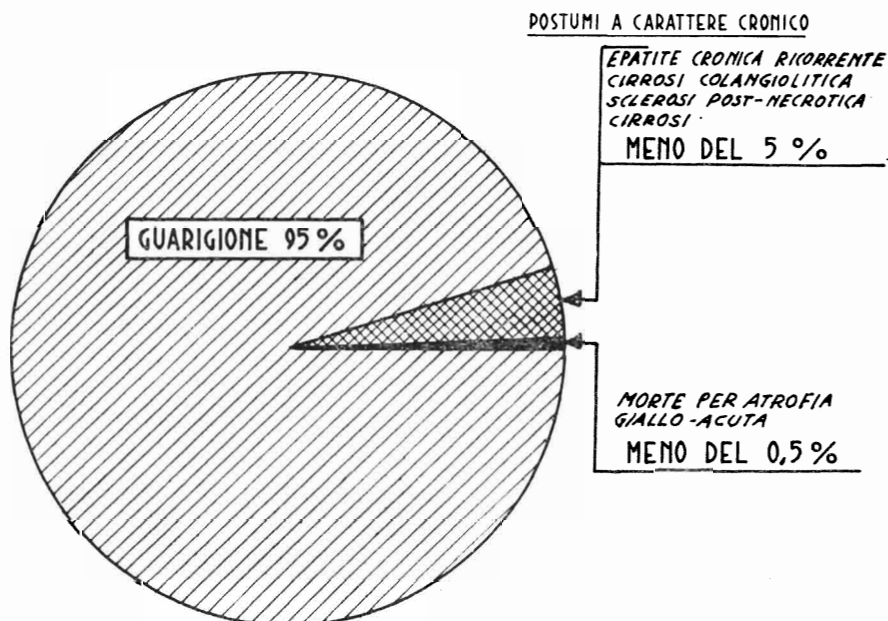
*Da questa rapida ma chiara analisi si rileva che la patologia epatica letale prevale nel sesso maschile, ad eccezione delle forme tumorali.*

10. *L'epidemiologia etiologica e quella igienico-sociale* consentono di avanzare alcune fondate ipotesi sul problema etiopatogenetico delle malattie del fegato e soprattutto della cirrosi avvalendosi di dati attendibili, anche se parziali. L'applicazione del metodo di ricerca quantitativo permette di delineare delle conclusioni sulla patogenesi della cirrosi, le quali modificano in parte alcuni concetti clinici classici, derivati dall'applicazione di metodi condotti soprattutto con l'analisi sperimentale.

*Perché aumentano i morti per cirrosi? I momenti etiologici invocati negli schemi classici si adattano male al vaglio della critica moderna.* Essi erano costituiti, in ordine d'importanza, dall'alcoolismo, dalla carenza alimentare globale, dalla povertà in genere, da pregresse infezioni luetiche, tubercolari o malariche ed, infine, a grande distanza, da alcune malattie infettive predisponenti. Anche eminenti studiosi, particolarmente accreditati negli studi di epatologia, come l'Introzzi ed il Campanacci con i loro allievi, in recenti trattati di medicina hanno svolto una particolareggiata disamina delle cause probabili di malattia, ma non sono giunti a conclusioni definitive. La modernissima medicina con tutto il suo apparato perfezionato in tutti i settori, dalla radiologia agli isotopi radioattivi, dalla biopsia sul vivente alla ricerca biochimica ed alla microscopia elettronica, non consente di trarre deduzioni precise. Una risposta orientativa e, si spera, nel futuro esauriente può evidenziarsi da un'analisi epidemiologica ampia, dettagliata e basata su dati completi di epidemiologia orizzontale e longitudinale.

11. *L'epidemiologia sanitaria* rileva la prevalente incidenza della cirrosi, che non può essere spiegata in modo semplicistico invocando un solo ordine di cause: il problema è molto complesso e non si è ancora in grado, per l'insufficienza di conoscenze mediche e di informazioni statistiche, di pronunziare una parola definitiva. Tuttavia, le risultanze e le considerazioni autorizzano a richiamare l'attenzione dell'Autorità Sanitaria superiore, dei medici e della popolazione in genere sugli aspetti etiopatogenetici emersi in questi ultimi tempi. *La cirrosi per essere posta sotto controllo richiede, in ordine di precedenza, la lotta contro le epatiti con tutti i mezzi a disposizione*: educazione ed ingegneria sanitaria (potabilità delle acque, problema delle fognature, derivazione delle acque luride, disinfezione degli ambienti e dei cibi consumati crudi), adeguamento delle leggi sanitarie allo sviluppo demografico ed industriale.

*Gli affetti da epatite e coloro che hanno superato l'episodio acuto di malattia devono essere opportunamente seguiti e controllati nel tempo e soprattutto resi edotti dello stato di labilità in cui si trova il fegato post-epatitico* (graf. 1). Sono proprio questi i soggetti che, più degli altri, sono predisposti e devono evitare eccessi voluttuari (bevande alcoliche) e disordini alimentari. Tutta la popolazione, infine, e questi malati potenziali in particolare devono essere protetti dalle sofisticazioni sia dei cibi e delle bevande e sia dei tossici di ogni genere in continuo aumento nella vita moderna, specialmente urbana.



Graf. 1 - Frequenza dei vari esiti delle epatiti acute e subacute (prof. G. Sotgiu).



*Per quanto concerne l'aumento dei tumori in genere, argomento in continua discussione, è opportuno in questa sede limitarsi a ricordare alcune riserve demografiche e di accertamento diagnostico anche sul reale incremento di quelli epatobiliari. I motivi che si trovano alla base del fenomeno neoplastico in aumento sono evidentemente in gran parte i medesimi accennati a proposito della cirrosi: le infezioni, le infiammazioni e le calcolosi della vescichetta e delle vie biliari sono i momenti etiopatogenetici più importanti. Questo concetto trova conferma nel rilievo statistico che il sesso femminile paga un contributo maggiore di quello maschile, sia in cifre assolute che in percentuali: la donna è, per costituzione e motivi endocrini, più esposta alla litiasi biliare ed ai disturbi flogistico-funzionali delle vie biliari. Operano a lato di questi fattori tutti quelli sopra considerati, dalle intossicazioni croniche voluttuarie agli eccessi ed ai disordini alimentari, frequenti cause di dispepsie gastro-enteropatiche.*

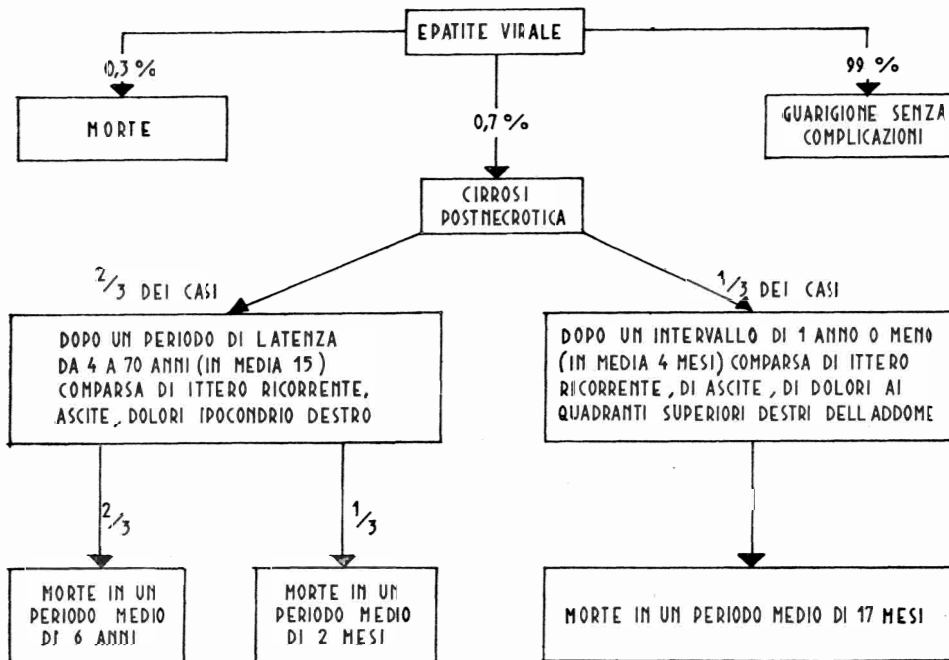
12. *L'esame della nostra limitata casistica, pur con tutte le riserve, divergendo in parte dai concetti etiopatogenetici classici, indica che la cirrosi aumenta in misura proporzionale al migliore standard di vita dei popoli. A conferma, i più alti indici di mortalità appartengono ai Paesi dell'Europa nord-occidentale, agli Stati Uniti d'America ed al Giappone.*

*L'industrializzazione e l'urbanesimo cambiano profondamente le abitudini di vita e di alimentazione dei popoli e, inoltre, i movimenti migratori unidirezionali verso le città creano difficoltà di adeguamento all'incessante incremento demografico-sociale, determinando condizioni di precaria ed insufficiente attrezzatura igienico-sanitaria. Il principale movente di questa sfavorevole situazione sanitaria è lo sviluppo incontrollato dell'urbanesimo, che nella sua fase estrema è stato definito patologico, per cui l'« echistica », la nuovissima branca scientifica, dovrà tendere a caratterizzarsi come strumento di armonizzazione e di promozione dell'uomo nella sua individualità psico-somatica e nei suoi molteplici rapporti di relazione e di ambiente. E' ovvio arguire che compito essenziale dell'echistica sarà quello appunto di ampliare ed affinare gli studi ecologici con l'intento di adeguarne l'ampiezza, la profondità e la validità alle mutevoli esigenze delle collettività sociali in espansione.*

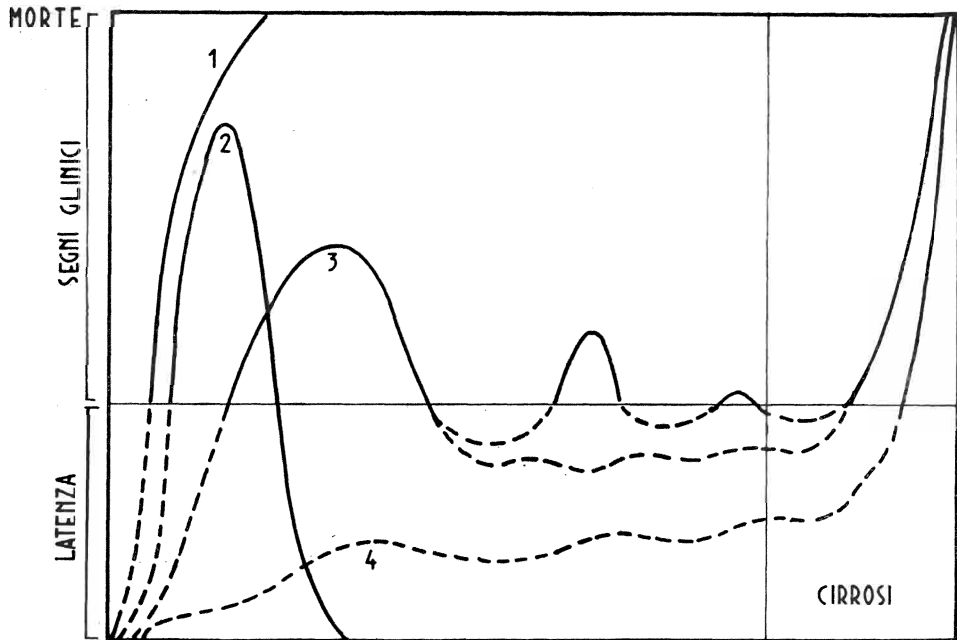
Tutti i momenti etiologici presi in considerazione, unitamente alla alimentazione disordinata, al consumo eccessivo di lipidi, al dinamismo caratteristico della vita urbano-metropolitana, all'intenso contatto interumano e alle continuative microintossicazioni industriali, *rappresentano gli elementi ai quali viene attribuito l'aumento d'incidenza delle epatopatie virali. Ne consegue che il substrato più importante nella genesi e nell'aumento d'incidenza della cirrosi epatica, non è tanto di ordine tossico o carenziale quanto infettivo: l'epatite, la nuova accusata*

di oggi. Nelle sue due forme prevalenti, quella IH o A e quella da inoculazione SH o B, nel 1966 ha colpito circa 38.000 italiani, determinando una morbosità dello 0,71‰ e si avvia a raggiungere l'1‰. Questa morbosità contribuisce allo 0,20‰ dei decessi da cirrosi epatica, che ha una letalità dal 2,4% al 4%. *L'epatite, che spesso sembra guarita sul piano clinico, dà luogo a profonde alterazioni progressive dell'organo epatico, del resto sempre più documentate sul piano bioptico* (graff. 2 e 3). Tutte le altre cause etiopatogenetiche, considerate in passato più importanti delle epato-infezioni, devono oggi essere considerate, tranne in casi particolari, come *concause o motivi scatenanti che operano su parenchimi epatici già lesi da pregresse flogosi mesenchimali* (Rossle, Zucconi, Bloomfield).

*L'alcoolismo, il grande accusato di sempre, resta senz'altro una causa valida, che deve essere tenuta presente, anche se non è la più importante. Infatti come spiegare gli aumenti recenti e così elevati di cirrosi in Germania, una volta colpita tre volte meno della Francia? In questa ultima Nazione, si affermava in passato, si beve molto vino e c'è molta cirrosi; in Germania si consuma birra, bevanda meno alcolica, e la cirrosi incide di meno. E che dire dei bassi indici di mortalità per questa causa morbosa nei Paesi scandinavi e nel Regno Unito, dove pure si beve molto alcool? L'intossicazione alcolica oggi deve essere vista sotto un profilo più particolare, considerando la qualità delle sin-*



Graf. 2 - Esiti dell'epatite virale.



Graf. 3 - Vari esiti dell'epatite acuta (1: forma gravissima mortale; 2: forma comune benigna; 3: forma seguita da cirrosi post-epatitica, con o senza ricadute intermedie; 4: epatite latente, subitterica, subclinica, con tardivo esito in cirrosi - sec. Bloomfield).

gole bevande voluttuarie. *Il vino sembra essere più pericoloso del whisky e della birra, che notoriamente contengono percentuali più elevate di complesso B, ed inoltre il vino contiene additivi tossici quali il bisolfuro di potassio ed altre sostanze.*

Queste ipotesi patogenetiche saranno ulteriormente sviluppate, avvalendosi del contributo che emergerà dalle relazioni e dalle diverse comunicazioni, che preciseranno l'incidenza della patologia epatobiliare in tutti i suoi molteplici aspetti.

#### RIASSUNTO

Gli Autori, dopo aver precisato il significato che deve essere attribuito nei tempi moderni all'epidemiologia, indicano i campi di ricerca e le possibilità del metodo statistico nella patologia umana.

Le varie malattie epatobiliari sono state inserite nei grandi cinque gruppi in cui, secondo l'epidemiologia clinica, sono raggruppate le forme patologiche (quelle che di norma guariscono, ma che possono uccidere; quelle che invalidano; quelle che invalidano e poi uccidono; quelle che generalmente uccidono e quelle che rappresentano una patologia latente).

La morbosità e la mortalità per cirrosi e per altre malattie del fegato sono studiate con metodo quantitativo sotto i profili dell'epidemiologia descrittiva, strutturale ed etiologica in Italia e nel mondo. Gli Autori rilevano che nei Paesi a più elevato tenore di vita, caratterizzati da urbanesimo patologico ed alto

livello di industrializzazione, la cirrosi incide fortemente in concomitanza all'epatite virale. Viene così posto un probabile nesso etiopatogenetico tra virus-epatite e cirrosi, nel senso che le flogosi virali pregresse del parenchima epatico hanno un peso maggiore dell'alcoolismo, della carenza alimentare e delle altre cause patogene, alle quali la letteratura dava una primaria importanza e che oggi devono essere considerate solamente come concause morbide.

In conclusione si afferma che in complesso le malattie del fegato e delle vie biliari determinano attualmente, in Italia, circa 25.000 morti, pari allo 0,48%, per cui in una graduatoria decrescente delle prevalenti cause, la patologia letale epatobiliare si colloca al 5° posto, incidendo sulla mortalità generale con un 5% e superando i valori attribuiti alle polmoniti, broncopolmoniti ed alle bronchiti.

### RESUME

Les Auteurs, après avoir précisé le sens qu'on doit attribuer à l'épidémiologie dans les temps modernes, indiquent les domaines de recherche et les possibilités de la méthode statistique dans la pathologie humaine.

Les diverses maladies hépatobiliaires ont été réparties dans les cinq grands groupes suivant lesquels l'épidémiologie classe les formes pathologiques (formes qui, en général, guérissent, mais qui peuvent tuer; formes qui rendent invalide; formes qui rendent invalide et après tuent; formes qui, en général, tuent, et formes qui représentent une pathologie latente).

La morbidité et la mortalité par cirrhose et par autres maladies du foie sont étudiées par la méthode quantitative du point de vue de l'épidémiologie descriptive, structurale et étiologique, en Italie et dans le monde. Les Auteurs remarquent que dans les Pays ayant un standard de vie plus élevé et caractérisés par une urbanisation pathologique et par un haut niveau de industrialisation, la cirrhose présente une incidence très forte en concomitance avec l'hépatite à virus. On pose ainsi le problème d'un lien étiopathogénique probable entre virus-hépatite et cirrhose, dans le sens que les précédentes phlogoses à virus du parenchyme hépatique ont une plus grande importance que l'alcoolisme, la carence alimentaire et les autres causes pathogènes auxquelles la littérature donnait une grande importance et qui aujourd'hui doivent être considérées seulement comme causes morbides concomitantes.

En conclusion, on souligne que les maladies du foie et des voies biliaires provoquent à présent en Italie 25.000 décès environ, ce qui équivaut à 0,48%; par conséquent, dans un classement décroissant des causes de décès la pathologie létale hépatobiliaire se place à la 5<sup>e</sup> place; elle présente, en effet, une incidence de 5% sur la mortalité générale, et elle dépasse les valeurs attribuées aux pneumonies, broncho-pneumonies et bronchites.

### SUMMARY

The Authors at the very beginning state the precise definition of epidemiology in modern times, and subsequently point out the research areas and the possibilities of statistical methods in human pathology.

The different hepatic-biliary diseases are broken down according to the five major groups in which the pathological forms are classified by the clinical epidemiology (forms which generally are curable, but which may kill; forms which disable; forms which first disable and then kill; forms which generally kill and forms representing a latent pathology).

Morbidity and mortality from cirrhosis and from other hepatic diseases are studied by the quantitative method from the view point of descriptive, structural and etiological epidemiology in Italy and in the world. The Authors point the remarkable incidence of cirrhosis jointly with viral hepatitis in the countries having a higher standard of life, a pathological urbanism and a high industrialisation level. A probable etiopathogenetic connexion is found between viral hepatitis and cirrhosis, that is to say that former viral phlogosis of parenchyma have a greater weight than alcoholism, malnutrition and other pathogenous causes

to which the literature attached great importance and which today must be considered only as morbid concomitant causes.

In conclusion, the Authors affirm that on the whole the diseases of liver and bilious tracts cause at present in Italy about 25,000 deaths, equal to 0.48%. In a decreasing classification of the major causes of death, the lethal hepatic-biliary pathology ranks in the 5<sup>th</sup> place, representing 5% of general mortality and exceeding the values recorded for pneumonia, broncho-pneumonia and bronchitis.

#### BIBLIOGRAFIA

- ARULLANI C., PICARDI G., CAPUA A., MATRANOLA G., FONTANA M., SANTORO M., QUATTROCHI G., GUERRERI G., GRANELLI U., ZITO E., CIRENEI A., CANALI G., MARCACCI M., SPOSITO M. e SCIACCA F.: *Aggiornamenti in patologia del fegato*. Il Pensiero scientifico, Roma, 1958.
- BARBERI S. e RIZZO A.: *Risposte epatofunzionali in bambini sottoposti a carichi di lipidi alimentari di varia natura*. *Epatologia*, 7, 449, 1961.
- BOSSA G. e GIORDANO M.: *Orientamenti terapeutici nella dispepsia epatica: terapia medica ed idropinica*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2, giugno 1967.
- CASSANO C., TORSOLI A., CAPRILLI R. e AMMATURO M.V.: *Note di fisiologia normale e patologica dell'attività meccanica bilio-pancreatico-duodenale*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2, giugno 1967.
- CERVINI C. e CEINO O.: *Aspetti epidemiologici dell'epatite virale in Italia ed in altri Paesi*. Il fegato, n. 12, 1966.
- Cirrhose alcoolique et nutritionnelle*. Rapports présentés au XXXII Congrès Français de Médecine. Lausanne, 1959.
- CONDORELLI L., MAZZICO M., FILICE A., COSTA C. e PERUZZI C.: *Le modificazioni della flora batterica duodenale in conseguenza di turbe funzionali gastriche e possibili ripercussioni sulla patogenesi delle infezioni ascendenti delle vie biliari*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2, giugno 1967.
- DEL VECCHIO G.: *Sanità Pubblica*. Ed. Il Pensiero Medico, Roma, 1964.
- FEDERICI N.: *Lezioni di Demografia*. Ed. De Santis, Roma, 1965.
- FIESCHI A., DODERO M. e CELLE G.: *Funzione epatobiliare e pancreatica nelle turbe della secrezione gastrica*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2 giugno 1967.
- FRANCAVIGLIA A., MODICA G., MARLETTA F. e SORRENTINO F.: *Errori digestivi indotti con meccanismi diretto o indiretto da disturbi della funzione epatica ed epato-biliare*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2, giugno 1967.
- GAMBIGLIANI-ZOCCOLI A., DE BLASIS M., COMOLI G. e MODULI S.: *La epatopatia etilica*. Minerva Medica Giuliana, suppl. monografico, vol. IV, n. 2, aprile 1964.
- GINI C.: *I pericoli della statistica*. In *Rivista di Politica Economica*, 1939.
- GINI C.: *Le basi statistiche delle diagnosi e delle prognosi*. In *Metron*, vol. XVII, n. 1-2, 1953.
- GRAZIANO F. e COCCHINI C.: *Andamento epidemiologico dell'epatite virale in Italia*. In *Gazzetta Sanitaria*, pag. 349-355, 1964.
- INAM: *Annuario Statistico 1964*, Roma, 1967.
- INTROZZI P.: *Cirrosi ed epatiti croniche*. Trattato italiano di medicina interna. Vol. I, pag. 495.
- L'ELTORE G.: *Patologia letale in Italia (1964-1965)*. In *Federazione Medica*, n. 10, ottobre 1966.
- L'ELTORE G. e COLL.: *Stato attuale della salute pubblica nelle regioni italiane attraverso le statistiche delle cause di morte*. In *Bollettino di Statistica Sanitaria*, n. 10-12, Roma, 1966.
- L'ELTORE G. e COLL.: *La metodologia statistica nella rilevazione epidemiologica*. Cattedra di Statistica Sanitaria, Roma, 1966.
- L'ELTORE G. e COLL.: *La prevalente patologia letale in Italia e nel mondo*. In *Bollettino di Statistica Sanitaria*, n. 13-14, Roma, 1967.
- LOGAN R.F.L.: *Nécessité de mesurer la morbidité et les niveaux de santé*. *Cahiers de Santé Publique*, n. 27, Genève, 1967.
- LOGAN R.F.L. e COLL.: *Etude de la morbidité et de la mortalité: tendances actuelles*. *Cahiers de Santé Publique*, n. 27, Genève, 1967.

- MARCOLONGO F.: *La dispepsia epatica: sua delimitazione clinica e patogenetica*. Il fegato, vol. XIII suppl. fasc. 2, giugno 1967.
- MESSINI M. e COLL.: *Le influenze psichiche e neuro-umoralì sulla funzione epato-biliare e pancreatica*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2, giugno 1967.
- NICEFORO A.: *Profilo di una statistica biologica*. Roma, 1934. Monografia tratta da pubblicazioni apparse in « Difesa Sociale » negli anni 1932, 1933 e 1934.
- OMS: *Manuel de classement statistique international des maladies, traumatismes et causes de décès*. Genève, 1950.
- PETRAGNANI G.: *Amministrazione Sanitaria*. Ed. Minerva Medica, Torino, 1955.
- POPPER H.: *I problemi immunitari nelle affezioni croniche del fegato*. Triangolo, vol. VII, n. 5, marzo 1966.
- PUNTONI V.: *Trattato d'Igiene*. Ed. Tumminelli, Roma, 1955.
- ROMANELLI V.: *La patologia letale in Italia dal 1887 al 1964*. Collana di monografie « Documentazioni di Statistica Sanitaria », n. 1, Cattedra di Statistica Sanitaria, Roma, 1967.
- Simposio internazionale sulla cirrosi epatica (28° Convegno Farmitalia): *Vitalità medica*, vol. V, n. 53, gennaio 1967.
- SOMOGYI S.: *Sistematica della misurazione statistica della morbosità*. In Previdenza Sociale, fasc. 5, 1955.
- SOMOGYI S.: *Nuovi contributi alla conoscenza dei fenomeni demografici italiani*. In Statistica, n. 4, 1956.
- SOMOGYI S.: *La statistica delle cause di morte*. In Previdenza Sociale, aprile 1957 Roma.
- SOTGIU G.: *Epatiti acute e subacute diffuse*. Trattato italiano di Medicina interna, vol. I, pag. 367-383.
- SWAROOP S.: *Introduction to health Statistics*. E. & S. Livingstone Ltd, Edinburgh and London, 1960.
- VALDONI P. e DE MARIA A.: *I perturbamenti della funzione epato-biliare pancreatica negli ulcerosi gastro-duodenali*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2, giugno 1967.
- ZUMMO C. e ARRIGO L.: *Correlazioni tra processi digestivi gastrici e funzionalità epato-biliare pancreatica*. Il fegato, vol. XIII, suppl. fasc. 2, giugno 1967.



Prof. STEFANO SOMOGYI

*Direttore dell'Istituto di Scienze Demografiche dell'Università di Palermo*

## MODIFICAZIONI NEL QUADRO STATISTICO DEI DECESSI PER MALATTIE EPATOBILIARI

1. Il quadro diagnostico della mortalità generale subisce incessantemente modificazioni che in grandi linee si possono riassumere nella contrazione delle malattie di origine infettiva (sia di quelle a carattere diffusivo-parassitario sia di quelle a carattere infiammatorio) e nell'espansione delle malattie tumorali e cardiovascolari. A fianco di queste malattie ve ne sono però alcune, che pur non costituendo quantitativamente un problema preoccupante, presentano tuttavia, e per la tendenza all'accrescimento e per il ritmo contrastato da occasionali oscillazioni, argomenti di riflessione. Tale è il caso delle malattie del fegato e delle vie biliari.

*Andamento attraverso il tempo.*

2. Per un lunghissimo periodo di tempo le variazioni subite da tali malattie non hanno offerto alcun segno di inasprimento (Cfr. ISTAT: *Cause di morte 1887-1954*, ma, osservando l'andamento delle cause di morte per un quindicennio, dal 1950 al 1964 (ultimo anno per cui alla data di questo Simposio si hanno dati) si assiste ad un sistematico ingrossamento di tali cause che da 8.882 casi nel 1950 sono arrivate nel 1964 a 14.931, con un aumento del 60% circa (tav. 1).

Nel periodo considerato sono deceduti per malattie del fegato e delle vie biliari 170.772 individui; se il contingente assoluto dei casi si fosse mantenuto inalterato dal 1950 in poi (senza tener conto, evidentemente, nè del fattore aumento demografico, nè di eventuali differenti tendenze), si sarebbero registrati soltanto 133.230 casi, cioè 37.542 in meno. Tale tendenza si è manifestata poi con una certa qual rigidità, ciò che fa prevedere un'ulteriore evoluzione nel senso prospettato, confermata del resto dai dati provvisori ultimamente pubblicati (Cfr. ISTAT: *Bollettino Mensile di Statistica*, aprile 1967). Tale andamento non può in nessun caso essere addebitato alla cura che l'ISTAT dedica al miglioramento della codificazione delle cause di morte — riscontrabile, se mai, nel contenimento dei casi delle forme morbose di maggiore genericità — ma ad un

---

Le tavole statistiche sono riportate in appendice.



effettivo aumento della mortalità per malattie del fegato e delle vie biliari.

Analizzando l'andamento delle singole cause di cui è composto il gruppo, osserviamo che soltanto l'« epatite purulenta ed ascesso del fegato » e la « colecistite senza menzione di calcoli » non hanno seguito la generale tendenza: la prima limitandosi ad alcune decine di casi, la seconda subendo oscillazioni assai irregolari. Sia l'« atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato » che la « cirrosi del fegato » (la categoria di gran lunga più importante di tutto il gruppo, tanto nella forma più numerosa « senza menzione di alcoolismo », quanto in quella di peso più modesto « con menzione di alcoolismo »), nonché la « litiasi biliare » hanno, nonostante qualche battuta d'arresto, mantenuto decisamente per tutto l'arco del quindicennio la spinta verso l'aumento.

Abbiamo aggiunto alle malattie epatobiliari, per una certa integrazione del fenomeno, anche le « malattie del pancreas », incluse d'altronde nello stesso gruppo nosologico, per le relazioni intercorrenti specie con le malattie biliari, e l'« epatite infettiva », per considerazioni di carattere per così dire anatomico. L'andamento delle due malattie segue la tendenza rilevata per le altre malattie osservate, ma con ritmo ed entità anche più accentuati.

3. Per una sintetica visione del fenomeno e per una più spedita misura delle variazioni possono essere utili i dati raggruppati in cinque periodi triennali (tav. 2).

Dai numeri indici appare una chiara graduatoria degli aumenti, che seguono il seguente ordine: atrofia giallo-acuta (numero indice del periodo terminale, 1962-64, pari a 196), cirrosi del fegato senza menzione di alcoolismo (189), litiasi biliare (168), cirrosi del fegato con menzione di alcoolismo (157), altre malattie biliari (153), colecistite (92), altre malattie del fegato (88) ed epatite purulenta (87). Assai rimarchevoli sono i numeri indici dell'epatite infettiva (che raggiunge ben 438 punti) e delle malattie del pancreas (253).

Le distribuzioni percentuali delle singole cause di morte, calcolate sia nell'ambito dei due gruppi delle malattie del fegato e delle malattie delle vie biliari sia rispetto a tutto il gruppo (580-586), documentano il notevole peso della cirrosi del fegato, specie della sottocategoria senza menzione di alcoolismo, della litiasi biliare e della colecistite (tav. 3). Tale peso cresce con l'andar del tempo senza interruzione per la cirrosi (dal 77,6 all'85,9% tra le malattie epatiche e dal 62,7 al 73,0% rispetto al gruppo intero) e per la litiasi (dal 40,7 al 54,2% tra le malattie biliari e dal 7,8 all'8,2% rispetto al gruppo intero) e ciò fa automaticamente ridurre il peso delle altre forme morbose considerate.

4. Per cogliere però le caratteristiche precipue di tali malattie, in luogo di considerare il fenomeno nel suo aspetto globale, è indispensabile esaminare i dati secondo il sesso. L'andamento di ognuna delle singole forme morbose procede, infatti, con tendenze e ritmi che non possono essere considerati paralleli per i due sessi (tav. 4). A parte una certa oscillazione dei dati da un anno all'altro, le tendenze si mostrano assai esplicite come direzione, ma, come apparirà attraverso i diversi indici e rapporti, di entità diversa per i due sessi.

Per una visione rapida di tali variazioni abbiamo proceduto a presentare i dati, analogamente a quanto fu fatto per il complesso dei deceduti, anche per cinque periodi triennali (tav. 5).

Per quasi tutte le malattie epatiche il ritmo di aumento dei maschi è più forte, specie per l'atrofia giallo-acuta, per la cirrosi senza menzione di alcoolismo e le altre malattie; mentre per l'epatite purulenta e più ancora per la cirrosi con menzione di alcoolismo vi è un notevole parallelismo nei due sessi. Per le malattie biliari, ad eccezione delle altre malattie per le quali risulta un più spedito aumento nelle femmine, si riscontra un ritmo di aumento superiore nei maschi.

Conseguentemente a tali diversi aumenti, i due sessi partecipano con proporzioni assai differenti ai decessi per queste malattie: preponderante è la quota percentuale dei maschi (presentata anche in forma di rapporto di femminilità) in quelli per cirrosi del fegato, specie se con menzione di alcoolismo, per atrofia giallo-acuta, per epatite purulenta e per le altre malattie del fegato, cioè in tutte le malattie del fegato, anche se con pesi differenti. Inversa è la situazione per le malattie biliari: predominano le femmine nei decessi per litiasi biliare, ma anche per la colecistite e per le altre malattie biliari è più elevata la loro proporzione di fronte a quella dei maschi (tav. 6).

Malgrado questa sostanziale differenziazione dei due sessi, che in generale con l'andar del tempo si acuisce ulteriormente, i due separati andamenti quasi combaciano e gli aspetti delle oscillazioni solo di rado sono contrastanti. L'apparire di tale norma è tanto più interessante in quanto i due sessi, benchè partecipino con caratteristiche proprie alla mortalità, reagiscono ai fattori che provocano tali mali con comportamenti tendenziali grosso modo paralleli.

#### *Distribuzione regionale*

5. Se esaminiamo l'andamento delle singole regioni, vediamo che questo, pur non discostandosi in linea generale dalla tendenza media, assume un ritmo diverso, sicchè appaiono anche comportamenti discordanti. Concentrando l'interesse sulle tre categorie più importanti, la cirrosi del fegato, la litiasi biliare e la colecistite (tavv. 7 e 8), si nota anzitutto che le frequenze nelle varie regioni non si accordano con la

entità della popolazione. Tre regioni dell'Italia settentrionale, Piemonte, Lombardia e Veneto, rappresentavano nel 1950-52 il 42,81% dei casi di cirrosi e nel 1962-64 raggiungevano ormai il 46,40%; per la litiasi e la colecistite, invece, dal 35,50 si è passati soltanto al 35,76%, che pur costituisce una proporzione notevole. Conseguentemente alle quote più vistose di tali regioni, le proporzioni di molte altre regioni risultano assai ridotte.

L'interesse della distribuzione territoriale non si arresta, però, al problema dell'addensamento dei casi in poche regioni, ma è pure da rilevarsi l'andamento del fenomeno attraverso il tempo. Questo si verifica con aspetti più vistosi per la cirrosi del fegato che non per la litiasi biliare. Per la cirrosi si manifesta una netta tendenza alla contrazione, se pure di misura non troppo appariscente, in Piemonte, in Liguria e in tutte le regioni meridionali ed un accrescimento accentuato in Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Veneto ed un po' meno evidente nel Lazio. Per la litiasi la situazione appare leggermente confusa: le tendenze all'aumento o alla diminuzione, anche se riscontrabili, sono meno esplicite, salvo l'aumento in Toscana, Umbria e Lazio e la diminuzione in Calabria e Sicilia.

Vorremmo con l'occasione richiamare l'attenzione sulla singolare somiglianza della distribuzione territoriale dei tumori maligni del fegato e delle vie biliari (tav. 9). Anche se si possono rilevare dei dislivelli tra le proporzioni dei casi di morte nelle varie regioni, il più delle volte le percentuali della litiasi biliare e della colecistite da una parte e dei tumori dall'altra sono sorprendentemente somiglianti. Ritourneremo ancora su altre caratteristiche dei due tipi di cause che inducono a meditare sulla contemporanea presenza di mali di entità pur tanto diversa, anche se attaccanti i medesimi organi.

#### *Caratteristiche stagionali*

6. Dal punto di vista della stagionalità, che spesso può essere presa quale parametro distintivo degli stati morbosi e della mortalità, non appaiono differenze molto sensibili tra i valori dei singoli mesi. Ciò non pertanto è da rilevare una singolare coincidenza per quel che riguarda le punte massime dei decessi, che si riscontrano per tutte e quattro le malattie per le quali si dispone di dati quasi sempre nei periodi freddi: per la cirrosi per ambo i sessi ottobre-dicembre; per la litiasi gennaio-marzo per i maschi (ma aprile-giugno per le femmine); per la colecistite ottobre-dicembre per ambo i sessi nel periodo 1959-61 e gennaio-marzo per le femmine nel triennio 1962-64 (ma luglio-settembre per i maschi); infine, per le altre malattie del fegato, delle vie biliari e del pancreas ottobre-dicembre o gennaio-marzo per i maschi e gennaio-marzo per le femmine (tav. 10).

I valori più bassi appartengono in genere ai mesi caldi, luglio-settembre, con due eccezioni da segnalare: per la colecistite nel 1962-64 il livello più basso è stato raggiunto per i maschi proprio nei mesi freddi, gennaio-marzo, e per le altre malattie nel 1959-61 per le femmine in ottobre-dicembre.

Affermare l'esistenza di un'indiscussa influenza stagionale sarebbe troppo azzardato, ma l'osservazione delle punte massime nei mesi freddi permette di concludere almeno per un'influenza più marcata della stagione invernale sulla frequenza dei decessi.

#### *Fattore età*

7. Rivolgiamo ora la nostra attenzione alla distribuzione per età dei deceduti per il complesso delle malattie epatobiliari separatamente per i due sessi (tav. 11).

Pensiamo che non sia utile procedere all'analisi dei dati per il complesso dei due sessi e ciò soprattutto perché questi partecipano con contingenti differenti e spesso in misura assai accentuata al fenomeno. In luogo dei dati annuali abbiamo preferito esaminare i cinque gruppi triennali. Non abbiamo ritenuto opportuno esporre i dati secondo le classi di età adottate dalla documentazione statistica ufficiale, ma abbiamo formato due gruppi di età iniziali quindicennali, fino al 15° e dal 16° al 30° anno, e ciò per il significato meno preminente di queste età nella economia delle malattie epatobiliari. Da questo limite gli intervalli di età sono quinquennali fino all'ultimo gruppo aperto di 91 e più anni.

Una caratteristica pressoché costante nei vari periodi considerati è la crescente proporzione dei decessi dalle prime età fino a raggiungere le punte più elevate tra i 51 ed i 75 anni per tutti e due i sessi.

8. E' interessante esaminare la distribuzione per età dei decessi per le diverse categorie di cause. Iniziamo con la cirrosi epatica (tav. 12).

Osserviamo una caratteristica piuttosto rigida in ognuno dei cinque periodi, che vale per ambo i sessi, consistente nella crescente proporzione dei casi di morte quando si passa dalle prime età alle classi 61-65 e 66-70 anni, in cui si hanno le percentuali più elevate.

Se si considera la cirrosi epatica con menzione di alcoolismo (tav. 13), che però è una categoria quantitativamente assai meno cospicua dell'altra senza menzione di alcoolismo (tav. 14), ove la dizione indica semplicemente che nella scheda di morte il medico non ha segnalato lo specifico collegamento con l'alcoolismo che però potrebbe anche essere stato operante, le quote massime risultano ancora più elevate che non per il complesso dei casi e di conseguenza la discesa dopo tali livelli avviene più rapidamente. I dislivelli tra i due sessi sono assai più spiccati per la cirrosi con menzione di alcoolismo, ma bisogna tener conto

anche dei più limitati contingenti, che qualche volta deformano le caratteristiche genuine del fenomeno.

Benché la configurazione stratificata della distribuzione per età mostri notevoli similitudini tra un triennio e l'altro del quindicennio, appaiono alcune modificazioni che non possono essere considerate occasionali, ma aspetti di uno specifico movimento tendenziale. Si manifesta cioè una certa qual contrazione delle quote, anche se qualche volta con valori oscillanti, fino a 70 anni per i maschi e fino a 65 per le femmine, dopo di che la tendenza si inverte ed in ogni nuovo periodo triennale si riscontrano valori più elevati. Per i maschi nel 1950-52 si notava il 22,81% di morti sopra ai 70 anni, mentre nel 1962-64 tale proporzione sale al 25,80%; per le femmine l'accrescimento è ancora più spiccato: contro il 26,79% troviamo il 32,69% (tav. 12). Si aggiunga che tale comportamento si inizia per le femmine fin dal gruppo 65-70 anni.

9. Differenti sono le distribuzioni percentuali secondo i gruppi di età per le altre malattie epatiche: atrofia giallo-acuta e sub-acuta, epatite purulenta ed ascesso del fegato e « altre malattie del fegato ».

In contrapposizione alla precedente causa, per queste malattie numerosi sono i contingenti di deceduti in età inferiore ai 30 anni: per l'atrofia giallo-acuta il 24,95% nel 1950-52 (ma il 28,37% nel 1953-55) e il 20,99% nel 1962-64 per i maschi; il 28,85 e il 21,19% rispettivamente per le femmine (tav. 15).

Minori sono i contingenti per le altre malattie del fegato (tav. 16): il 13,61% nel 1950-52 e il 7,06% nel 1962-64 per i maschi; il 15,06% e il 7,49% rispettivamente per le femmine. Assai minore per l'epatite purulenta (tav. 17) il concorso di tali età: l'11,31% nel 1950-52 e il 4,12% nel 1962-64 per i maschi e l'11,71% e il 9,37% rispettivamente per le femmine.

Le modeste contrazioni nei gruppi di età centrali lasciano via via il posto a percentuali più alte per ritrovare anche in queste distribuzioni, tra 61 e 75 anni per i maschi e per le femmine anche fino a 80 anni, i valori più elevati. Se si pone mente a come avviene l'assottigliamento dei viventi dalle età centrali in poi, è facile concludere che le frequenze relative dei morti sono assai pronunciate nelle età anziane e vecchie.

10. Anche nelle malattie biliari avvengono degli spostamenti di valori da periodo a periodo e con proporzioni che implicano ancora maggiori falcidie nelle età più avanzate.

La litiasi biliare (tav. 18), che formalmente assume tipologie di età molto somiglianti a quelle della cirrosi epatica, con i massimi spostati verso i gruppi di età ancor più anziane, presenta pesi decrescenti passando da un triennio a quello successivo fino a 51-55 anni per i ma-

schì e 56-60 per le femmine; mentre dal gruppo 61-65 anni dei maschi e 66-70 delle femmine si manifesta una tendenza crescente: così, ad esempio, in luogo dell'8,75% nelle età superiori all'81° anno, troviamo il 12,00% per i maschi e contro il 7,47% troviamo il 14,34% per le femmine nei due trienni estremi.

Per la colecistite (tav. 19), ove si registrano morti anche nelle età più giovanili (l'11,63% fino a 30 anni per i maschi nel triennio 1950-52, che però si riduce al 2,30% nel triennio 1962-64, e il 5,00% per le femmine, che si riduce all'1,80%), i valori più elevati si osservano nei gruppi di oltre 60 anni. Proprio per effetto di tale andamento si arriva a quote abbastanza rilevanti.

Il valore documentario che offrono i dati delle altre malattie della vescichetta e delle vie biliari (tav. 20) è assai modesto per l'esiguità numerica dei casi. Tuttavia si nota che le distribuzioni percentuali non si allontanano sensibilmente dal quadro presentato dalla litiasi biliare.

11. Abbiamo già ricordato nell'analisi dell'andamento dei decessi le similitudini con le malattie epatobiliari propriamente dette sia dell'epatite infettiva che delle malattie del pancreas. Osservando ora le distribuzioni percentuali per età nei vari trienni, se l'epatite infettiva (tav. 21) presenta aspetti sui generis (ad esempio, contrazione del gruppo di età fino a 15 anni, ingrossamento del gruppo 16-30, e ciò specie per le femmine), per le malattie del pancreas (tav. 22) le analogie sono assai più manifeste specie per i gruppi di età da 51 anni in poi. Nei gruppi di età precedenti i contingenti di decessi sono di più elevate proporzioni che nella massima parte delle malattie epatobiliari salvo, si intende, nell'epatite purulenta.

12. Abbiamo già accennato, trattando della distribuzione regionale dei decessi, a certe analogie tra le distribuzioni territoriali delle malattie epatobiliari e dei tumori maligni del fegato. Ora, osservando la struttura per età dei morti per tumore maligno primitivo delle vie biliari e del fegato (tav. 23) e per tumore maligno del fegato secondario o non specificato (tav. 24), è sorprendente come ci si trovi di fronte a caratteristiche inconfondibili della cirrosi del fegato e della litiasi biliare, e ciò non solo per le forme per così dire grafiche, quanto per le interne modificazioni attraverso il tempo e con le distinzioni rilevate per le due popolazioni maschile e femminile. Ne deriva pertanto un problema che va affrontato per la crescente minaccia che comportano malattie che, pur radicalmente differenti, colpiscono con caratteristiche quasi identiche.

13. Non ci sembra di poter trascurare la valutazione delle modificazioni avvenute durante il corso degli anni nel peso delle singole cause nei vari gruppi di età. Per rendere più facile tale esame abbiamo costituito raggruppamenti di cause e gruppi di età più ampi e precisamente cinque: fino a 30 anni, da 31 a 45, da 46 a 60, da 61 a 75, da 76 anni in poi (tav. 25).

Per il gruppo di età fino a 30 anni, sia per i maschi che per le femmine, risultano preponderanti, oscillando intorno ai due terzi dei casi, le « altre malattie del fegato » (582-583), seguite da vicino dall'atrofia giallo-acuta che nel 1956-58 e nel 1962-64 raggiunge valori più elevati. La cirrosi del fegato, che per i maschi nel 1950-52 costituiva circa un quinto delle cause e per le femmine solo un po' meno di un sesto, aumenta la sua partecipazione superando il 30% nel 1962-64 per i maschi (32,92%) e il quinto (23,20%) per le femmine. Tali spostamenti si ripercuotono specie sul raggruppamento « altre malattie delle vie biliari » (585-586), che per i maschi si riduce a meno di un terzo del peso iniziale e per le femmine a meno della metà.

Per il gruppo di età 31-45 anni acquista rilievo la cirrosi: ma, mentre per i maschi essa soverchia sempre più fortemente tutte le altre cause, costituendo già nel 1950-52 quasi i due terzi dei casi (64,41%) e raggiungendo quasi i quattro quinti (78,46%) nel 1962-64, per le femmine, malgrado un incremento assai forte, dall'iniziale 37,30% arriva solo a poco più della metà di tutte le cause (58,05%) nel 1962-64. Sia per i maschi che per le femmine il rafforzamento del peso della cirrosi epatica comporta la compressione progressiva delle altre cause, con la sola eccezione per alcuni trienni dell'atrofia giallo-acuta.

Singolari sono le posizioni dei gruppi di età 46-60 e 61-75 anni per i maschi, in quanto le proporzioni delle singole cause si mantengono grosso modo a livelli fra loro quasi equipollenti, con una preminenza sempre più accentuata della cirrosi, che dal 79,84% sale senza interruzioni all'86,22 per il gruppo 46-60 anni e dall'80,57% all'85,20% per quello 61-75 anni. Per le femmine le percentuali della cirrosi nei due gruppi di età si avvicinano parecchio, ma con divari sempre più ampi, a favore del gruppo 46-60 anni che precede in ognuno dei trienni considerati i valori del gruppo 61-75 anni, costituendo in tal modo l'inizio della fase decrescente di tale causa di morte.

Sempre nelle femmine si accompagna a tale tendenza anche il mutamento di peso delle altre malattie epatiche e della litiasi biliare. Questa ultima nella classe 61-75 anni va lievemente crescendo, così da raggiungere nel 1962-64 il 16,76% delle cause (17,05% nel 1959-61).

Nel gruppo di età dei più anziani sussistono tendenze sostanzialmente similari per la cirrosi: tra i maschi dall'iniziale 60,80% (1950-52) il peso cresce e raggiunge nel 1962-64 il 70,36% delle cause, mentre



tra le femmine va dal 37,02% al 44,10%. L'accresciuto peso della cirrosi tra gli anziani è accompagnato da un abbassamento rilevante della quota delle altre malattie epatiche, che nei maschi dal 20,69% scende all'11,17%. Tali malattie sono in regresso anche tra le **donne anziane**, mentre acquista importanza la litiasi biliare, che dal 15,60% giunge ad oltre un quinto dei casi (20,27%).

14. Prima di chiudere l'analisi della composizione per età ci è sembrato utile sintetizzare il fenomeno mediante l'età media dei morti, sempre distintamente per maschi e femmine (tav. 26).

Esiste una certa graduatoria per le età medie: i valori più elevati si trovano sia nei maschi che nelle femmine per la litiasi biliare, la colecistite e le altre malattie biliari, seguiti da quelli della cirrosi del fegato, con notevole divario tra i casi senza menzione di alcoolismo, più elevati, e quelli con menzione di alcoolismo, delle altre malattie epatiche, dell'epatite purulenta, delle malattie del pancreas e, infine, con i valori più bassi, da quelli dell'atrofia giallo-acuta del fegato. I livelli per i due sessi non sono perfettamente identici, però gli ordini di grandezza grosso modo corrispondono.

Tale graduatoria potrebbe essere considerata quale espressione combinata della diversa incidenza del fenomeno nelle successive fasi di età e della maggiore o minore pericolosità delle varie forme morbose, nel senso che alcune di queste, quali ad esempio l'atrofia giallo-acuta o le malattie del pancreas, colpiscono in più alte proporzioni anche le età giovanili o, come nel caso della cirrosi epatica con menzione di alcoolismo, conducono all'esito letale in tempo relativamente breve. E' poi da rilevare una circostanza di notevole interesse, cioè che, ad eccezione della cirrosi con menzione di alcoolismo e delle malattie del pancreas, per tutte le forme morbose considerate aumenta l'età media dei morti in misura non attribuibile alla tendenza generale dell'età dei deceduti o al fenomeno dell'incessante prolungamento della speranza di vita della popolazione.

Il confronto delle età medie delle malattie epatobiliari e delle malattie tumorali maligne delle corrispondenti sedi mostra una notevole differenziazione specie tra le malattie epatiche e il tumore maligno secondario o non specificato del fegato. Anche assai accentuato è il divario tra le malattie del pancreas e il tumore maligno dello stesso organo.

#### *Fattore stato civile*

15. Prima di terminare l'analisi del materiale documentario vorremmo accennare a due aspetti che, nonostante la scarsità dei dati disponibili, possono essere ritenuti abbastanza interessanti.

Il primo di questi riguarda la distribuzione del fenomeno in due categorie di stato civile, celibi e coniugati (ivi compresi vedovi, sepa-



rati legalmente e divorziati), per quattro grandi raggruppamenti di età (tav. 27). La classificazione nosologica adottata ci permette però di osservare la situazione solo per quattro categorie di cause: cirrosi, litiasi, colecistite e « altre malattie del fegato, della vescichetta biliare e del pancreas » (l'inclusione di quest'ultima forma morbosa non ci sembra possa alterare le caratteristiche della distribuzione). Aggiungiamo, per l'evidente analogia già rilevata, anche i dati per i tumori maligni delle vie biliari e del fegato.

Ricorrendo ai quozienti specifici di mortalità (rapportando, cioè, i dati del sessennio 1959-64, per il quale vi sono distinzioni per stato civile ed età dei deceduti, ai censiti del 1961 delle medesime categorie) che consentono la misura dell'effettiva frequenza del fenomeno, vengono messi in risalto alcuni comportamenti particolari.

In primo luogo sia i massimi che i minimi si trovano, tanto per i celibi e le nubili che per i coniugati di ambo i sessi, negli stessi gruppi di età: i massimi nel gruppo di età più elevato, oltre 65 anni, i minimi in quello più giovanile di 16-25 anni. In media sia i coniugati che le coniugate sono tributari di tali cause di morte in più alte proporzioni che non i celibi e le nubili e le differenze sono di notevole entità.

Nei vari gruppi di età il comportamento non è così esplicito e vi sono alcune eccezioni a tale regola: per la cirrosi del fegato nei maschi sia per il gruppo di età 26-45 che, ancor più pronunciatamente, per quello di 46-65 anni i quozienti più elevati sono quelli dei celibi; leggere differenze, con valori più elevati per le nubili, si riscontrano per la litiasi biliare nel gruppo 46-65 anni e per la colecistite nei maschi del gruppo 46-65. Ed ancora, per le « altre malattie », tanto per i maschi che per le femmine i valori dei celibi e delle nubili sono superiori a quelli dei coniugati nei gruppi di 26-45 e 46-65 anni.

Sono elementi questi che appaiono degni di ulteriori analisi in quanto non possono essere considerati occasionali.

### *Fattore professionale*

16. Assai più complessa e di ancor più difficile analisi appare la distribuzione delle cause di morte secondo l'occupazione. I dati disponibili per la cirrosi e i tumori maligni del fegato, i cui dati abbiamo aggiunto al fine di metterne in risalto la similarità delle caratteristiche distintive, si estendono a tre periodi triennali, quelli per la litiasi biliare, la colecistite e le altre malattie epatobiliari e del pancreas a soli due trienni (tav. 28). Nonostante la brevità del periodo e malgrado la poca consistenza numerica dei dati relativi alle femmine, si possono fare alcune interessanti osservazioni. Per una maggiore attendibilità l'esame deve essere condotto distintamente per il settore dell'agricoltura e per il complesso delle altre attività economiche, in quanto differenti sono

i contingenti della popolazione (gli esposti al rischio di morte) che si trovano occupati nei due grandi rami di attività.

L'attività agricola, nelle tre suddivisioni di imprenditori, dirigenti ed impiegati (IDI), lavoratori in proprio (LIP) e lavoratori dipendenti e coadiuvanti (LDC), non sembra eserciti una notevole influenza modificatrice sulla frequenza dei vari tipi di cause, mentre le attività non agricole in ognuna delle tre suddivisioni mostrano una differenziazione molto netta in cui si dovrà riconoscere l'effetto particolare delle cause stesse operanti nelle varie attività economiche (seppure dovrà essere tenuto conto in parte dell'azione del fattore età). Tale effetto si traduce in un minor peso della cirrosi nella categoria degli imprenditori, dirigenti ed impiegati, nella contrazione della quota della litiasi nella categoria dei lavoratori in proprio e in un maggior peso della cirrosi, delle « altre malattie » e della colecistite nella categoria dei lavoratori dipendenti e coadiuvanti. E' assai caratteristico inoltre che anche dal punto di vista delle attività economiche vi siano differenze spesso assai accentuate tra i due sessi.

### *Conclusioni*

17. Per quel naturale senso d'informazione, che costituisce una delle principali spinte del ricercatore abbiamo voluto in parte rinfrescare, in parte approfondire le nostre cognizioni sull'eziologia e sulle caratteristiche delle funzioni del fegato e delle vie biliari e sulla loro patologia, ma ci siamo trovati, malgrado i notevoli ed in certi casi anche spettacolari progressi della scienza, a dover constatare che tuttora molti aspetti e molti meccanismi dovranno ancora essere decifrati nel vasto campo delle malattie epatobiliari. E' evidente che le differenziazioni che il sesso, l'età, lo stato civile, l'occupazione, l'andamento attraverso il tempo, la stagionalità, la distribuzione territoriale (ed altri fattori purtroppo non analizzabili statisticamente attraverso le sole statistiche ufficiali) esercitano sulla frequenza dei casi di decesso non potranno essere identificate con certezza se sussiste una non perfetta conoscenza delle manifestazioni patologiche. Il Lichtmann (a), ad esempio, afferma che la pur enorme mole della letteratura riguardante le malattie del fegato tuttora non consente, se non con difficoltà, la descrizione di un quadro clinico ben definito di insufficienza epatica.

Malgrado tale impedimento pensiamo che già la sola conoscenza quantitativa della morbosità e della mortalità per malattie epatobiliari costituisca un elemento di notevole significato, che permette di trarre

---

(a) S. S. LICHTMANN: *Le malattie del fegato e delle vie biliari*. Roma, 1959.

alcune deduzioni sulle condizioni generali igienico-sanitarie di una popolazione.

Abbiamo visto che attraverso le variazioni osservate nella frequenza e distribuzione delle cause di morte epatobiliari è possibile confermare l'azione incontestabile di molti fattori biologici e socio-economici. La povertà dei dati non consente tuttavia che tali influenze possano essere sufficientemente documentate ed adeguatamente misurate, mentre proprio la labilità di certi giudizi esige rilevazioni più abbondanti e più approfondite. Quando, ad esempio, si insiste su fattori quali gli stress emotivi (stati di ansia, dispiacere, paura, gioia) che influenzano il flusso biliare, quando si riscontra con frequenza tra i sintomi iniziali di epatite l'artralgia, quando viene accettato, perché provato, che gli abusi alimentari operano in senso deterioro sulle funzioni epatiche modificando il ritmo dei processi metabolici e della circolazione, acquisiamo dei dati che valgono per la clinica, ma non giustificano la variata frequenza delle malattie epatobiliari presso individui appartenenti a diversi strati sociali, ceti economici, gruppi etnici o altri.

Sarebbe particolarmente interessante se si potesse effettivamente dimostrare, attraverso la rigorosa descrizione della concatenazione logica delle successive fasi della malattia, la consequenzialità della frequenza e della quantità dell'alcool ingerito sulla letalità dei casi di cirrosi. Analogamente, l'eventuale coesistenza della menopausa in casi di epatite infettiva dovrebbe servire per accertare la recettività o vulnerabilità delle donne per questa forma morbosa. E sarebbe da indagare sull'influenza sfavorevole che lo stato di gravidanza esercita sulle malattie epatobiliari, aumentandone la frequenza.

La documentazione dell'attuale letteratura scientifica sulla morbosità e mortalità nei vari gruppi è forse tutta da rivedere. Prendendo una delle tante cause, ad esempio l'atrofia giallo-acuta (malattia di Rokitsky), i dati da noi riportati non confermano nè i massimi valori tra 20-30 anni nè la maggiore diffusione presso le donne, come appare invece nei vari riferimenti riportati dal Lichtmann citato ed altri Autori. E' chiaro però che la casistica presentata dalla letteratura medica non potrà essere corroborata o rifiutata in base alle attuali rilevazioni esistenti in Italia. Sarà necessario prima di tutto arricchire il materiale ufficiale ora offerto di maggiori dettagli e più raffinate elaborazioni. La sola circostanza di questo Simposio attesta la buona volontà dell'ISTAT, la quale sicuramente sarà seguita dalla valorizzazione degli ammaestramenti scaturiti da questo Convegno. Ma ciò non potrà essere sufficiente. E' indispensabile indurre gli istituti di cura e gli altri centri diagnostici a *compiere uno sforzo concordato per quanto riguarda sia l'uniformità della tecnica di rilevazione che l'uniformità dei criteri di ela-*

*borazione* per offrire quella necessaria conoscenza quantitativa, senza la quale l'opera dei medici non potrà essere razionalmente indirizzata verso il contenimento prima e la contrazione poi anche di queste particolari insidie della salute.

### RIASSUNTO

Le malattie epatobiliari presentano, per la loro tendenza all'accrescimento e per il ritmo appena contrastato da occasionali oscillazioni, argomento di seria riflessione. Delle varie forme morbose soltanto l'epatite virulenta e la colecistite non hanno seguito la generale tendenza; tutte le altre forme morbose, tra cui in primo luogo la cirrosi del fegato, hanno proseguito decisamente la spinta verso l'aumento.

Per quanto riguarda i due sessi il ritmo di aumento dei maschi è più forte. Malgrado tale differenziazione, che con l'andar degli anni si acuisce con la sempre più larga partecipazione dei maschi nelle malattie epatiche e con la crescente quota-parte delle femmine nelle malattie biliari, i due separati andamenti quasi combaciano e gli aspetti delle oscillazioni solo di rado sono contrastanti.

L'andamento del fenomeno nelle regioni, pur non mostrando sostanziali differenziazioni, denota, per l'intensità, notevoli discordanze: per la cirrosi del fegato e la litiasi biliare, ed es., vi è un addensamento di valori soprattutto nelle regioni settentrionali.

La distribuzione dei casi di morte nei singoli mesi permette di concludere per un'influenza più marcata dei mesi freddi sui decessi.

Una caratteristica pressoché costante della distribuzione per età dei deceduti è la crescente proporzione dei decessi col crescere dell'età fino a raggiungere le punte più elevate tra i 50 ed i 75 anni; tale caratteristica interessa nella successione dei periodi anche il gruppo 75-80 anni.

Riguardo allo stato civile, si constata che i valori massimi dei celibi e dei coniugati non si trovano negli stessi gruppi di età.

Difficile e complessa l'analisi per quanto riguarda la distribuzione delle cause di morte secondo l'occupazione, soprattutto per la genericità delle classificazioni. Tuttavia esiste indubbiamente una differenziazione tra l'agricoltura e gli altri rami di attività, nonché tra le varie categorie di posizione nella professione. Da rilevare un divario assai accentuato in tutte le categorie tra i due sessi.

### RESUME

Les maladies hépato-biliaires donnent lieu à des réflexions très graves à cause de leur tendance à augmenter avec un rythme à peine contrasté par des oscillations occasionnelles. Parmi les diverses formes morbides, seulement l'hépatite virulente et la cholécystite n'ont pas suivi la tendance générale, tandis que toutes les autres formes morbides (et premièrement la cirrhose du foie) ont continué leur course vers la hausse.

Pour ce qui concerne le sexe, le rythme d'accroissement est plus fort chez les hommes. Malgré cette différence (qui augmente avec l'âge, avec une participation toujours croissante des hommes dans les maladies hépatiques et des femmes dans les maladies biliaires), les deux cours séparés sont presque coïncidents, et les aspects des oscillations ne sont en opposition que très rarement.

L'évolution du phénomène dans les régions, malgré l'absence de différences essentielles, montre des diversités remarquables pour ce qui concerne l'intensité.

La répartition des cas de décès par mois fait ressortir l'influence plus marquée des mois froids sur les décès.

Pour ce qui concerne l'état matrimonial, on note que les valeurs les plus élevées des célibataires et des mariés ne sont pas comprises dans les mêmes groupes d'âge.

L'analyse pour ce qui concerne la répartition des causes de décès suivant l'occupation est difficile et complexe à cause surtout de l'indétermination des classifications.

Toutefois, il y a sans doute une différence entre l'agriculture et les autres branches d'activité, si bien que parmi les diverses catégories de statut professionnel. Il faut souligner les différences très remarquables entre les deux sexes dans toutes les catégories.

### SUMMARY

The hepatic-bilious diseases have to be deeply examined, due to their tendency to increase with a rythm only scarcely hindered by occasional oscillations. All morbid conditions (particularly the cirrhosis of liver) showed that tendency, excluding malignant hepatitis and cholecistitis.

As to the sex, the increase was higher for the males. In spite of the said differentiation (that in the time shows a larger male participation in the hepatic diseases and a greater female participation in the bilious diseases) the said trends are almost analogous, with rather similar oscillations.

The trend of the phenomenon in the regions shows considerable differentiations only as regard its intensity: cirrhosis of liver and bilious lithiasis record high values mainly in Northern regions.

The distribution of death cases per month, shows a greater frequency of deceases in the cold months. An increasing proportion of deceases was recorded for more advanced ages, with a peak between fifty and seventy-five years, and between seventy-five and eighty years. As far as the civil status is concerned, the highest values for unmarried and married persons are not found in the same age group.

The analysis concerning the distribution of the death causes, according to the occupation is very difficult, due above all to the indefiniteness of the classifications. But a difference exists undoubtedly between agriculture and other industry branches, as well as among the various categories of status in occupation. A difference is found also in all categories as to the sex.

## APPENDICE



TAV. 1 — MORTI PER MALATTIE DEL FEGATO, DELLE VIE BILIARI E DEL PANCREAS NEGLI ANNI 1950-64 (a)

ANNI	MALATTIE DEL FEGATO						MALATTIE DELLE VIE BILIARI			TOTALE	ALTRE MALATTIE	
	Atrofia (b)	Cirrosi			Epatite purulenta (e)	Altre	Litiasi biliare	Coleci- stite (f)	Altre		Mal. del pancreas	Epatite infettiva
		Totale	senza m.a. (c)	con m.a. (d)								
580	581	581.0	581.1	582	583	584	585	586	580-586	587	092	
1950 . . . . .	296	5.186	4.885	301	93 (g)	1.604	719	816	168	8.882	139	56 (g)
1951 . . . . .	230	5.707	5.133	574	88	1.238	686	995	49	8.993	143	40
1952 . . . . .	303	6.333	5.655	678	98	1.024	739	1.044	55	9.596	150	73
1953 . . . . .	389	6.605	5.994	611	101	1.260	655	784	87	9.881	143	114
1954 . . . . .	523	6.343	5.759	584	104	1.135	817	828	102	9.852	149	88
1955 . . . . .	482	6.697	6.126	571	91	1.013	820	913	120	10.136	195	154
1956 . . . . .	476	7.320	6.620	700	98	1.221	823	912	71	10.921	196	170
1957 . . . . .	533	7.759	6.966	793	115	1.067	813	773	68	11.128	213	178
1958 . . . . .	518	7.194	6.568	626	83	1.058	886	723	85	10.547	202	172
1959 . . . . .	534	7.855	7.129	726	72	1.079	890	824	107	11.361	278	197
1960 . . . . .	506	8.576	7.888	688	90	1.151	1.027	864	123	12.337	250	244
1961 . . . . .	546	9.287	8.530	757	76	1.126	1.067	921	125	13.148	289	254
1962 . . . . .	508	10.490	9.632	858	87	1.130	1.118	904	113	14.350	322	245
1963 . . . . .	533	10.810	10.024	786	85	1.105	1.186	885	105	14.709	368	246
1964 . . . . .	582	10.794	9.996	798	70	1.150	1.293	835	197	14.931	401	250

(a) Per il 1950 secondo la nomenclatura nosologica internazionale del 1938, per gli anni successivi secondo la nomenclatura del 1948. - (b) Giallo-acute e sub-acute. - (c) Senza menzione di alcoolismo. - (d) Con menzione di alcoolismo. - (e) Ed ascenso del fegato. - (f) Senza menzione di calcoli. - (g) Media dei due anni successivi.



TAV. 2 -- MORTI PER MALATTIE DEL FEGATO, DELLE VIE BILIARI E DEL PANCREAS NEGLI ANNI 1950-64

## Dati triennali

CAUSE DI MORTE	DATI ASSOLUTI					NUMERI INDICI (Base 1950-52 = 100)			
	1950-1952	1953-1955	1956-1958	1959-1961	1962-1964	1953-1955	1956-1958	1959-1961	1962-1964
MALATTIE EPATICHE . . . . .	<b>22.260</b>	<b>24.743</b>	<b>27.442</b>	<b>30.898</b>	<b>37.354</b>	<b>111</b>	<b>124</b>	<b>139</b>	<b>168</b>
Atrofia giallo-acuta . . . . .	829	1.394	1.527	1.586	1.623	168	184	191	196
Cirrosi epatica . . . . .	17.226	19.645	22.273	25.718	32.094	114	129	149	186
<i>Cirrosi senza m.a. (a)</i> . . . . .	<i>15.673</i>	<i>17.879</i>	<i>20.154</i>	<i>23.547</i>	<i>29.652</i>	<i>114</i>	<i>129</i>	<i>150</i>	<i>189</i>
<i>Cirrosi con m.a. (b)</i> . . . . .	<i>1.553</i>	<i>1.766</i>	<i>2.119</i>	<i>2.171</i>	<i>2.442</i>	<i>114</i>	<i>136</i>	<i>140</i>	<i>157</i>
Epatite purulenta . . . . .	279	296	296	238	242	106	106	85	87
Altre malattie del fegato . . . . .	3.866	3.408	3.346	3.356	3.395	88	87	87	88
MALATTIE BILIARI . . . . .	<b>5.271</b>	<b>5.126</b>	<b>5.154</b>	<b>5.948</b>	<b>6.636</b>	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>113</b>	<b>126</b>
Litiasi biliare . . . . .	2.144	2.292	2.522	2.984	3.597	107	118	139	168
Colecistite . . . . .	2.855	2.525	2.408	2.609	2.624	88	84	91	92
Altre malattie biliari . . . . .	272	309	224	355	415	114	82	131	155
<b>TOTALE MALATTIE EPATOBIL.</b>	<b>27.471</b>	<b>29.869</b>	<b>32.596</b>	<b>36.846</b>	<b>43.990</b>	<b>109</b>	<b>119</b>	<b>134</b>	<b>160</b>
Malattie del pancreas . . . . .	432	487	611	817	1.091	113	141	189	253
Epatite infettiva . . . . .	169	356	520	695	741	211	308	411	438

(a) Senza menzione di alcoolismo. - (b) Con menzione di alcoolismo.

TAV. 3 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI NEGLI ANNI 1950-1964

## Dati triennali

TRIENNI	MALATTIE EPATICHE						MALATTIE BILIARI		
	580	581	581.0	581.1	582	583	584	585	586

*Nell'ambito del gruppo di appartenenza*

1950-52 . . .	3,7	77,6	70,6	7,0	1,3	17,4	40,7	54,2	5,1
1953-55 . . .	5,6	79,4	72,3	7,1	1,2	13,8	44,7	49,3	6,0
1956-58 . . .	5,6	81,1	73,4	7,7	1,1	12,2	48,9	46,7	4,4
1959-61 . . .	5,1	83,2	76,2	7,0	0,8	10,9	50,2	43,9	5,9
1962-64 . . .	4,3	85,9	79,4	6,5	0,7	9,1	54,2	39,5	6,3

*Nell'ambito dell'intero gruppo*

1950-52 . . .	3,0	62,7	57,1	5,6	1,0	14,1	7,8	10,4	1,0
1953-55 . . .	4,7	65,8	59,9	5,9	1,0	11,4	7,7	8,4	1,0
1956-58 . . .	4,7	68,3	61,8	6,5	0,9	10,3	7,7	7,4	0,7
1959-61 . . .	4,3	69,8	63,9	5,9	0,6	9,1	8,1	7,1	1,0
1962-64 . . .	3,7	73,0	67,4	5,6	0,5	7,7	8,2	6,0	0,9

TAV. 4 — MORTI PER MALATTIE DEL FEGATO, DELLE VIE BILIARI E DEL PANCREAS NEGLI ANNI 1950-64, PER SESSO (a)

ANNI	MALATTIE DEL FEGATO						MALATTIE DELLE VIE BILIARI			TOTALE	ALTRE MALATTIE	
	Atrofia	Cirrosi			Epatite purulenta	Altre	Litiasi biliare	Colecistite	Altre		Mal. del pancreas	Epatite infettiva
		Totale	senza m.a.	con m.a.								
		580	581	581.0								

M a s c h i

1950	149	3.551	3.310	241	56	836	156	251	70	5.069	74	28
1951	120	3.996	3.540	456	52	660	147	337	24	5.336	76	19
1952	168	4.454	3.913	541	60	577	154	349	24	5.786	87	38
1953	191	4.606	4.119	487	60	660	149	262	33	5.961	80	64
1954	270	4.432	3.955	477	65	573	180	286	39	5.845	92	51
1955	265	4.725	4.271	454	52	546	186	317	41	6.132	114	74
1956	260	5.157	4.607	550	66	653	188	303	35	6.662	115	97
1957	299	5.503	4.870	633	68	562	186	287	36	6.941	120	103
1958	266	5.058	4.570	488	51	588	235	223	43	6.464	116	94
1959	308	5.564	5.001	563	48	554	205	279	43	7.001	159	106
1960	282	6.127	5.566	561	54	641	255	275	49	7.683	145	130
1961	322	6.661	6.051	610	45	643	265	359	58	8.353	152	142
1962	296	7.498	6.810	688	53	630	299	329	40	9.145	189	134
1963	312	7.737	7.110	627	51	610	330	306	36	9.382	214	147
1964	359	7.719	7.085	634	42	673	346	317	88	9.544	233	124

F e m m i n e

1950	147	1.635	1.575	60	37	768	563	565	98	3.813	65	28
1951	110	1.711	1.593	118	36	578	539	658	25	3.657	67	21
1952	135	1.879	1.742	137	38	447	585	695	31	3.810	63	35
1953	198	1.999	1.875	124	41	600	506	522	54	3.920	63	50
1954	253	1.911	1.804	107	39	562	637	542	63	4.007	57	37
1955	217	1.972	1.855	117	39	467	634	596	79	4.004	81	80
1956	216	2.163	2.013	150	32	568	635	609	36	4.259	81	73
1957	234	2.256	2.096	160	47	505	627	486	32	4.187	93	75
1958	252	2.136	1.998	138	32	470	651	500	42	4.083	86	78
1959	226	2.291	2.128	163	24	525	685	545	64	4.360	119	91
1960	224	2.449	2.322	127	36	510	772	589	74	4.654	105	114
1961	224	2.626	2.479	147	31	483	802	562	67	4.795	137	112
1962	212	2.992	2.822	170	34	500	819	575	73	5.205	133	111
1963	221	3.073	2.914	159	34	495	856	579	69	5.327	154	99
1964	223	3.075	2.911	164	28	487	947	518	109	5.387	168	126

(a) Vedi note a tav. 1.

TAV. 5 — MORTI PER MALATTIE DEL FEGATO, DELLE VIE BILIARI E DEL PANCREAS NEGLI ANNI 1950-64, PER SESSO (a)

Dati triennali

CAUSE DI MORTE	DATI ASSOLUTI					NUMERI INDICI (Base 1950-52 = 100)			
	1950- 1952	1953- 1955	1956- 1958	1959- 1961	1962- 1964	1953- 1955	1956- 1958	1959- 1961	1962- 1964
<b>M a s c h i</b>									
MALATTIE EPATICHE . . . . .	<b>14.679</b>	<b>16.445</b>	<b>18.531</b>	<b>21.249</b>	<b>25.980</b>	<b>112</b>	<b>126</b>	<b>145</b>	<b>177</b>
Atrofia giallo-acuta . . . . .	437	726	825	912	967	166	189	209	221
Cirrosi epatica . . . . .	12.001	13.763	15.718	18.352	22.954	115	131	153	191
<i>Cirrosi senza m.a. (a)</i> . . . . .	<i>10.763</i>	<i>12.345</i>	<i>14.047</i>	<i>16.618</i>	<i>21.005</i>	<i>115</i>	<i>131</i>	<i>154</i>	<i>195</i>
<i>Cirrosi con m.a. (b)</i> . . . . .	<i>1.238</i>	<i>1.418</i>	<i>1.671</i>	<i>1.734</i>	<i>1.949</i>	<i>115</i>	<i>135</i>	<i>140</i>	<i>157</i>
Epatite purulenta . . . . .	168	177	185	147	146	105	110	87	87
Altre malattie epatiche . . . . .	2.073	1.779	1.803	1.838	1.913	86	87	89	92
MALATTIE BILIARI . . . . .	<b>1.512</b>	<b>1.493</b>	<b>1.536</b>	<b>1.788</b>	<b>2.091</b>	<b>99</b>	<b>102</b>	<b>118</b>	<b>138</b>
Litiasi biliare . . . . .	457	515	609	725	975	113	133	159	213
Colecistite . . . . .	937	865	813	913	952	92	87	97	102
Altre malattie biliari . . . . .	118	113	114	150	164	96	97	127	139
<b>TOTALE MALATTIE EPATOBIL.</b>	<b>16.191</b>	<b>17.938</b>	<b>20.067</b>	<b>23.037</b>	<b>28.071</b>	<b>111</b>	<b>124</b>	<b>142</b>	<b>173</b>
Malattie del pancreas . . . . .	237	286	351	456	636	121	148	192	268
Epatite infettiva . . . . .	85	189	294	378	405	222	346	445	476
<b>F e m m i n e</b>									
MALATTIE EPATICHE . . . . .	<b>7.521</b>	<b>8.298</b>	<b>8.911</b>	<b>9.649</b>	<b>11.374</b>	<b>110</b>	<b>118</b>	<b>128</b>	<b>151</b>
Atrofia giallo-acuta . . . . .	392	668	702	674	656	170	179	172	167
Cirrosi epatica . . . . .	5.225	5.882	6.555	7.366	9.140	113	125	141	175
<i>Cirrosi senza m.a. (a)</i> . . . . .	<i>4.910</i>	<i>5.534</i>	<i>6.107</i>	<i>6.929</i>	<i>8.647</i>	<i>113</i>	<i>124</i>	<i>141</i>	<i>176</i>
<i>Cirrosi con m.a. (b)</i> . . . . .	<i>315</i>	<i>348</i>	<i>448</i>	<i>437</i>	<i>493</i>	<i>110</i>	<i>142</i>	<i>139</i>	<i>157</i>
Epatite purulenta . . . . .	111	119	111	91	96	107	100	82	86
Altre malattie epatiche . . . . .	1.793	1.629	1.543	1.518	1.482	91	86	85	83
MALATTIE BILIARI . . . . .	<b>3.759</b>	<b>3.633</b>	<b>3.618</b>	<b>4.160</b>	<b>4.545</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>111</b>	<b>121</b>
Litiasi biliare . . . . .	1.687	1.777	1.913	2.259	2.622	105	113	134	155
Colecistite . . . . .	1.918	1.660	1.595	1.696	1.672	87	83	88	87
Altre malattie biliari . . . . .	154	196	110	205	251	127	71	133	163
<b>TOTALE MALATTIE EPATOBIL.</b>	<b>11.280</b>	<b>11.931</b>	<b>12.529</b>	<b>13.809</b>	<b>15.919</b>	<b>106</b>	<b>111</b>	<b>122</b>	<b>141</b>
Malattie del pancreas . . . . .	195	201	260	361	455	103	133	185	233
Epatite infettiva . . . . .	84	167	226	317	336	199	269	377	400

(a) Senza menzione di alcoolismo. - (b) Con menzione di alcoolismo.

Tav. 6 — PERCENTUALE DEI MASCHI E FEMMINE PER 100 MASCHI TRA I MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI E DEL PANCREAS NEGLI ANNI 1950-64

Dati triennali

CAUSE DI MORTE	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
----------------	---------	---------	---------	---------	---------

Percentuale dei maschi

<b>MALATTIE EPATICHE . . . . .</b>	<b>66,1</b>	<b>66,5</b>	<b>67,5</b>	<b>68,8</b>	<b>69,6</b>
Atrofia giallo-acuta . . . . .	52,7	52,1	54,0	57,5	59,6
Cirrosi del fegato . . . . .	69,7	70,1	70,6	71,4	71,5
<i>Cirrosi senza m.a. (a) . . . . .</i>	<i>68,7</i>	<i>69,0</i>	<i>69,7</i>	<i>70,6</i>	<i>70,8</i>
<i>Cirrosi con m.a. (b) . . . . .</i>	<i>79,7</i>	<i>80,3</i>	<i>78,9</i>	<i>79,9</i>	<i>79,8</i>
Epatite purulenta . . . . .	60,2	59,8	62,5	61,8	60,3
Altre malattie epatiche . . . . .	53,6	52,2	53,9	54,8	56,3
<b>MALATTIE BILIARI . . . . .</b>	<b>28,7</b>	<b>29,1</b>	<b>29,8</b>	<b>30,1</b>	<b>31,5</b>
Litiasi biliare . . . . .	21,3	22,5	24,1	24,3	27,1
Colecistite . . . . .	32,8	34,3	33,8	35,0	36,3
Altre malattie biliari . . . . .	43,4	36,6	50,9	42,3	39,5
<b>MALATTIE EPATOBILIARI . . . . .</b>	<b>58,9</b>	<b>60,1</b>	<b>61,6</b>	<b>62,5</b>	<b>63,8</b>
Malattie del pancreas . . . . .	54,9	58,7	57,4	55,8	58,3
Epatite infettiva . . . . .	50,3	53,1	56,5	54,4	54,7

Femmine per 100 maschi

<b>MALATTIE EPATICHE . . . . .</b>	<b>52,5</b>	<b>50,5</b>	<b>48,1</b>	<b>45,4</b>	<b>43,8</b>
Atrofia giallo-acuta . . . . .	89,7	92,0	85,1	73,9	67,8
Cirrosi del fegato . . . . .	43,5	42,7	41,7	40,1	39,8
<i>Cirrosi senza m.a. (a) . . . . .</i>	<i>45,6</i>	<i>44,8</i>	<i>43,5</i>	<i>41,7</i>	<i>41,2</i>
<i>Cirrosi con m.a. (b) . . . . .</i>	<i>25,4</i>	<i>24,5</i>	<i>26,8</i>	<i>25,2</i>	<i>25,3</i>
Epatite purulenta . . . . .	66,1	67,2	60,0	61,9	65,8
Altre malattie epatiche . . . . .	86,5	91,6	85,6	82,6	77,5
<b>MALATTIE BILIARI . . . . .</b>	<b>244,6</b>	<b>243,3</b>	<b>235,5</b>	<b>232,7</b>	<b>217,4</b>
Litiasi biliare . . . . .	369,1	345,0	314,1	311,6	268,9
Colecistite . . . . .	204,7	191,9	196,2	185,8	175,6
Altre malattie biliari . . . . .	130,5	173,5	96,5	136,7	153,0
<b>MALATTIE EPATOBILIARI . . . . .</b>	<b>69,7</b>	<b>66,5</b>	<b>62,4</b>	<b>59,9</b>	<b>56,7</b>
Malattie del pancreas . . . . .	82,3	70,3	74,1	79,2	71,5
Epatite infettiva . . . . .	98,8	88,4	76,9	83,9	83,0

(a) Senza menzione di alcoolismo. - (b) Con menzione di alcoolismo.

TAV. 7 — MORTI PER CIRROSI DEL FEGATO (581) NEGLI ANNI 1950-1964, PER REGIONE  
Dati triennali

REGIONI	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
Piemonte . . . . .	2.260	2.532	2.887	3.072	3.776	13,12	12,89	12,98	11,98	11,79
Valle d'Aosta . . .	58	87	77	71	135	0,34	0,44	0,35	0,28	0,42
Liguria . . . . .	748	824	879	994	1.193	4,34	4,20	3,95	3,88	3,73
Lombardia . . . . .	3.557	4.376	4.903	5.910	7.450	20,65	22,28	22,04	23,05	23,26
Trentino-A. A. . . .	454	420	445	516	670	2,63	2,14	2,00	2,01	2,09
Veneto . . . . .	1.558	1.734	1.950	2.590	3.633	9,04	8,83	8,76	10,10	11,35
Friuli-Venezia G. .	309	550	712	1.047	1.279	1,80	2,80	3,20	4,09	3,99
Emilia-Romagna . .	1.132	1.201	1.434	1.562	1.973	6,57	6,11	6,45	6,09	6,16
Marche . . . . .	415	417	406	478	645	2,41	2,12	1,82	1,87	2,01
Toscana . . . . .	993	1.178	1.366	1.519	1.843	5,76	6,00	6,14	5,93	5,76
Umbria . . . . .	361	321	382	357	460	2,10	1,63	1,72	1,39	1,44
Lazio . . . . .	1.003	1.259	1.514	1.654	2.092	5,82	6,41	6,80	6,45	6,53
Abruzzi e Molise .	442	442	494	534	658	2,57	2,25	2,22	2,08	2,05
Campania . . . . .	1.095	1.244	1.403	1.584	1.941	6,36	6,33	6,30	6,18	6,06
Puglia . . . . .	872	913	989	1.111	1.343	5,06	4,65	4,44	4,33	4,19
Basilicata . . . . .	147	140	156	177	165	0,85	0,71	0,70	0,69	0,52
Calabria . . . . .	362	382	480	565	618	2,10	1,94	2,16	2,20	1,93
Sicilia . . . . .	1.116	1.205	1.312	1.391	1.559	6,48	6,13	5,90	5,43	4,87
Sardegna . . . . .	344	420	461	506	592	2,00	2,14	2,07	1,97	1,85
<b>TOTALE . . .</b>	<b>17.226</b>	<b>19.645</b>	<b>22.250</b>	<b>25.638</b>	<b>32.025</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 8 — MORTI PER LITIASI BILIARE (584) E COLECISTITE (585) NEGLI ANNI 1950-1964,  
PER REGIONE

REGIONI	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
Piemonte . . . . .	539	476	490	531	637	10,79	9,88	9,94	9,50	10,24
Valle d'Aosta . . .	13	14	5	6	16	0,26	0,29	0,10	0,11	0,26
Liguria . . . . .	278	312	296	320	359	5,56	6,48	6,00	5,72	5,77
Lombardia . . . . .	817	793	849	890	1.065	16,35	16,46	17,22	15,91	17,12
Trentino-A. A. . . .	73	98	87	93	101	1,46	2,03	1,76	1,66	1,62
Veneto . . . . .	418	356	336	447	522	8,36	7,39	6,82	7,99	8,40
Friuli-Venezia G. .	80	140	159	208	182	1,60	2,91	3,23	3,72	2,92
Emilia-Romagna . .	365	407	404	515	526	7,30	8,45	8,20	9,21	8,46
Marche . . . . .	114	93	137	116	145	2,28	1,93	2,78	2,07	2,33
Toscana . . . . .	363	394	426	482	571	7,26	8,18	8,64	8,62	9,18
Umbria . . . . .	68	74	76	97	107	1,36	1,54	1,54	1,73	1,72
Lazio . . . . .	309	321	347	416	451	6,18	6,66	7,04	7,44	7,25
Abruzzi e Molise .	164	149	157	156	151	3,28	3,09	3,18	2,79	2,43
Campania . . . . .	449	343	354	413	433	8,98	7,12	7,18	7,38	6,96
Puglia . . . . .	266	224	237	249	315	5,32	4,65	4,81	4,45	5,06
Basilicata . . . . .	53	41	46	56	50	1,06	0,85	0,93	1,00	0,80
Calabria . . . . .	158	142	133	124	132	3,16	2,95	2,70	2,22	2,12
Sicilia . . . . .	397	367	329	373	346	7,94	7,62	6,67	6,67	5,56
Sardegna . . . . .	75	73	62	101	112	1,50	1,52	1,26	1,81	1,80
<b>TOTALE . . .</b>	<b>4.999</b>	<b>4.817</b>	<b>4.930</b>	<b>5.593</b>	<b>6.221</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 9 — MORTI PER TUMORE MALIGNO DEL FEGATO (155 E 156) NEGLI ANNI 1950-1964, PER REGIONE

Dati triennali

REGIONI	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
Piemonte . . . . .	2.062	2.111	2.250	2.280	2.383	11,66	11,37	11,18	10,77	10,80
Valle d'Aosta . . .	30	34	32	27	35	0,17	0,18	0,16	0,13	0,16
Liguria . . . . .	823	806	956	983	1.021	4,65	4,34	4,75	4,64	4,63
Lombardia . . . . .	3.252	3.351	3.550	3.801	3.705	18,39	18,04	17,64	17,96	16,80
Trentino-A. A. . . .	361	355	366	406	373	2,04	1,91	1,82	1,92	1,69
Veneto . . . . .	1.420	1.444	1.546	1.577	1.548	8,03	7,77	7,68	7,45	7,02
Friuli-Venezia G. .	440	509	550	570	625	2,49	2,74	2,73	2,69	2,83
Emilia-Romagna . .	1.329	1.440	1.483	1.475	1.564	7,52	7,75	7,37	6,97	7,09
Marche . . . . .	447	439	445	459	535	2,53	2,36	2,21	2,17	2,42
Toscana . . . . .	1.535	1.495	1.580	1.635	1.605	8,68	8,05	7,85	7,72	7,28
Umbria . . . . .	309	310	319	308	302	1,75	1,67	1,58	1,45	1,37
Lazio . . . . .	1.169	1.253	1.400	1.386	1.517	6,61	6,75	6,96	6,55	6,88
Abruzzi e Molise . .	403	460	489	573	557	2,28	2,48	2,43	2,71	2,53
Campania . . . . .	1.107	1.178	1.406	1.500	1.768	6,26	6,34	6,99	7,09	8,02
Puglia . . . . .	806	896	995	1.104	1.178	4,56	4,82	4,94	5,22	5,34
Basilicata . . . . .	130	147	164	206	183	0,73	0,79	0,81	0,97	0,83
Calabria . . . . .	397	413	461	546	552	2,25	2,22	2,29	2,58	2,50
Sicilia . . . . .	1.305	1.492	1.594	1.729	1.934	7,38	8,03	7,92	8,17	8,77
Sardegna . . . . .	357	443	541	602	671	2,02	2,39	2,69	2,84	3,04
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>17.682</b>	<b>18.576</b>	<b>20.127</b>	<b>21.167</b>	<b>22.056</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 10 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI DECESSI PER ALCUNE MALATTIE EPATOBILIARI NEI QUATTRO TRIMESTRI DEGLI ANNI 1959-65 (a)

Dati triennali

TRIMESTRI	CIRROSI DEL FEGATO		LITIASI BILIARE		COLECISTITE		ALTRE MALATTIE EPATOBILIARI (b)	
	1959-61	1962-64	1959-61	1962-64	1959-61	1962-64	1959-61	1962-64

M a s c h i

Genn-Marzo . . .	25,45	26,23	27,45	26,25	24,42	23,53	24,41	26,48
Aprile-Giugno . .	24,20	23,77	25,38	25,24	24,53	24,79	23,55	23,71
Luglio-Sett. . . .	23,27	23,00	21,94	24,11	24,98	27,20	25,24	24,59
Ottobre-Dic. . . .	27,08	27,00	25,23	24,40	26,07	24,48	26,80	25,22

F e m m i n e

Genn-Marzo . . .	25,77	26,63	24,57	25,47	24,65	26,37	26,75	26,60
Aprile-Giugno . .	23,59	24,28	25,54	26,09	25,82	25,18	23,80	24,49
Luglio-Sett. . . .	22,68	22,39	25,50	22,93	22,58	24,58	25,79	23,51
Ottobre-Dic. . . .	27,96	26,70	24,39	25,51	26,95	23,87	23,66	25,40

(a) I valori massimi sono sottolineati da una linea continua, i valori minimi da una linea tratteggiata. - (b) Altre malattie del fegato, delle vie biliari e del pancreas. Le malattie del pancreas non sono separabili, ma sono di consistenza piuttosto limitata, per cui si ritiene che non possano influire notevolmente sul livello trimestrale dei dati.

TAV. 11 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI (580-586) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

## Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
- 15.....	362	316	304	339	267	2,23	1,76	1,51	1,47	0,95
16 - 30.....	328	303	274	280	301	2,03	1,69	1,37	1,21	1,07
31 - 35.....	142	216	267	292	301	0,88	1,20	1,33	1,27	1,07
36 - 40.....	365	284	354	515	731	2,25	1,58	1,76	2,24	2,61
41 - 45.....	704	762	707	716	1.062	4,35	4,25	3,52	3,11	3,78
46 - 50.....	1.219	1.395	1.420	1.573	1.629	7,53	7,78	7,08	6,83	5,80
51 - 55.....	1.687	1.903	2.175	2.568	3.132	10,42	10,61	10,84	11,15	11,16
56 - 60.....	2.163	2.283	2.829	3.146	3.917	13,36	12,73	14,10	13,66	13,96
61 - 65.....	2.596	2.933	3.160	3.560	4.648	16,03	16,35	15,75	15,45	16,56
66 - 70.....	2.592	2.869	3.222	3.646	4.335	16,01	15,99	16,06	15,83	15,44
71 - 75.....	2.023	2.307	2.636	3.171	3.622	12,49	12,86	13,14	13,76	12,90
76 - 80.....	1.277	1.501	1.704	1.984	2.495	7,89	8,37	8,49	8,61	8,89
81 - 85.....	539	631	753	911	1.202	3,33	3,52	3,75	3,95	4,28
86 - 90.....	170	205	217	273	365	1,05	1,14	1,08	1,19	1,30
91 e +.....	24	30	45	63	64	0,15	0,17	0,22	0,27	0,23
TOTALE . . .	<b>16.191</b>	<b>17.938</b>	<b>20.067</b>	<b>23.037</b>	<b>28.071</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>F e m m i n e</b>										
- 15.....	310	275	257	267	205	2,7 <sup>c</sup>	2,31	2,05	1,93	1,29
16 - 30.....	353	279	215	239	213	3,12	2,34	1,71	1,73	1,34
31 - 35.....	180	215	202	183	200	1,60	1,80	1,61	1,33	1,26
36 - 40.....	339	226	260	294	316	3,01	1,89	2,08	2,13	1,99
41 - 45.....	497	486	385	359	471	4,40	4,07	3,07	2,60	2,96
46 - 50.....	761	715	719	713	683	6,75	5,99	5,74	5,16	4,29
51 - 55.....	1.031	1.052	1.087	1.197	1.296	9,14	8,82	8,68	8,67	8,14
56 - 60.....	1.377	1.435	1.408	1.519	1.777	12,21	12,03	11,24	11,00	11,16
61 - 65.....	1.564	1.731	1.776	1.859	2.154	13,87	14,51	14,18	13,46	13,53
66 - 70.....	1.538	1.699	1.819	2.082	2.391	13,63	14,24	14,52	15,08	15,02
71 - 75.....	1.420	1.591	1.812	2.040	2.435	12,59	13,34	14,46	14,77	15,30
76 - 80.....	1.083	1.279	1.376	1.594	2.046	9,60	10,72	10,98	11,54	12,85
81 - 85.....	551	646	826	992	1.142	4,88	5,41	6,59	7,18	7,17
86 - 90.....	240	238	318	361	467	2,13	1,99	2,54	2,62	2,93
91 e +.....	36	64	69	110	123	0,32	0,54	0,55	0,80	0,77
TOTALE . . .	<b>11.280</b>	<b>11.931</b>	<b>12.529</b>	<b>13.809</b>	<b>15.919</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>T o t a l e</b>										
- 15.....	672	591	561	606	472	2,45	1,98	1,72	1,64	1,07
16 - 30.....	681	582	489	519	514	2,49	1,95	1,50	1,41	1,17
31 - 35.....	322	431	469	475	501	1,17	1,44	1,44	1,29	1,14
36 - 40.....	704	510	614	809	1.047	2,56	1,71	1,88	2,20	2,38
41 - 45.....	1.201	1.248	1.092	1.075	1.533	4,37	4,18	3,35	2,92	3,49
46 - 50.....	1.980	2.110	2.139	2.286	2.312	7,21	7,06	6,56	6,20	5,26
51 - 55.....	2.718	2.955	3.262	3.765	4.428	9,89	9,89	10,01	10,22	10,07
56 - 60.....	3.540	3.718	4.237	4.665	5.694	12,89	12,45	13,00	12,66	12,94
61 - 65.....	4.160	4.664	4.936	5.419	6.802	15,14	15,61	15,14	14,71	15,46
66 - 70.....	4.130	4.568	5.041	5.728	6.726	15,03	15,29	15,47	15,55	15,29
71 - 75.....	3.443	3.898	4.448	5.211	6.057	12,53	13,05	13,65	14,14	13,77
76 - 80.....	2.360	2.780	3.080	3.578	4.541	8,59	9,31	9,45	9,71	10,32
81 - 85.....	1.090	1.277	1.579	1.903	2.344	3,97	4,28	4,84	5,16	5,32
86 - 90.....	410	443	535	634	832	1,49	1,48	1,64	1,72	1,89
91 e +.....	60	94	114	173	187	0,22	0,32	0,35	0,47	0,43
TOTALE . . .	<b>27.471</b>	<b>29.869</b>	<b>32.596</b>	<b>36.846</b>	<b>43.990</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 12 — MORTI PER CIRROSI EPATICA (581) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
— 15.....	60	35	47	44	49	0,50	0,25	0,30	0,24	0,21
16-30.....	82	83	103	94	138	0,68	0,60	0,66	0,51	0,60
31-35.....	77	114	161	183	206	0,64	0,83	1,02	1,00	0,90
36-40.....	217	197	245	354	567	1,81	1,43	1,56	1,93	2,47
41-45.....	486	561	542	564	870	4,05	4,08	3,45	3,07	3,79
46-50.....	924	1.112	1.145	1.305	1.348	7,70	8,08	7,28	7,11	5,87
51-55.....	1.342	1.555	1.813	2.189	2.719	11,18	11,30	11,53	11,93	11,85
56-60.....	1.781	1.923	2.378	2.671	3.415	14,84	13,97	15,13	14,55	14,88
61-65.....	2.168	2.491	2.689	3.005	4.038	18,07	18,10	17,11	16,37	17,59
66-70.....	2.127	2.354	2.698	3.117	3.682	17,72	17,10	17,17	16,99	16,04
71-75.....	1.515	1.797	2.110	2.599	3.019	12,63	13,06	13,42	14,16	13,15
76-80.....	862	1.081	1.221	1.485	1.932	7,18	7,86	7,77	8,09	8,42
81-85.....	280	354	455	592	757	2,33	2,57	2,89	3,23	3,30
86-90.....	73	91	97	127	193	0,61	0,66	0,62	0,69	0,84
91 e +.....	7	15	14	23	21	0,06	0,11	0,09	0,13	0,09
TOTALE . . .	<b>12.001</b>	<b>13.763</b>	<b>15.718</b>	<b>18.352</b>	<b>22.954</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>F e m m i n e</b>										
— 15.....	41	36	37	30	32	0,78	0,61	0,57	0,41	0,35
16-30.....	58	43	36	59	65	1,11	0,73	0,55	0,80	0,71
31-35.....	39	65	61	75	93	0,75	1,10	0,93	1,02	1,02
36-40.....	107	96	116	132	172	2,05	1,63	1,77	1,79	1,88
41-45.....	233	218	195	212	308	4,46	3,71	2,98	2,88	3,37
46-50.....	380	400	417	441	469	7,27	6,80	6,36	5,99	5,13
51-55.....	572	617	683	738	891	10,95	10,49	10,42	10,02	9,75
56-60.....	789	855	874	986	1.247	15,10	14,54	13,33	13,38	13,64
61-65.....	842	1.014	1.094	1.140	1.418	16,12	17,24	16,69	15,48	15,52
66-70.....	764	890	1.024	1.247	1.457	14,62	15,13	15,62	16,93	15,94
71-75.....	693	768	952	1.071	1.322	13,26	13,06	14,52	14,54	14,47
76-80.....	460	557	623	736	1.013	8,80	9,47	9,50	9,99	11,08
81-85.....	174	229	328	362	480	3,33	3,89	5,00	4,91	5,25
86-90.....	69	71	100	105	138	1,32	1,21	1,53	1,43	1,51
91 e +.....	4	23	15	32	35	0,08	0,39	0,23	0,43	0,38
TOTALE . . .	<b>5.225</b>	<b>5.882</b>	<b>6.555</b>	<b>7.366</b>	<b>9.140</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>Totale</b>										
— 15.....	101	71	84	74	81	0,59	0,36	0,38	0,29	0,25
16-30.....	140	126	139	153	203	0,81	0,64	0,62	0,60	0,63
31-35.....	116	179	222	258	299	0,67	0,91	1,00	1,00	0,93
36-40.....	324	293	361	486	739	1,88	1,49	1,62	1,89	2,30
41-45.....	719	779	737	776	1.178	4,17	3,97	3,31	3,02	3,67
46-50.....	1.304	1.512	1.562	1.746	1.817	7,57	7,70	7,01	6,79	5,66
51-55.....	1.914	2.172	2.496	2.927	3.610	11,11	11,06	11,21	11,38	11,25
56-60.....	2.570	2.778	3.252	3.657	4.662	14,92	14,14	14,60	14,22	14,53
61-65.....	3.010	3.505	3.783	4.145	5.456	17,47	17,84	16,98	16,12	17,00
66-70.....	2.891	3.244	3.722	4.364	5.139	16,78	16,51	16,71	16,97	16,01
71-75.....	2.208	2.565	3.062	3.670	4.341	12,82	13,06	13,75	14,27	13,53
76-80.....	1.322	1.638	1.844	2.221	2.945	7,68	8,34	8,28	8,64	9,18
81-85.....	454	583	783	954	1.237	2,64	2,97	3,52	3,70	3,86
86-90.....	142	162	197	232	331	0,83	0,82	0,88	0,90	1,03
91 e +.....	11	38	29	55	56	0,06	0,19	0,13	0,21	0,17
TOTALE . . .	<b>17.226</b>	<b>19.645</b>	<b>22.273</b>	<b>25.718</b>	<b>32.094</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>



TAV. 13 — MORTI PER CIRROSI EPATICA CON MENZIONE DI ALCOOLISMO (581.1) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ  
Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
— 15.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16-30.....	3	6	11	9	18	0,24	0,42	0,66	0,52	0,92
31-35.....	4	13	24	29	40	0,32	0,92	1,43	1,65	2,05
36-40.....	33	19	30	47	81	2,67	1,34	1,79	1,84	4,16
41-45.....	70	76	78	85	108	5,65	5,36	4,67	4,77	5,54
46-50.....	118	156	149	135	116	9,53	11,00	8,92	8,59	5,95
51-55.....	174	195	213	239	288	14,06	13,75	12,75	12,46	14,78
56-60.....	174	209	270	288	310	14,06	14,74	16,16	16,19	15,91
61-65.....	232	257	275	291	333	18,74	18,12	16,46	16,70	17,08
66-70.....	225	212	284	232	292	18,17	14,95	16,99	16,37	14,98
71-75.....	126	165	216	236	212	10,18	11,64	12,93	12,98	10,88
76-80.....	66	91	91	104	113	5,33	6,42	5,44	5,95	5,80
81-85.....	9	16	24	34	29	0,73	1,13	1,44	1,41	1,49
86-90.....	2	3	6	5	9	0,16	0,21	0,36	0,57	0,46
91 e +.....	2	—	—	—	—	0,16	—	—	—	—
TOTALE . . .	<b>1.238</b>	<b>1.418</b>	<b>1.671</b>	<b>1.734</b>	<b>1.949</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>F e m m i n e</b>										
— 15.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16-30.....	1	2	—	7	3	0,32	0,57	—	1,60	0,61
31-35.....	3	7	11	3	4	0,95	2,01	2,46	0,68	0,81
36-40.....	9	7	9	16	23	2,86	2,01	2,01	3,66	4,66
41-45.....	19	18	23	14	24	6,03	5,17	5,13	3,20	4,87
46-50.....	39	31	33	42	34	12,38	8,91	7,37	9,61	6,90
51-55.....	62	50	51	63	59	19,68	14,37	11,38	14,42	11,97
56-60.....	70	66	73	66	78	22,22	18,97	16,30	15,10	15,82
61-65.....	46	59	79	69	84	14,60	16,95	17,63	15,79	17,04
66-70.....	34	58	63	70	88	10,80	16,67	14,06	16,02	17,85
71-75.....	21	28	59	45	59	6,67	8,05	13,17	10,30	11,97
76-80.....	11	16	35	29	27	3,49	4,60	7,81	6,64	5,48
81-85.....	—	5	6	10	8	—	1,44	1,34	2,29	1,62
86-90.....	—	1	6	1	—	—	0,28	1,34	0,23	—
91 e +.....	—	—	—	2	2	—	—	—	0,46	0,40
TOTALE . . .	<b>315</b>	<b>348</b>	<b>448</b>	<b>437</b>	<b>493</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>T o t a l e</b>										
— 15.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16-30.....	4	8	11	16	21	0,26	0,45	0,52	0,74	0,86
31-35.....	7	20	35	32	44	0,45	1,13	1,65	1,47	1,80
36-40.....	42	26	39	63	104	2,70	1,47	1,84	2,90	4,26
41-45.....	89	94	101	99	132	5,73	5,32	4,77	4,56	5,41
46-50.....	157	187	182	177	150	10,11	10,59	8,59	8,15	6,14
51-55.....	236	245	264	302	347	15,20	13,87	12,46	13,91	14,21
56-60.....	244	275	343	354	388	15,71	15,57	16,19	16,31	15,89
61-65.....	278	316	354	360	417	17,90	17,90	16,70	16,58	17,08
66-70.....	259	270	347	302	380	16,68	15,29	16,37	13,91	15,56
71-75.....	147	193	275	281	271	9,46	10,93	12,98	12,94	11,10
76-80.....	77	107	126	133	140	4,96	6,06	5,95	6,13	5,73
81-85.....	9	21	30	44	37	0,58	1,19	1,41	2,03	1,51
86-90.....	2	4	12	6	9	0,13	0,23	0,57	0,28	0,37
91 e +.....	2	—	—	2	2	0,13	—	—	0,09	0,08
TOTALE . . .	<b>1.553</b>	<b>1.766</b>	<b>2.119</b>	<b>2.171</b>	<b>2.442</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 14 — MORTI PER CIRROSI EPATICA SENZA MENZIONE DI ALCOOLISMO (581.0) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
— 15.....	60	35	47	44	49	0,56	0,28	0,33	0,27	0,23
16-30.....	79	77	92	85	120	0,73	0,62	0,65	0,51	0,57
31-35.....	73	101	137	154	166	0,68	0,82	0,98	0,93	0,79
36-40.....	184	178	215	307	486	1,70	1,44	1,53	1,85	2,31
41-45.....	416	485	464	479	762	3,86	3,93	3,30	2,88	3,63
46-50.....	806	956	996	1.170	1.232	7,49	7,74	7,09	7,04	5,87
51-55.....	1.168	1.360	1.600	1.950	2.431	10,85	11,02	11,39	11,73	11,57
56-60.....	1.607	1.714	2.108	2.383	3.105	14,93	13,89	15,01	14,34	14,78
61-65.....	1.936	2.234	2.414	2.714	3.705	17,99	18,10	17,19	16,33	17,64
66-70.....	1.902	2.142	2.414	2.885	3.390	17,67	17,35	17,19	17,36	16,14
71-75.....	1.389	1.632	1.894	2.363	2.807	12,91	13,22	13,48	14,22	13,36
76-80.....	796	990	1.130	1.381	1.819	7,40	8,02	8,04	8,31	8,66
81-85.....	271	338	431	558	728	2,52	2,74	3,07	3,36	3,47
86-90.....	71	88	91	122	184	0,66	0,71	0,65	0,73	0,88
91 e +.....	5	15	14	23	21	0,05	0,12	0,10	0,14	0,10
<b>TOTALE . . .</b>	<b>10.763</b>	<b>12.345</b>	<b>14.047</b>	<b>16.618</b>	<b>21.005</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>F e m m i n e</b>										
— 15.....	41	36	37	30	32	0,84	0,65	0,60	0,43	0,37
16-30.....	57	41	36	52	62	1,16	0,74	0,59	0,75	0,72
31-35.....	36	58	50	72	89	0,73	1,05	0,82	1,04	1,03
36-40.....	98	89	107	116	149	2,00	1,61	1,75	1,67	1,72
41-45.....	214	200	172	198	284	4,36	3,61	2,82	2,86	3,28
46-50.....	341	369	384	399	435	6,95	6,67	6,29	5,76	5,03
51-55.....	510	567	632	675	832	10,39	10,24	10,35	9,74	9,62
56-60.....	719	789	801	920	1.169	14,64	14,26	13,12	13,28	13,52
61-65.....	796	955	1.015	1.071	1.334	16,21	17,26	16,62	15,46	15,43
66-70.....	730	832	961	1.177	1.369	14,87	15,03	15,74	16,99	15,83
71-75.....	672	740	893	1.026	1.263	13,69	13,37	14,62	14,81	14,61
76-80.....	449	541	588	707	986	9,14	9,78	9,63	10,20	11,40
81-85.....	174	224	322	352	472	3,54	4,05	5,27	5,08	5,46
86-90.....	69	70	94	104	138	1,40	1,26	1,54	1,50	1,60
91 e +.....	4	23	15	30	33	0,08	0,42	0,24	0,43	0,38
<b>TOTALE . . .</b>	<b>4.910</b>	<b>5.534</b>	<b>6.107</b>	<b>6.929</b>	<b>8.647</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>T o t a l e</b>										
— 15.....	101	71	84	74	81	0,64	0,40	0,42	0,31	0,27
16-30.....	136	118	128	137	182	0,87	0,66	0,63	0,58	0,61
31-35.....	109	159	187	226	255	0,70	0,89	0,93	0,96	0,86
36-40.....	282	267	322	423	635	1,80	1,49	1,60	1,80	2,14
41-45.....	630	685	636	677	1.046	4,02	3,83	3,16	2,88	3,55
46-50.....	1.147	1.325	1.380	1.569	1.667	7,32	7,41	6,85	6,66	5,62
51-55.....	1.678	1.927	2.232	2.625	3.263	10,71	10,78	11,07	11,15	11,01
56-60.....	2.326	2.503	2.909	3.303	4.274	14,84	14,00	14,43	14,03	14,41
61-65.....	2.732	3.189	3.429	3.785	5.039	17,43	17,84	17,01	16,07	16,99
66-70.....	2.632	2.974	3.375	4.062	4.759	16,79	16,64	16,75	17,25	16,05
71-75.....	2.061	2.372	2.787	3.389	4.070	13,15	13,27	13,83	14,39	13,73
76-80.....	1.245	1.531	1.718	2.088	2.805	7,94	8,56	8,52	8,87	9,46
81-85.....	445	562	753	910	1.200	2,84	3,14	3,74	3,86	4,05
86-90.....	140	158	185	226	322	0,89	0,88	0,92	0,96	1,09
91 e +.....	9	38	29	53	54	0,06	0,21	0,14	0,23	0,18
<b>TOTALE . . .</b>	<b>15.673</b>	<b>17.879</b>	<b>20.154</b>	<b>23.547</b>	<b>29.652</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 15 — MORTI PER ATROFIA GIALLO-ACUTA E SUB-ACUTA DEL FEGATO (580) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

## Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64

## Maschi

— 15 . . . . .	54	107	123	110	123	12,36	14,74	14,90	12,06	12,72
16-30 . . . . .	55	99	71	91	80	12,59	13,63	8,61	9,98	8,27
31-35 . . . . .	14	30	38	42	24	3,20	4,13	4,61	4,61	2,48
36-40 . . . . .	22	23	32	45	41	5,03	3,17	3,88	4,93	4,24
41-45 . . . . .	29	30	29	40	43	6,64	4,13	3,51	4,39	4,45
46-50 . . . . .	38	47	54	57	46	8,70	6,48	6,54	6,25	4,76
51-55 . . . . .	32	49	72	61	79	7,32	6,75	8,73	6,69	8,17
56-60 . . . . .	36	62	75	79	76	8,24	8,54	9,09	8,66	7,86
61-65 . . . . .	33	57	68	90	99	7,55	7,83	8,24	9,87	10,24
66-70 . . . . .	35	67	81	82	97	8,01	9,23	9,82	8,99	10,03
71-75 . . . . .	40	52	71	82	83	9,15	7,16	8,61	8,99	8,58
76-80 . . . . .	27	58	56	61	84	6,18	7,99	6,79	6,69	8,69
81-85 . . . . .	17	29	40	50	56	3,89	3,99	4,85	5,48	5,79
86-90 . . . . .	5	15	9	17	29	1,14	2,07	1,09	1,86	3,00
91 e + . . . . .	—	1	6	5	7	—	0,14	0,73	0,55	0,72
<b>TOTALE . . .</b>	<b>437</b>	<b>726</b>	<b>825</b>	<b>912</b>	<b>967</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

## F e m m i n e

— 15 . . . . .	53	92	100	78	78	13,52	13,77	14,25	11,57	11,89
16-30 . . . . .	64	79	66	76	61	16,33	11,83	9,40	11,28	9,30
31-35 . . . . .	22	40	35	30	26	5,61	5,99	4,99	4,45	3,96
36-40 . . . . .	33	27	25	25	16	8,42	4,04	3,56	3,71	2,44
41-45 . . . . .	26	36	36	24	36	6,63	5,39	5,13	3,56	5,49
46-50 . . . . .	22	30	36	29	37	5,61	4,49	5,13	4,30	5,64
51-55 . . . . .	27	59	50	53	40	6,89	8,83	7,12	7,86	6,10
56-60 . . . . .	26	48	42	59	36	6,63	7,19	5,98	8,75	5,49
61-65 . . . . .	34	54	58	65	64	8,67	8,08	8,26	9,65	9,76
66-70 . . . . .	30	60	79	50	55	7,65	8,98	11,25	7,42	8,38
71-75 . . . . .	27	51	63	60	72	6,89	7,63	8,97	8,90	10,98
76-80 . . . . .	16	50	56	63	57	4,08	7,49	7,98	9,35	8,69
81-85 . . . . .	7	31	39	45	51	1,79	4,64	5,56	6,68	7,77
86-90 . . . . .	3	8	10	12	21	0,77	1,20	1,42	1,78	3,20
91 e + . . . . .	2	3	7	5	6	0,51	0,45	1,00	0,74	0,91
<b>TOTALE . . .</b>	<b>392</b>	<b>668</b>	<b>702</b>	<b>674</b>	<b>656</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

## Totale

— 15 . . . . .	107	199	223	188	201	12,91	14,28	14,61	11,86	12,38
16-30 . . . . .	119	178	137	167	141	14,35	12,77	8,97	10,53	8,69
31-35 . . . . .	36	70	73	72	50	4,34	5,02	4,78	4,54	3,08
36-40 . . . . .	55	50	57	70	57	6,63	3,59	3,73	4,41	3,51
41-45 . . . . .	55	66	65	64	79	6,63	4,73	4,26	4,04	4,87
46-50 . . . . .	60	77	90	86	83	7,24	5,52	5,89	5,42	5,11
51-55 . . . . .	59	108	122	114	119	7,12	7,75	7,99	7,19	7,33
56-60 . . . . .	62	110	117	138	112	7,48	7,89	7,66	8,70	6,91
61-65 . . . . .	67	111	126	155	163	8,08	7,96	8,25	9,77	10,04
66-70 . . . . .	65	127	160	132	152	7,84	9,11	10,48	8,32	9,37
71-75 . . . . .	67	103	134	142	155	8,08	7,39	8,78	8,95	9,55
76-80 . . . . .	43	108	112	124	141	5,19	7,75	7,33	7,82	8,69
81-85 . . . . .	24	60	79	95	107	2,90	4,30	5,17	5,99	6,59
86-90 . . . . .	8	23	19	29	50	0,97	1,65	1,25	1,83	3,08
91 e + . . . . .	2	4	13	10	13	0,24	0,29	0,85	0,63	0,80
<b>TOTALE . . .</b>	<b>829</b>	<b>1.394</b>	<b>1.527</b>	<b>1.586</b>	<b>1.623</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 16 — MORTI PER « ALTRE MALATTIE DEL FEGATO » (583) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
- 15.....	190	145	116	161	83	9,17	8,15	6,43	8,76	4,34
16-30.....	92	68	49	44	52	4,44	3,82	2,72	2,39	2,72
31-35.....	19	37	27	32	28	0,92	2,08	1,50	1,74	1,46
36-40.....	50	24	34	54	63	2,41	1,35	1,89	2,94	3,29
41-45.....	106	86	63	54	72	5,11	4,83	3,49	2,94	3,76
46-50.....	135	108	111	77	113	6,51	6,07	6,16	4,19	5,91
51-55.....	156	143	143	146	145	7,52	8,04	7,93	7,94	7,58
56-60.....	194	142	189	197	203	9,36	7,98	10,48	10,72	10,61
61-65.....	227	194	193	240	236	10,95	10,91	10,70	13,06	12,34
66-70.....	250	243	232	181	249	12,06	13,66	12,87	9,85	13,02
71-75.....	257	221	227	244	227	12,40	12,42	12,59	13,28	11,87
76-80.....	207	185	216	196	196	9,99	10,40	11,98	10,66	10,24
81-85.....	134	124	127	121	159	6,46	6,97	7,04	6,58	8,31
86-90.....	45	51	58	70	69	2,17	2,87	3,22	3,81	3,61
91 e +.....	11	8	18	21	18	0,53	0,45	1,00	1,14	0,94
<b>TOTALE . . .</b>	<b>2.073</b>	<b>1.779</b>	<b>1.803</b>	<b>1.838</b>	<b>1.913</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>F e m m i n e</b>										
- 15.....	171	120	107	143	83	9,54	7,37	6,93	9,42	5,60
16-30.....	99	67	45	30	28	5,52	4,11	2,92	1,98	1,89
31-35.....	33	38	39	24	22	1,84	2,33	2,53	1,58	1,49
36-40.....	54	31	26	39	36	3,01	1,90	1,69	2,57	2,43
41-45.....	68	62	41	27	35	3,79	3,81	2,66	1,78	2,36
46-50.....	98	59	59	49	50	5,46	3,62	3,83	3,23	3,37
51-55.....	106	100	88	80	86	5,91	6,14	5,70	5,27	5,80
56-60.....	153	145	113	115	119	8,53	8,90	7,32	7,58	8,03
61-65.....	184	154	129	160	137	10,26	9,45	8,36	10,54	9,25
66-70.....	219	207	190	182	185	12,22	12,71	12,31	11,99	12,48
71-75.....	219	219	237	219	227	12,22	13,44	15,36	14,43	15,32
76-80.....	184	211	223	170	214	10,26	12,95	14,45	11,20	14,44
81-85.....	147	134	150	178	148	8,20	8,23	9,72	11,72	9,99
86-90.....	48	62	79	74	90	2,68	3,81	5,12	4,87	6,07
91 e +.....	10	20	17	28	22	0,56	1,23	1,10	1,84	1,48
<b>TOTALE . . .</b>	<b>1.793</b>	<b>1.629</b>	<b>1.543</b>	<b>1.518</b>	<b>1.482</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>T o t a l e</b>										
- 15.....	361	265	223	304	166	9,34	7,78	6,66	9,06	4,89
16-30.....	191	135	94	74	80	4,94	3,96	2,81	2,20	2,36
31-35.....	52	75	66	56	50	1,34	2,20	1,97	1,67	1,47
36-40.....	104	55	60	93	99	2,69	1,61	1,79	2,77	2,92
41-45.....	174	148	104	81	107	4,50	4,34	3,11	2,41	3,15
46-50.....	233	167	170	126	163	6,03	4,90	5,08	3,75	4,80
51-55.....	262	243	231	226	231	6,78	7,13	6,90	6,73	6,80
56-60.....	347	287	302	312	322	8,98	8,42	9,03	9,30	9,49
61-65.....	411	348	322	400	373	10,63	10,21	9,62	11,92	10,99
66-70.....	469	450	422	363	434	12,13	13,21	12,61	10,82	12,78
71-75.....	476	440	464	463	454	12,31	12,91	13,87	13,80	13,37
76-80.....	391	396	439	366	410	10,11	11,62	13,12	10,91	12,08
81-85.....	281	258	277	299	307	7,27	7,57	8,28	8,91	9,04
86-90.....	93	113	137	144	159	2,41	3,32	4,10	4,29	4,68
91 e +.....	21	28	35	49	40	0,54	0,82	1,05	1,46	1,18
<b>TOTALE . . .</b>	<b>3.866</b>	<b>3.408</b>	<b>3.346</b>	<b>3.356</b>	<b>3.395</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 17 — MORTI PER EPATITE PURULENTA ED ASCESSO DEL FEGATO (582) NEGLI ANNI 1950-64  
PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
— 15.....	4	4	4	5	1	2,38	2,26	2,16	3,40	0,68
16-30.....	15	21	14	21	5	8,93	11,86	7,57	14,29	3,43
31-35.....	8	11	13	6	9	4,76	6,22	7,02	4,08	6,16
36-40.....	15	12	14	11	12	8,93	6,78	7,57	7,48	8,22
41-45.....	3	10	11	3	13	1,78	5,65	5,95	2,04	8,91
46-50.....	14	17	11	14	9	8,33	9,61	5,95	9,53	6,16
51-55.....	25	22	22	19	16	14,88	12,43	11,89	12,93	10,96
56-60.....	17	14	23	14	23	10,12	7,91	12,43	9,53	15,75
61-65.....	15	19	15	12	13	8,93	10,73	8,11	8,16	8,91
66-70.....	16	14	17	17	15	9,53	7,91	9,19	11,56	10,27
71-75.....	17	18	17	8	11	10,12	10,17	9,19	5,44	7,53
76-80.....	15	9	16	8	12	8,93	5,08	8,65	5,44	8,22
81-85.....	3	4	4	6	6	1,78	2,26	2,16	4,08	4,11
86-90.....	1	2	4	3	1	0,60	1,13	2,16	2,04	0,69
91 e +.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TOTALE . . .	168	177	185	147	146	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>F e m m i n e</b>										
— 15.....	1	4	3	1	1	0,90	3,36	2,70	1,10	1,04
16-30.....	12	8	9	6	8	10,81	6,72	8,11	6,59	8,33
31-35.....	5	4	6	1	3	4,50	3,36	5,41	1,10	3,12
36-40.....	6	5	5	5	1	5,41	4,20	4,50	5,49	1,04
41-45.....	3	5	3	4	3	2,70	4,20	2,70	4,40	3,13
46-50.....	8	13	9	4	1	7,21	10,93	8,11	4,40	1,04
51-55.....	6	7	8	8	11	5,41	5,88	7,21	8,79	11,46
56-60.....	16	18	16	10	6	14,41	15,13	14,41	10,99	6,25
61-65.....	12	16	13	8	8	10,81	13,44	11,71	8,79	8,33
66-70.....	18	13	10	18	10	16,22	10,93	9,01	19,78	10,42
71-75.....	13	13	13	6	21	11,71	10,93	11,71	6,59	21,88
76-80.....	8	9	7	11	15	7,21	7,56	6,31	12,09	15,63
81-85.....	2	4	7	5	6	1,80	3,36	6,31	5,49	6,25
86-90.....	1	—	2	4	1	0,90	—	1,80	4,40	1,04
91 e +.....	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1,04
TOTALE . . .	111	119	111	91	96	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>Totale</b>										
— 15.....	5	8	7	6	2	1,79	2,70	2,36	2,52	0,83
16-30.....	27	29	23	27	13	9,68	9,80	7,77	11,35	5,37
31-35.....	13	15	19	7	12	4,66	5,07	6,42	2,94	4,96
36-40.....	21	17	19	16	13	7,53	5,74	6,42	6,72	5,37
41-45.....	6	15	14	7	16	2,15	5,07	4,73	2,94	6,61
46-50.....	22	30	20	18	10	7,88	10,14	6,76	7,56	4,13
51-55.....	31	29	30	27	27	11,11	9,80	10,13	11,35	11,16
56-60.....	33	32	39	24	29	11,83	10,81	13,18	10,09	11,98
61-65.....	27	35	28	20	21	9,68	11,82	9,46	8,40	8,68
66-70.....	34	27	27	35	25	12,19	9,12	9,12	14,71	10,33
71-75.....	30	31	30	14	32	10,75	10,47	10,13	5,88	13,22
76-80.....	23	18	23	19	27	8,24	6,08	7,77	7,98	11,16
81-85.....	5	8	11	11	12	1,79	2,70	3,72	4,62	4,96
86-90.....	2	2	6	7	2	0,72	0,68	2,03	2,94	0,83
91 e +.....	—	—	—	—	1	—	—	—	—	0,41
TOTALE . . .	279	296	296	238	242	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

TAV. 18 — MORTI PER LITIASI BILIARE (584) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
— 15.....	2	—	—	2	—	0,44	—	0,27	—	—
16-30.....	9	9	9	5	10	1,97	1,48	0,69	1,75	1,03
31-35.....	2	8	13	11	17	0,44	2,14	1,52	1,55	1,74
36-40.....	19	9	10	21	27	4,16	1,64	2,90	1,75	2,77
41-45.....	20	34	25	24	32	4,37	4,11	3,31	6,60	3,28
46-50.....	34	42	45	67	59	7,44	7,39	9,24	8,16	6,05
51-55.....	51	56	60	70	78	11,16	9,85	9,66	10,88	8,00
56-60.....	48	58	77	78	102	10,50	12,64	10,76	11,26	10,46
61-65.....	60	73	84	96	132	13,13	13,79	13,24	14,17	13,54
66-70.....	59	73	89	110	149	12,91	14,62	15,17	14,17	15,28
71-75.....	61	68	82	94	140	13,35	13,46	12,97	13,20	14,36
76-80.....	52	48	65	82	112	11,38	10,67	11,31	9,32	11,49
81-85.....	27	26	36	48	81	5,91	5,91	6,62	5,05	8,31
86-90.....	12	11	12	13	29	2,62	1,97	1,79	2,14	2,97
91 e +.....	1	—	2	4	7	0,22	0,33	0,55	—	0,72
<b>TOTALE . . .</b>	<b>457</b>	<b>515</b>	<b>609</b>	<b>725</b>	<b>975</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>Femmine</b>										
— 15.....	2	—	2	—	1	0,12	—	0,10	—	0,04
16-30.....	54	31	22	35	28	3,20	1,74	1,15	1,55	1,07
31-35.....	36	37	31	29	41	2,13	2,08	1,62	1,28	1,56
36-40.....	65	32	45	57	53	3,85	1,80	2,35	2,52	2,02
41-45.....	76	80	60	49	61	4,51	4,50	3,14	2,17	2,33
46-50.....	138	138	114	119	85	8,18	7,77	5,96	5,27	3,24
51-55.....	167	147	150	199	171	9,90	8,27	7,84	8,81	6,52
56-60.....	195	217	223	201	246	11,56	12,21	11,66	8,90	9,38
61-65.....	230	261	303	293	342	13,63	14,69	15,84	12,97	13,04
66-70.....	236	250	286	358	401	13,99	14,07	14,95	15,85	15,29
71-75.....	190	249	271	369	427	11,26	14,01	14,17	16,33	16,29
76-80.....	172	183	203	281	390	10,20	10,30	10,61	12,44	14,88
81-85.....	80	110	132	173	243	4,74	6,19	6,90	7,66	9,27
86-90.....	38	36	57	79	101	2,25	2,03	2,98	3,50	3,85
91 e +.....	8	6	14	17	32	0,48	0,34	0,73	0,75	1,22
<b>TOTALE . . .</b>	<b>1.687</b>	<b>1.777</b>	<b>1.913</b>	<b>2.259</b>	<b>2.622</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>Totale</b>										
— 15.....	4	—	2	2	1	0,18	—	0,08	0,07	0,03
16-30.....	63	40	31	40	38	2,94	1,75	1,23	1,34	1,06
31-35.....	38	45	44	40	58	1,77	1,96	1,74	1,34	1,61
36-40.....	84	41	55	78	80	3,92	1,79	2,18	2,61	2,22
41-45.....	96	114	85	73	93	4,48	4,98	3,37	2,45	2,59
46-50.....	172	180	159	186	144	8,02	7,85	6,30	6,23	4,00
51-55.....	218	203	210	269	249	10,17	8,86	8,33	9,02	6,92
56-60.....	243	275	300	279	348	11,33	12,00	11,90	9,35	9,67
61-65.....	290	334	387	389	474	13,53	14,57	15,34	13,04	13,18
66-70.....	295	323	375	468	550	13,76	14,09	14,87	15,68	15,29
71-75.....	251	317	353	463	567	11,71	13,83	14,00	15,52	15,76
76-80.....	224	231	268	363	502	10,45	10,08	10,63	12,16	13,96
81-85.....	107	136	168	221	324	4,99	5,93	6,66	7,41	9,01
86-90.....	50	47	69	92	130	2,33	2,05	2,74	3,08	3,61
91 e +.....	9	6	16	21	39	0,42	0,26	0,63	0,70	1,09
<b>TOTALE . . .</b>	<b>2.144</b>	<b>2.292</b>	<b>2.522</b>	<b>2.984</b>	<b>3.597</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 19 — MORTI PER COLECISTITE SENZA MENZIONE DI CALCOLI (585) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

## Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64

## Maschi

- 15.....	45	19	12	14	11	4,80	2,20	1,48	1,53	1,15
16-30.....	64	18	26	18	11	6,83	2,08	3,20	1,97	1,15
31-35.....	22	14	15	17	16	2,35	1,62	1,85	1,86	1,68
36-40.....	36	19	17	25	17	3,84	2,20	2,09	2,74	1,79
41-45.....	56	38	33	28	27	5,98	4,39	4,06	3,07	2,84
46-50.....	67	59	48	42	47	7,15	6,82	5,90	4,60	4,94
51-55.....	70	72	53	73	76	7,47	8,32	6,52	8,00	7,98
56-60.....	80	80	76	90	82	8,54	9,25	9,35	9,86	8,61
61-65.....	87	84	94	100	109	9,28	9,71	11,56	10,95	11,45
66-70.....	92	104	88	121	125	9,82	12,03	10,82	13,25	13,13
71-75.....	118	128	117	132	121	12,59	14,80	14,39	14,46	12,71
76-80.....	98	109	117	128	138	10,46	12,60	14,39	14,02	14,50
81-85.....	70	84	83	77	125	7,47	9,71	10,21	8,43	13,13
86-90.....	28	31	30	38	39	2,99	3,58	3,69	4,16	4,10
91 e +.....	4	6	4	10	8	0,43	0,69	0,49	1,10	0,84
TOTALE . . .	<b>937</b>	<b>865</b>	<b>813</b>	<b>913</b>	<b>952</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

## F e m m i n e

- 15.....	33	21	7	12	7	1,72	1,26	0,44	0,71	0,42
16-30.....	63	46	35	28	23	3,28	2,77	2,19	1,65	1,38
31-35.....	44	28	27	19	15	2,29	1,69	1,69	1,12	0,90
36-40.....	65	29	39	28	32	3,39	1,75	2,44	1,65	1,91
41-45.....	87	78	47	41	21	4,54	4,70	2,95	2,42	1,25
46-50.....	107	65	78	62	36	5,58	3,91	4,89	3,65	2,15
51-55.....	140	106	97	105	72	7,30	6,39	6,08	6,19	4,31
56-60.....	183	136	130	129	111	9,54	8,19	8,15	7,61	6,64
61-65.....	246	207	170	174	157	12,83	12,47	10,66	10,26	9,39
66-70.....	251	244	214	204	245	13,09	14,70	13,42	12,03	14,65
71-75.....	253	270	258	281	327	13,19	16,27	16,18	16,57	19,56
76-80.....	224	240	249	305	308	11,68	14,46	15,61	17,98	18,42
81-85.....	136	125	160	204	191	7,09	7,53	10,03	12,03	11,42
86-90.....	75	56	70	80	104	3,91	3,37	4,39	4,72	6,22
91 e +.....	11	9	14	24	23	0,57	0,54	0,88	1,41	1,38
TOTALE . . .	<b>1.918</b>	<b>1.660</b>	<b>1.595</b>	<b>1.696</b>	<b>1.672</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

## Totale

- 15.....	78	40	19	26	18	2,73	1,58	0,79	1,00	0,69
16-30.....	127	64	61	46	34	4,45	2,53	2,53	1,76	1,30
31-35.....	66	42	42	36	31	2,31	1,66	1,75	1,38	1,18
36-40.....	101	48	56	53	49	3,54	1,90	2,33	2,03	1,87
41-45.....	143	116	80	69	48	5,01	4,60	3,32	2,64	1,83
46-50.....	174	124	126	104	83	6,09	4,91	5,23	3,99	3,17
51-55.....	210	178	150	178	148	7,36	7,05	6,23	6,82	5,64
56-60.....	263	216	206	219	193	9,21	8,56	8,56	8,40	7,36
61-65.....	333	291	264	274	266	11,66	11,53	10,96	10,50	10,14
66-70.....	343	348	302	325	370	12,01	13,78	12,54	12,46	14,10
71-75.....	371	398	375	413	448	12,99	15,76	15,57	15,83	17,08
76-80.....	322	349	366	433	446	11,28	13,82	15,20	16,60	17,00
81-85.....	206	209	243	281	316	7,22	8,28	10,09	10,77	12,01
86-90.....	103	87	100	118	143	3,61	3,45	4,15	4,52	5,45
91 e +.....	15	15	18	34	31	0,53	0,59	0,75	1,30	1,18
TOTALE . . .	<b>2.855</b>	<b>2.525</b>	<b>2.408</b>	<b>2.609</b>	<b>2.624</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>



TAV. 20 — MORTI PER « ALTRE MALATTIE DELLA VESCICHETTA E DELLE VIE BILIARI » (586)  
NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
— 15 .....	7	6	2	3	—	5,93	5,31	1,75	2,00	—
16-30 .....	11	5	2	7	5	9,32	4,43	1,75	4,67	3,05
31-35 .....	—	2	—	1	1	—	1,77	—	0,67	0,61
36-40 .....	6	—	2	5	4	5,09	—	1,75	3,33	2,44
41-45 .....	4	3	4	3	5	3,39	2,66	3,51	2,00	3,05
46-50 .....	7	10	6	11	7	5,93	8,85	5,26	7,34	4,27
51-55 .....	11	6	12	10	19	9,32	5,31	10,53	6,67	11,58
56-60 .....	7	4	11	17	16	5,93	3,54	9,65	11,33	9,76
61-65 .....	6	15	17	17	21	5,09	13,27	14,91	11,33	12,80
66-70 .....	13	14	17	18	18	11,02	12,39	14,91	12,00	10,98
71-75 .....	15	23	12	12	21	12,71	20,35	10,53	8,00	12,80
76-80 .....	16	11	13	24	21	13,56	9,73	11,41	16,00	12,80
81-85 .....	8	10	8	17	18	6,78	8,85	7,02	11,33	10,98
86-90 .....	6	4	7	5	5	5,08	3,54	6,14	3,33	3,05
91 e + .....	1	—	1	—	3	0,85	—	0,88	—	1,83
<b>TOTALE . . .</b>	<b>118</b>	<b>113</b>	<b>114</b>	<b>150</b>	<b>164</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,0</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>F e m m i n e</b>										
— 15 .....	9	2	1	3	3	5,84	1,02	0,91	1,46	1,20
16-30 .....	3	5	2	5	—	1,95	2,55	1,82	2,44	—
31-35 .....	1	3	3	5	—	0,65	1,53	2,73	2,44	—
36-40 .....	9	6	4	8	6	5,84	3,06	3,63	3,90	2,39
41-45 .....	4	7	3	2	7	2,60	3,57	2,73	0,97	2,79
46-50 .....	8	10	6	9	5	5,19	5,10	5,45	4,39	1,99
51-55 .....	13	16	11	14	25	8,44	8,16	10,00	6,83	9,96
56-60 .....	15	16	10	19	12	9,74	8,16	9,09	9,27	4,78
61-65 .....	16	25	9	19	28	10,39	12,76	8,19	9,27	11,16
66-70 .....	20	35	16	23	38	12,99	17,86	14,54	11,22	15,14
71-75 .....	25	21	18	34	39	16,23	10,72	16,36	16,59	15,54
76-80 .....	19	29	15	28	49	12,34	14,80	13,64	13,66	19,52
81-85 .....	5	13	10	25	23	3,25	6,63	9,09	12,20	9,16
86-90 .....	6	5	—	7	12	3,90	2,55	—	3,41	4,78
91 e + .....	1	3	2	4	4	0,65	1,53	1,82	1,95	1,59
<b>TOTALE . . .</b>	<b>154</b>	<b>196</b>	<b>110</b>	<b>205</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>Totale</b>										
— 15 .....	16	8	3	6	3	5,88	2,59	1,34	1,69	0,72
16-30 .....	14	10	4	12	5	5,15	3,24	1,78	3,38	1,20
31-35 .....	1	5	3	6	1	0,37	1,62	1,34	1,69	0,24
36-40 .....	15	6	6	13	10	5,51	1,94	2,68	3,66	2,41
41-45 .....	8	10	7	5	12	2,94	3,24	3,12	1,41	2,89
46-50 .....	15	20	12	20	12	5,51	6,47	5,36	5,63	2,89
51-55 .....	24	22	23	24	44	8,82	7,12	10,27	6,76	10,60
56-60 .....	22	20	21	36	28	8,09	6,47	9,38	10,14	6,75
61-65 .....	22	40	26	36	49	8,09	12,94	11,61	10,14	11,81
66-70 .....	33	49	33	41	56	12,13	15,87	14,73	11,55	13,49
71-75 .....	40	44	30	46	60	14,71	14,24	13,39	12,96	14,46
76-80 .....	35	40	28	52	70	12,87	12,94	12,50	14,65	16,87
81-85 .....	13	23	18	42	41	4,78	7,44	8,04	11,83	9,88
86-90 .....	12	9	7	12	17	4,41	2,91	3,12	3,38	4,10
91 e + .....	2	3	3	4	7	0,74	0,97	1,34	1,13	1,69
<b>TOTALE . . .</b>	<b>272</b>	<b>309</b>	<b>224</b>	<b>355</b>	<b>415</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>



TAV. 21 — MORTI PER EPATITE INFETTIVA (092) NEGLI ANNI 1956-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETA'

## Dati triennali

CLASSI DI ETA' (anni)	DATI ASSOLUTI			DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
	1956-58	1959-61	1962-64	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>						
— 15.....	72	96	90	24,49	25,40	22,22
16-30.....	25	43	36	8,51	11,38	8,89
31-35.....	12	13	18	4,08	3,44	4,44
36-40.....	7	12	16	2,38	3,17	3,95
41-45.....	13	11	18	4,42	2,91	4,44
46-50.....	22	22	27	7,49	5,82	6,67
51-55.....	16	30	29	5,44	7,94	7,16
56-60.....	18	24	30	6,12	6,35	7,41
61-65.....	16	16	23	5,44	4,23	5,68
66-70.....	19	20	22	6,46	5,29	5,43
71-75.....	15	25	28	5,10	6,61	6,92
76-80.....	26	25	22	8,85	6,61	5,43
81-85.....	18	21	32	6,12	5,56	7,90
86-90.....	10	14	11	3,40	3,70	2,72
91 e +.....	5	6	3	1,70	1,59	0,74
TOTALE ..	294	378	405	100,00	100,00	100,00
<b>Femmine</b>						
— 15.....	56	68	69	24,78	21,45	20,53
16-30.....	18	31	47	7,97	9,78	13,99
31-35.....	14	15	18	6,19	4,73	5,36
36-40.....	9	17	12	3,98	5,36	3,57
41-45.....	9	6	10	3,98	1,89	2,97
46-50.....	10	13	10	4,42	4,10	2,97
51-55.....	7	12	15	3,10	3,78	4,46
56-60.....	9	18	18	3,98	5,68	5,36
61-65.....	15	16	14	6,64	5,05	4,17
66-70.....	23	25	22	10,18	7,89	6,55
71-75.....	12	23	36	5,31	7,26	10,72
76-80.....	18	28	29	7,97	8,83	8,63
81-85.....	16	23	22	7,08	7,26	6,55
86-90.....	6	15	9	2,65	4,73	2,68
91 e +.....	4	7	5	1,77	2,21	1,49
TOTALE ..	226	317	336	100,00	100,00	100,00
<b>Totale</b>						
— 15.....	128	164	159	24,62	23,60	21,46
16-30.....	43	74	83	8,27	10,65	11,20
31-35.....	26	28	36	5,00	4,03	4,86
36-40.....	16	29	28	3,08	4,17	3,78
41-45.....	22	17	28	4,23	2,45	3,78
46-50.....	32	35	37	6,15	5,04	4,99
51-55.....	23	42	44	4,42	6,04	5,94
56-60.....	27	42	48	5,19	6,04	6,48
61-65.....	31	32	37	5,96	4,60	4,99
66-70.....	42	45	44	8,08	6,47	5,94
71-75.....	27	48	64	5,19	6,91	8,63
76-80.....	44	53	51	8,46	7,63	6,88
81-85.....	34	44	54	6,54	6,33	7,29
86-90.....	16	29	20	3,08	4,17	2,70
91 e +.....	9	13	8	1,73	1,87	1,08
TOTALE ..	520	695	741	100,00	100,00	100,00

TAV. 22 — MORTI PER MALATTIE DEL PANCREAS (587) NEGLI ANNI 1950-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ (anni)	DATI ASSOLUTI					DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				
	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>										
- 15	3	7	8	20	31	1,27	2,45	2,28	4,39	4,88
16-30	12	15	19	24	29	5,06	5,24	5,41	5,26	4,56
31-35	7	13	18	23	36	2,95	4,55	5,13	5,04	5,66
36-40	12	16	15	27	33	5,06	5,59	4,27	5,92	5,19
41-45	28	24	28	24	44	11,81	8,39	7,98	5,26	6,92
46-50	29	40	34	43	67	12,24	13,99	9,69	9,43	10,54
51-55	25	38	52	57	62	10,55	13,29	14,81	12,50	9,75
56-60	28	32	37	48	80	11,82	11,19	10,54	10,53	12,58
61-65	33	37	42	61	71	13,92	12,94	11,97	13,38	11,16
66-70	24	26	41	51	75	10,13	9,09	11,68	11,18	11,79
71-75	24	18	27	43	51	10,13	6,29	7,69	9,43	8,02
76-80	6	16	15	18	42	2,53	5,59	4,27	3,95	6,60
81-85	5	4	12	11	10	2,11	1,40	3,42	2,41	1,57
86-90	1	—	3	4	3	0,42	—	0,86	0,88	0,47
91 e +	—	—	—	2	2	—	—	—	0,44	0,31
TOTALE . . .	237	286	351	456	636	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>F e m m i n e</b>										
- 15	10	7	12	19	29	5,13	3,48	4,62	5,26	6,37
16-30	7	10	16	16	19	3,59	4,98	6,15	4,43	4,18
31-35	6	5	16	11	13	3,08	2,49	6,15	3,05	2,86
36-40	15	7	11	10	15	7,69	3,48	4,23	2,77	3,30
41-45	16	8	8	10	15	8,21	3,97	3,08	2,77	3,30
46-50	13	17	16	34	25	6,67	8,46	6,15	9,42	5,49
51-55	26	26	29	36	56	13,33	12,93	11,15	9,97	12,30
56-60	4	28	33	49	54	2,05	13,93	12,69	13,57	11,87
61-65	41	33	39	43	46	21,02	16,42	15,00	11,91	10,11
66-70	26	28	31	46	70	13,33	13,93	11,93	12,74	15,38
71-75	14	16	31	45	55	7,18	7,96	11,93	12,47	12,09
76-80	13	9	14	22	40	6,67	4,48	5,38	6,09	8,79
81-85	3	2	2	15	11	1,54	1,00	0,77	4,16	2,42
86-90	—	4	2	4	7	—	1,99	0,77	1,11	1,54
91 e +	1	1	—	1	—	0,51	0,50	—	0,28	—
TOTALE . . .	195	201	260	361	455	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>Totale</b>										
- 15	13	14	20	39	60	3,01	2,88	3,27	4,77	5,50
16-30	19	25	35	40	48	4,40	5,13	5,73	4,90	4,40
31-35	13	18	34	34	49	3,01	3,70	5,56	4,16	4,49
36-40	27	23	26	37	48	6,25	4,72	4,26	4,53	4,40
41-45	44	32	36	34	59	10,19	6,57	5,89	4,16	5,41
46-50	42	57	50	77	92	9,72	11,71	8,18	9,43	8,43
51-55	51	64	81	93	118	11,80	13,14	13,26	11,38	10,82
56-60	32	60	70	97	134	7,41	12,32	11,46	11,87	12,28
61-65	74	70	81	104	117	17,13	14,37	13,26	12,73	10,72
66-70	50	54	72	97	145	11,57	11,09	11,78	11,87	13,29
71-75	38	34	58	88	106	8,80	6,98	9,49	10,77	9,72
76-80	19	25	29	40	82	4,40	5,13	4,75	4,90	7,52
81-85	8	6	14	26	21	1,85	1,23	2,29	3,18	1,92
86-90	1	4	5	8	10	0,23	0,82	0,82	0,98	0,92
91 e +	1	1	—	3	2	0,23	0,21	—	0,37	0,18
TOTALE . . .	432	487	611	817	1.091	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

TAV. 23 — MORTI PER TUMORE MALIGNO PRIMITIVO DELLE VIE BILIARI E DEL FEGATO (155)  
NEGLI ANNI 1953-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ  
Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI				DISTRIBUZIONE PERCENTUALE			
	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>Maschi</b>								
— 15.....	10	9	11	8	0,72	0,46	0,42	0,28
16-30.....	8	7	11	20	0,58	0,36	0,42	0,69
31-35.....	11	8	14	10	0,79	0,41	0,54	0,35
36-40.....	14	12	34	34	1,01	0,62	1,30	1,18
41-45.....	44	55	49	67	3,17	2,82	1,88	2,32
46-50.....	102	121	146	118	7,35	6,20	5,59	4,09
51-55.....	154	175	250	248	11,10	8,97	9,57	8,60
56-60.....	157	276	313	439	11,32	14,15	11,98	15,23
61-65.....	185	299	436	467	13,34	15,33	16,68	16,20
66-70.....	236	352	451	467	17,02	18,04	17,27	16,20
71-75.....	234	306	386	438	16,87	15,68	14,78	15,19
76-80.....	150	200	300	320	10,82	10,25	11,49	11,10
81-85.....	49	95	153	183	3,53	4,87	5,86	6,35
86-90.....	29	28	47	50	2,09	1,44	1,80	1,73
91 e +.....	4	8	11	14	0,29	0,40	0,42	0,49
<b>TOTALE . . .</b>	<b>1.387</b>	<b>1.951</b>	<b>2.612</b>	<b>2.883</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>Femmine</b>								
— 15.....	6	9	6	11	0,32	0,35	0,19	0,33
16-30.....	6	8	4	13	0,32	0,31	0,13	0,38
31-35.....	4	11	14	13	0,22	0,42	0,45	0,38
36-40.....	20	19	27	32	1,08	0,73	0,88	0,95
41-45.....	44	50	52	66	2,37	1,93	1,69	1,95
46-50.....	89	111	118	102	4,80	4,28	3,83	3,02
51-55.....	145	186	223	225	7,81	7,18	7,24	6,66
56-60.....	205	267	362	372	11,05	10,30	11,76	11,00
61-65.....	297	431	466	506	16,00	16,63	15,12	14,97
66-70.....	341	472	545	605	18,37	18,21	17,69	17,89
71-75.....	322	457	542	594	17,35	17,63	17,59	17,57
76-80.....	234	342	403	491	12,60	13,19	13,08	14,52
81-85.....	106	165	226	259	5,71	6,37	7,34	7,66
86-90.....	30	48	79	75	1,62	1,85	2,56	2,22
91 e +.....	7	16	14	17	0,38	0,62	0,45	0,50
<b>TOTALE . . .</b>	<b>1.856</b>	<b>2.592</b>	<b>3.081</b>	<b>3.381</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>Totale</b>								
— 15.....	16	18	17	19	0,49	0,40	0,30	0,30
16-30.....	14	15	15	33	0,43	0,33	0,26	0,53
31-35.....	15	19	28	23	0,46	0,42	0,49	0,37
36-40.....	34	31	61	66	1,05	0,68	1,07	1,05
41-45.....	88	105	101	133	2,72	2,31	1,77	2,12
46-50.....	191	232	264	220	5,89	5,11	4,64	3,51
51-55.....	299	361	473	473	9,22	7,95	8,31	7,55
56-60.....	362	543	675	811	11,16	11,95	11,86	12,95
61-65.....	482	730	902	973	14,86	16,07	15,84	15,53
66-70.....	577	824	996	1.072	17,79	18,14	17,50	17,11
71-75.....	556	763	928	1.032	17,15	16,79	16,30	16,48
76-80.....	384	542	703	811	11,84	11,93	12,35	12,95
81-85.....	155	260	379	442	4,78	5,72	6,66	7,06
86-90.....	59	76	126	125	1,82	1,67	2,21	2,00
91 e +.....	11	24	25	31	0,34	0,53	0,44	0,49
<b>TOTALE . . .</b>	<b>3.243</b>	<b>4.543</b>	<b>5.693</b>	<b>6.264</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 24 — MORTI PER TUMORE DEL FEGATO SECONDARIO O NON SPECIFICATO (156) NEGLI ANNI 1953-1964, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

Dati triennali

CLASSI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI				DISTRIBUZIONE PERCENTUALE			
	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>M a s c h i</b>								
- 15.....	35	33	34	36	0,48	0,45	0,46	0,47
16-30.....	39	31	34	36	0,54	0,42	0,46	0,47
31-35.....	41	38	29	28	0,57	0,52	0,39	0,37
36-40.....	78	52	85	94	1,08	0,71	1,15	1,24
41-45.....	205	162	126	125	2,83	2,22	1,71	1,65
46-50.....	359	376	306	235	4,96	5,14	4,15	3,10
51-55.....	632	590	542	587	8,73	8,06	7,36	7,73
56-60.....	841	898	873	899	11,62	12,27	11,85	11,85
61-65.....	1.051	1.022	1.136	1.171	14,52	13,97	15,42	15,43
66-70.....	1.232	1.232	1.196	1.208	17,02	16,84	16,23	15,92
71-75.....	1.229	1.252	1.208	1.192	16,98	17,11	16,40	15,71
76-80.....	934	958	1.025	1.104	12,91	13,09	13,91	14,55
81-85.....	434	513	582	609	6,00	7,01	7,90	8,03
86-90.....	110	145	161	230	1,52	1,98	2,19	3,03
91 e +.....	17	15	31	34	0,24	0,21	0,42	0,45
<b>TOTALE . . .</b>	<b>7.237</b>	<b>7.317</b>	<b>7.368</b>	<b>7.588</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>F e m m i n e</b>								
- 15.....	31	21	16	39	0,38	0,25	0,20	0,48
16-30.....	32	24	34	40	0,39	0,29	0,42	0,49
31-35.....	41	46	30	37	0,51	0,56	0,37	0,45
36-40.....	63	66	82	62	0,78	0,80	1,01	0,75
41-45.....	191	151	118	131	2,36	1,83	1,46	1,60
46-50.....	363	340	275	232	4,48	4,11	3,39	2,67
51-55.....	560	536	480	465	6,92	6,48	5,92	5,83
56-60.....	814	781	682	720	10,05	9,45	8,41	8,78
61-65.....	1.129	1.127	1.066	987	13,95	13,63	13,15	12,03
66-70.....	1.393	1.419	1.319	1.318	17,21	17,16	16,27	16,06
71-75.....	1.478	1.530	1.563	1.507	18,26	18,51	19,28	18,37
76-80.....	1.171	1.251	1.321	1.432	14,46	15,13	16,30	17,45
81-85.....	606	695	781	847	7,48	8,41	9,63	10,32
86-90.....	196	219	280	320	2,42	2,65	3,46	3,90
91 e +.....	28	61	59	67	0,35	0,74	0,73	0,82
<b>TOTALE . . .</b>	<b>8.096</b>	<b>8.267</b>	<b>8.106</b>	<b>8.204</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>T o t a l e</b>								
- 15.....	66	54	50	75	0,43	0,35	0,32	0,48
16-30.....	71	55	68	76	0,46	0,35	0,44	0,48
31-35.....	82	84	59	65	0,54	0,54	0,38	0,41
36-40.....	141	118	167	156	0,92	0,76	1,08	0,99
41-45.....	396	313	244	256	2,58	2,01	1,58	1,62
46-50.....	722	716	581	467	4,71	4,59	3,76	2,96
51-55.....	1.192	1.126	1.022	1.052	7,78	7,23	6,60	6,66
56-60.....	1.655	1.679	1.555	1.619	10,79	10,77	10,05	10,25
61-65.....	2.180	2.149	2.202	2.158	14,22	13,79	14,23	13,66
66-70.....	2.625	2.651	2.515	2.526	17,12	17,01	16,25	15,99
71-75.....	2.707	2.782	2.771	2.699	17,65	17,85	17,91	17,09
76-80.....	2.105	2.209	2.346	2.536	13,73	14,17	15,16	16,06
81-85.....	1.040	1.208	1.363	1.456	6,78	7,75	8,81	9,22
86-90.....	306	364	441	550	2,00	2,34	2,85	3,49
91 e +.....	45	76	90	101	0,29	0,49	0,58	0,64
<b>TOTALE . . .</b>	<b>15.333</b>	<b>15.584</b>	<b>15.474</b>	<b>15.792</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 25 — MORTI PER MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI (580-586)

## A — Maschi

GRUPPI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI						DISTRIBUZIONE PERCENTUALE					
	Malattie epatiche			Malattie biliari		Totale	Malattie epatiche			Malattie biliari		Totale
	Atrofia giallo. acuta 580	Cirrosi 581	Altre 582-583	Litiasi 584	Altre 585-586		Atrofia giallo. acuta 580	Cirrosi 581	Altre 582-583	Litiasi 584	Altre 585-586	
1950-												
- 30 . . . . .	109	142	301	11	127	690	15,80	20,58	43,62	1,59	18,41	100,00
31-45 . . . . .	65	780	201	41	124	1.211	5,37	64,41	16,60	3,38	10,24	100,00
46-60 . . . . .	106	4.047	541	133	242	5.069	2,09	79,84	10,67	2,62	4,78	100,00
61-75 . . . . .	108	5.810	782	180	331	7.211	1,50	80,57	10,84	2,50	4,59	100,00
76 e + . . . . .	49	1.222	416	92	231	2.010	2,44	60,80	20,69	4,58	11,49	100,00
TOTALE . . . . .	437	12.001	2.241	457	1.055	16.191	2,70	74,12	13,84	2,82	6,52	100,00
1953-												
- 30 . . . . .	206	118	238	9	48	619	33,28	19,06	38,45	1,45	7,76	100,00
31-45 . . . . .	83	872	180	51	76	1.262	6,58	69,10	14,26	4,04	6,02	100,00
46-60 . . . . .	158	4.590	446	156	231	5.581	2,83	82,24	7,99	2,80	4,14	100,00
61-75 . . . . .	176	6.642	709	214	368	8.109	2,17	81,91	8,74	2,64	4,54	100,00
76 e + . . . . .	103	1.541	383	85	255	2.367	4,35	65,11	16,18	3,59	10,77	100,00
TOTALE . . . . .	726	13.763	1.956	515	978	17.938	4,05	76,73	10,90	2,87	5,45	100,00
1956-												
- 30 . . . . .	194	150	183	9	42	578	33,56	25,95	31,66	1,56	7,27	100,00
31-45 . . . . .	99	948	162	48	71	1.328	7,45	71,39	12,20	3,61	5,35	100,00
46-60 . . . . .	201	5.336	499	182	206	6.424	3,13	83,06	7,77	2,83	3,21	100,00
61-75 . . . . .	220	7.497	701	255	345	9.018	2,44	83,13	7,77	2,83	3,83	100,00
76 e + . . . . .	111	1.787	443	115	263	2.719	4,08	65,73	16,29	4,23	9,67	100,00
TOTALE . . . . .	825	15.718	1.988	609	927	20.067	4,11	78,33	9,91	3,03	4,62	100,00
1959-												
- 30 . . . . .	201	138	231	7	42	619	32,47	22,29	37,32	1,13	6,79	100,00
31-45 . . . . .	127	1.101	160	56	79	1.523	8,34	72,29	10,50	3,68	5,19	100,00
46-60 . . . . .	197	6.165	467	215	243	7.287	2,70	84,60	6,41	2,95	3,34	100,00
61-75 . . . . .	254	8.721	702	300	400	10.377	2,45	84,04	6,77	2,89	3,85	100,00
76 e + . . . . .	133	2.227	425	147	299	3.231	4,12	68,93	13,15	4,55	9,25	100,00
TOTALE . . . . .	912	18.352	1.985	725	1.063	23.037	3,96	79,66	8,62	3,15	4,61	100,00
1962-												
- 30 . . . . .	203	187	141	10	27	568	35,74	32,92	24,82	1,76	4,76	100,00
31-45 . . . . .	108	1.643	197	76	70	2.094	5,16	78,46	9,41	3,63	3,34	100,00
46-60 . . . . .	201	7.482	509	239	247	8.678	2,32	86,22	5,86	2,75	2,85	100,00
61-75 . . . . .	279	10.739	751	421	415	12.605	2,21	85,20	5,96	3,34	3,29	100,00
76 e + . . . . .	176	2.903	461	229	357	4.126	4,27	70,36	11,17	5,55	8,65	100,00
TOTALE . . . . .	967	22.954	2.059	975	1.116	28.071	3,45	81,77	7,33	3,47	3,98	100,00

NEGLI ANNI 1950-1964, PER GRANDI GRUPPI DI ETÀ - DATI TRIENNALI

B — Femmine

DATI ASSOLUTI						DISTRIBUZIONE PERCENTUALE						GRUPPI DI ETÀ' (anni)
Malattie epatiche			Malattie biliari		Totale	Malattie epatiche			Malattie biliari		Totale	
Atrofia giallo- acuta 580	Cirrosi 581	Altre 582-583	Litiasi 584	Altre 585-586		Atrofia giallo- acuta 580	Cirrosi 581	Altre 582-583	Litiasi 584	Altre 585-586		
<b>952</b>												
117	99	283	56	108	663	17,65	14,93	42,68	8,45	16,29	100,00	- 30
81	379	169	177	210	1.016	7,97	37,30	16,64	17,42	20,67	100,00	31 - 45
75	1.741	387	500	483	3.186	2,35	54,65	12,15	15,69	15,16	100,00	46 - 60
91	2.299	665	656	794	4.505	2,02	51,03	14,76	14,56	17,63	100,00	61 - 75
28	707	400	298	477	1.910	1,47	37,02	20,94	15,60	24,97	100,00	76 e +
<b>392</b>	<b>5.225</b>	<b>1.904</b>	<b>1.687</b>	<b>2.072</b>	<b>11.280</b>	<b>3,47</b>	<b>46,32</b>	<b>16,88</b>	<b>14,96</b>	<b>18,37</b>	<b>100,00</b>	<b>TOTALE</b>
<b>955</b>												
171	79	199	31	74	554	30,87	14,26	35,92	5,59	13,36	100,00	- 30
103	379	145	149	151	927	11,11	40,89	15,64	16,07	16,29	100,00	31 - 45
137	1.872	342	502	349	3.202	4,28	58,46	10,68	15,68	10,90	100,00	46 - 60
165	2.672	622	760	802	5.021	3,28	53,22	12,39	15,14	15,97	100,00	61 - 75
92	880	440	335	480	2.227	4,13	39,52	19,76	15,04	21,55	100,00	76 e +
<b>668</b>	<b>5.882</b>	<b>1.748</b>	<b>1.777</b>	<b>1.856</b>	<b>11.931</b>	<b>5,60</b>	<b>49,30</b>	<b>14,65</b>	<b>14,90</b>	<b>15,55</b>	<b>100,00</b>	<b>TOTALE</b>
<b>958</b>												
166	73	164	24	45	472	35,17	15,47	34,75	5,08	9,53	100,00	- 30
96	372	120	136	123	847	11,33	43,92	14,17	16,06	14,52	100,00	31 - 45
128	1.974	293	487	332	3.214	3,98	61,42	9,12	15,15	10,33	100,00	46 - 60
200	3.070	592	860	685	5.407	3,70	56,78	10,95	15,90	12,67	100,00	61 - 75
112	1.066	485	406	520	2.589	4,33	41,17	18,73	15,68	20,09	100,00	76 e +
<b>702</b>	<b>6.555</b>	<b>1.654</b>	<b>1.913</b>	<b>1.705</b>	<b>12.529</b>	<b>5,60</b>	<b>52,32</b>	<b>13,20</b>	<b>15,27</b>	<b>13,61</b>	<b>100,00</b>	<b>TOTALE</b>
<b>961</b>												
154	89	180	35	48	506	30,43	17,59	35,57	6,92	9,49	100,00	- 30
79	419	100	135	103	836	9,45	50,12	11,96	16,15	12,32	100,00	31 - 45
141	2.165	266	519	338	3.429	4,11	63,14	7,76	15,13	9,86	100,00	46 - 60
175	3.458	593	1.020	735	5.981	2,93	57,82	9,91	17,05	12,29	100,00	61 - 75
125	1.235	470	550	677	3.057	4,09	40,40	15,37	17,99	22,15	100,00	76 e +
<b>674</b>	<b>7.366</b>	<b>1.609</b>	<b>2.259</b>	<b>1.901</b>	<b>13.809</b>	<b>4,88</b>	<b>53,34</b>	<b>11,65</b>	<b>16,36</b>	<b>13,77</b>	<b>100,00</b>	<b>TOTALE</b>
<b>964</b>												
139	97	120	29	33	418	33,25	23,20	28,71	6,94	7,90	100,00	- 30
78	573	100	155	81	987	7,90	58,05	10,13	15,71	8,21	100,00	31 - 45
113	2.607	273	502	261	3.756	3,01	69,41	7,27	13,36	6,95	100,00	46 - 60
191	4.197	588	1.170	834	6.980	2,74	60,13	8,42	16,76	11,95	100,00	61 - 75
135	1.666	497	766	714	3.778	3,57	44,10	13,16	20,27	18,90	100,00	76 e +
<b>656</b>	<b>9.140</b>	<b>1.578</b>	<b>2.622</b>	<b>1.923</b>	<b>15.919</b>	<b>4,12</b>	<b>57,42</b>	<b>9,91</b>	<b>16,47</b>	<b>12,08</b>	<b>100,00</b>	<b>TOTALE</b>

TAV. 26 — ETÀ MEDIA DEI MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI E DEL PANCREAS NEGLI ANNI 1950-1964 (a)

## Dati triennali

CAUSE DI MORTE	1950-52	1953-55	1956-58	1959-61	1962-64
<b>M a s c h i</b>					
Atrofia giallo-acuta . . . . .	47,65	47,26	48,73	49,97	51,92
Cirrosi del fegato . . . . .	61,34	61,72	61,82	62,12	61,97
<i>Cirrosi senza menzione di alcool. . .</i>	<i>61,51</i>	<i>61,91</i>	<i>60,27</i>	<i>62,33</i>	<i>62,21</i>
<i>Cirrosi con menzione di alcoolismo</i>	<i>59,94</i>	<i>60,06</i>	<i>60,36</i>	<i>60,18</i>	<i>59,36</i>
Epatite purulenta . . . . .	53,69	51,65	54,21	51,61	55,87
Altre malattie epatiche . . . . .	55,99	57,86	59,96	58,62	60,92
Litiasi biliare . . . . .	62,25	61,71	62,76	63,04	64,55
Colecistite . . . . .	57,59	63,16	63,81	64,24	65,89
Altre malattie biliari . . . . .	58,20	61,48	64,03	62,65	64,87
Malattie del pancreas . . . . .	54,21	52,83	53,45	53,55	53,24
TOTALE . . .	<b>59,14</b>	<b>60,59</b>	<b>61,05</b>	<b>61,26</b>	<b>61,57</b>
Tumore maligno primit. del fegato e delle vie biliari . . . . .	63,81	63,44	64,19	64,65	64,80
Tumore maligno del fegato secondario o non specificato . . . . .	64,62	64,95	65,59	66,14	66,51
Tumore maligno del pancreas . . . . .	63,40	64,20	64,73	64,74	65,44
<b>F e m m i n e</b>					
Atrofia giallo-acuta . . . . .	43,80	47,68	49,71	51,25	52,77
Cirrosi del fegato . . . . .	61,46	62,27	63,10	63,34	63,60
<i>Cirrosi senza menzione di alcool. . .</i>	<i>61,74</i>	<i>62,47</i>	<i>63,26</i>	<i>63,55</i>	<i>63,79</i>
<i>Cirrosi con menzione di alcoolismo</i>	<i>56,98</i>	<i>59,11</i>	<i>50,97</i>	<i>60,01</i>	<i>60,22</i>
Epatite purulenta . . . . .	55,74	55,53	56,09	60,34	62,12
Altre malattie epatiche . . . . .	55,89	59,92	61,94	61,13	63,70
Litiasi biliare . . . . .	60,96	62,79	64,16	65,28	66,84
Colecistite . . . . .	62,05	64,21	65,94	67,64	69,34
Altre malattie biliari . . . . .	60,18	63,64	63,55	65,14	67,84
Malattie del pancreas . . . . .	54,18	55,95	54,26	56,37	56,22
TOTALE . . .	<b>59,07</b>	<b>61,34</b>	<b>62,50</b>	<b>63,18</b>	<b>64,13</b>
Tumore maligno primit. del fegato e delle vie biliari . . . . .	65,19	65,53	66,18	66,61	66,82
Tumore maligno del fegato secondario o non specificato . . . . .	65,68	66,51	67,31	68,24	68,51
Tumore maligno del pancreas . . . . .	65,53	65,87	66,76	66,82	67,61

(a) In anni e centesimi di anni.



TAV. 27 — MORTI PER ALCUNE MALATTIE EPATOBILIARI DA 15 ANNI IN POI NEL SESSENNIO 1959-1964, PER SESSO, STATO CIVILE E GRUPPI DI ETÀ

GRUPPI DI ETÀ' (anni)	DATI ASSOLUTI				QUOZIENTI PER 100.000 ABITANTI (a)			
	Maschi		Femmine		Maschi		Femmine	
	Celibi	Coniugati (b)	Nubili	Coniugate (b)	Celibi	Coniugati (b)	Nubili	Coniugate (b)

*Cirrosi del fegato (581)*

15-25 . . . . .	89	9	39	12	2,3	4,6	1,3	1,5
26-45 . . . . .	825	2.052	194	871	41,8	40,9	13,1	15,2
46-65 . . . . .	2.184	18.508	784	6.544	489,9	371,1	95,3	128,5
Oltre 65 . . . . .	1.071	16.475	759	7.241	778,4	865,9	213,8	297,6
TOTALE . . . . .	<b>4.169</b>	<b>37.044</b>	<b>1.776</b>	<b>14.668</b>	<b>65,6</b>	<b>306,1</b>	<b>31,0</b>	<b>104,6</b>

*Litiasi biliare (584)*

15-25 . . . . .	7	—	12	15	0,2	—	0,4	1,9
26-45 . . . . .	38	102	33	293	1,9	2,0	2,2	5,1
46-65 . . . . .	54	628	178	1.478	12,1	12,6	31,6	29,0
Oltre 65 . . . . .	48	821	228	2.643	34,9	43,1	64,2	108,7
TOTALE . . . . .	<b>147</b>	<b>1.551</b>	<b>451</b>	<b>4.429</b>	<b>2,3</b>	<b>12,8</b>	<b>7,9</b>	<b>31,6</b>

*Colecistite senza menzione di calcoli (585)*

15-25 . . . . .	21	—	19	8	0,6	—	0,6	1,0
26-45 . . . . .	33	105	29	151	1,7	2,1	1,9	2,7
46-65 . . . . .	51	568	90	756	13,7	11,4	10,9	14,8
Oltre 65 . . . . .	61	1.001	194	2.102	44,3	52,6	54,6	86,4
TOTALE . . . . .	<b>166</b>	<b>1.674</b>	<b>332</b>	<b>3.017</b>	<b>2,8</b>	<b>13,8</b>	<b>5,8</b>	<b>21,5</b>

*Altre malattie del fegato, della vescichetta biliare e del pancreas (580, 582, 583, 586, 587)*

15-25 . . . . .	199	14	98	43	5,2	7,1	3,2	5,5
26-45 . . . . .	311	632	118	449	15,7	12,6	8,0	7,8
46-65 . . . . .	272	2.399	247	1.462	61,0	48,1	30,0	28,7
Oltre 65 . . . . .	223	2.742	320	2.614	162,1	144,1	90,1	107,4
TOTALE . . . . .	<b>1.005</b>	<b>5.787</b>	<b>783</b>	<b>4.568</b>	<b>15,8</b>	<b>47,8</b>	<b>13,6</b>	<b>32,6</b>

*Tumore maligno delle vie biliari e del fegato (155, 156)*

15-25 . . . . .	51	3	32	8	1,3	1,5	1,0	1,0
26-45 . . . . .	136	606	115	600	6,9	12,1	7,8	10,5
46-65 . . . . .	668	7.498	871	6.410	149,8	150,4	105,9	125,9
Oltre 65 . . . . .	756	10.644	1.486	13.178	549,5	559,4	418,6	541,7
TOTALE . . . . .	<b>1.611</b>	<b>18.751</b>	<b>2.504</b>	<b>20.196</b>	<b>25,4</b>	<b>154,9</b>	<b>43,6</b>	<b>144,0</b>

(a) Dello stesso gruppo di età, sesso e stato civile. - (b) Compresi i vedovi, separati legalmente, divorziati e morti di stato civile non indicato.



shedare oltre 40.000 casi di tumore nelle varie regioni italiane e i cui dati sono ancora in elaborazione; la seconda sul diabete che ha consentito di rilevare 120.000 diabetici, corrispondenti alla metà circa degli ammalati esistenti in Italia. Posso anche dire che è allo studio l'elaborazione e la pubblicazione di un rapporto periodico sullo stato sanitario della popolazione assicurata. Si può ritenere che questo ulteriore contributo possa rispondere alle esigenze giustamente sottolineate dagli autorevoli oratori e che, se da una parte consentirà di fornire agli studiosi utili dati statistici, dall'altra rappresenterà la premessa per qualunque serio ed organico intervento assistenziale: è, infatti, soltanto sulla base di un'approfondita conoscenza epidemiologica che si può oggi effettuare una razionale assistenza sanitaria.

### Prof. LORENZO BEVERE

Al prof. Somogyi io non debbo altro che il ringraziamento per aver accettato la mia tesi della necessità di un ritocco della nomenclatura ufficiale e anche per aver prospettato la possibilità di farlo subito, rapidamente. Io in verità temevo che si dovessero aspettare dieci anni, gli abituali dieci anni durante i quali resta in vigore la nomenclatura, prima di fare qualche ritocco. Invece il prof. Somogyi, con la sua autorità ed esperienza, ci ha detto che potremmo anche farlo immediatamente e ne ha confermata la necessità. Ai professori Sposito ed Ajello io debbo esprimere il ringraziamento per le elevate esposizioni che hanno voluto fare, l'uno nel campo clinico, l'altro dal punto di vista anatomopatologico, sulle cirrosi, argomento aperto, dibattuto e controverso.

Sono d'accordo che è difficile accertare sempre l'eziologia della cirrosi, ma attualmente siamo legati alla condizione di ammettere soltanto due possibilità: o l'eziologia alcoolica o quella non alcoolica. Infatti la categoria 571 della classificazione internazionale, dopo l'ottava revisione, comprende ancora solo le sottocategorie « cirrosi alcoolica » e « cirrosi non alcoolica ». Ciò è anacronistico, ridicolo, direi. E' da 50 anni che noi raccogliamo queste statistiche di cirrosi alcooliche e non alcooliche e possiamo domandarci: quale contributo hanno portato alla soluzione del problema della eziologia della cirrosi? Assolutamente nessuno. Anzi rileviamo dei dati discordanti in quanto che i casi di cirrosi alcoolica (poche centinaia) sono aumentati del 20%, mentre il consumo di alcoolici in Italia negli ultimi 10 anni è aumentato del 135% per la birra e dell'85% per gli altri alcoolici. I dati statistici sulle cirrosi dovrebbero poter essere meglio sfruttati ai fini epidemiologici, senza perdere più il tempo a classificare le cirrosi in alcooliche e non alcooliche. Direte che non rimane che riunire in un solo gruppo tutte le cirrosi, ma abbiamo sentito il prof. Sposito affermare che quasi nel 30% dei casi è riuscito a stabilire l'eziologia post-epatitica della cirrosi. Possiamo fare allora almeno la distinzione tra cirrosi post-epatitiche ed altre cirrosi. Ma io non posso credere che il prof. Sposito ed altri Clinici della sua levatura non abbiano la possibilità di suddividere più dettagliatamente, sotto il profilo eziologico, le cirrosi non post-epatitiche. Son sicuro quindi che potremmo fare anche altre sottocategorie.

Per quanto riguarda la mia proposta di introdurre nella statistica ufficiale la categoria « insufficienza epatica », che è stata criticata da Sposito e da De Ritis vorrei aggiungere qualcosa. E' una denominazione nosologica spesso usata dai medici. Ora se il codificatore si trova davanti ad una scheda che riporta come causa di malattia o di morte l'insufficienza epatica, come la deve codificare? Per la grande insufficienza epatica sono d'accordo che bisogna ricercarne l'eziologia; ma se si tratta di insufficienza epatica media o piccola? Non si può non classificarla come tale, poiché si tratta di una realtà della pratica quotidiana. Pertanto, mi confermo nell'opinione che deve essere prevista questa categoria, utile anche nella codificazione delle schede ambulatoriali ed ospedaliere.

C'è l'altra questione che Sposito ha sollevato, quella della dispepsia epatica. In verità mi sono sentito incoraggiato a nominare questa dispepsia epatica, perché ho preso visione degli Atti di un Congresso tenuto a Chianciano su questo argomento, due o tre anni fa. Devo dire che effettivamente in quel Congresso alcuni affermarono che questa dispepsia epatica è, diciamo così, un romanzo, ma non tutti furono d'accordo. Ricordo che Bossa, Clinico di Napoli, parlò della cura di questa particolare forma morbosa. Pensavo, perciò che come esempio di voce, che dovrebbe far parte di una tavola a doppia entrata, potesse essere portata.

Credo di aver risposto a tutte le osservazioni. Desidero insistere sulla mia proposta di uno studio della possibilità di ritocchi, per rendere più moderna la nomenclatura internazionale nel settore che oggi esaminiamo.

SESSIONE 2

IMPIEGO DELLA TECNICA STATISTICA  
NELLA UTILIZZAZIONE DEI DATI CLINICI E  
TERAPEUTICI SULLE MALATTIE EPATOBILIARI

PRESIDENTI

PARTE PRIMA

Prof. FERNANDO DE RITIS - *Direttore dell'Istituto di Clinica delle Malattie  
Infettive dell'Università di Napoli*

PARTE SECONDA

Prof. ALDO CIMMINO - *Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia  
dell'Università di Roma*



Prof. **GIORGIO MATTIOLI** - Dott. **GIUSEPPE CASALI** - Dott. **GUIDO SOLMI**  
Dott. **ALBERTO SETTI** - Dott. **ROBERTO RIGO**  
*dell'Istituto di Clinica Medica dell'Università di Modena*

## ANALISI BIOMETRICA DELLE ALTERAZIONI EMODINAMICHE E CARDIACHE IN CORSO DI CIRROSI EPATICA

### CRITERI DI PROGRAMMAZIONE E METODOLOGIA STATISTICA

Non esistendo ancora un modello preordinato per le inchieste di carattere statistico, siamo stati costretti ad operare in un regime di assoluta libertà con tutti gli inconvenienti inerenti. Si è cercato da parte nostra di rivestire l'indagine clinica di panni biometrici idonei al fine che la ricerca si proponeva; è ovvio che i problemi statistici che abbiamo affrontato presentavano una intera gamma di possibili soluzioni programmatiche e metodologiche e scopo di questa breve introduzione è di illustrare e motivare le scelte da noi operate.

Per quanto si attiene alla casistica, abbiamo di proposito evitato di includere casi che presentassero elementi di singolarità clinica più rilevanti dell'usuale, non già nell'intenzione di disconoscere il valore clinico di talune associazioni patologiche o di espressioni sintomatologiche inusuali, ma perché era nostra intenzione condurre un'inchiesta di carattere valutativo, riservando ad altra sede le inchieste di carattere aneddótico. Dove abbiamo fatto uso di soggetti di controllo si è cercato di bilanciare numericamente i componenti dei gruppi, nella convinzione che l'inquinamento della casistica può provenire in eguale misura dall'inclusione nel gruppo patologico di forme non pertinenti e dall'inserzione nel gruppo di controllo di soggetti non oculatamente scelti. Nella parte dedicata alla casistica riferiremo più estesamente dei criteri adottati nella selezione; fin d'ora anticipiamo che l'entità è stata determinata in funzione della particolare ricerca. Riteniamo infatti che uno dei non ultimi servizi che la statistica rende alla clinica sia quello di consentire delle conclusioni valide con il minimo di esperimenti, ancorché accuratamente programmati.

La registrazione dei potenziali elettrici miocardici costituisce un indice estremamente approssimativo della « efficienza del cuore » e non infrequentemente le alterazioni morfologiche dell'elettrocardiogramma sono assolutamente aspecifiche agli effetti dell'identificazione dell'etiopa-

togenesi delle alterazioni stesse; questi limiti intrinseci alla metodica ci hanno costretti a dilatare l'entità numerica della casistica nel tentativo di individuare, se questo era possibile, le componenti che caratterizzano un ipotetico « ecg del cirrotico ». Le cause d'interferenza nelle ricerche emodinamiche sono minori e soprattutto facilmente individuabili a priori e questo consente di selezionare un minor numero di casi altamente differenziati in funzione delle anomalie oggetto di studio.

I dati che saranno successivamente esposti si riferiscono ad esami diversi che hanno richiesto l'uso di metodiche dissimili: per quanto riguarda l'elettrocardiogramma, nelle componenti prese in considerazione i parametri valutativi sono di tipo qualitativo e tutti i calcoli statistici sono stati praticati con il calcolo di significatività fra proporzioni con il metodo del  $\chi^2$ . Non abbiamo ritenuto opportuno ricorrere alla trasformazione angolare, anche se la casistica si prestava alla conversione quantitativa con questo metodo, per non introdurre un fattore di calcolo suscettibile di aumentare l'errore sperimentale.

L'analisi delle tabelle di contingenza  $m \times n$  è stata praticata con il metodo di Skori e la scomposizione dei gradi di libertà con le formule di Kimball; è evidente che disponendo di un numero vincolato di gradi di libertà siamo stati costretti ad operare una scelta aprioristica fra le deduzioni da saggiare. Il criterio che ci ha guidati nella scelta è stato essenzialmente fisiopatologico.

Ad un certo punto della ricerca abbiamo dovuto risolvere un problema d'interazione fra più fattori. Trattandosi di un'applicazione non usuale del  $\chi^2$ , riprendiamo brevemente da una pubblicazione esplicativa di Maccacaro i criteri informativi del calcolo. Il problema biometrico impostato in questo modo presenta una triplice dicotomia ( $2 \times 2 \times 2$ ) e tende a risolvere il quesito dell'interazione fra i tre fattori considerati testando l'ipotesi zero. La metodologia si rifà a quella classica del calcolo fra frequenza osservata e attesa, solo che la successione algebrica sfocia in un'equazione di terzo grado, la soluzione della quale può essere ricercata per tentativi, come consiglia l'Autore già citato. Un aspetto del metodo che merita di essere sottolineato è che consente, anche a livello qualitativo, la valutazione di un parametro in assenza o presenza di due fattori presi individualmente o associati. Si tratta in altri termini di una specie di analisi discriminante trasferita in valori qualitativi e naturalmente con un grado d'informazione ridotto rispetto alla classica metodologia discriminante.

Nella seconda parte della relazione abbiamo fatto talora ricorso al metodo della correlazione. Riteniamo che da Sir Ronald Fisher in poi nessuno che si sia in qualunque modo occupato di statistica non abbia avvertito la quota di insidiosità che si cela nello studio delle correlazioni biometriche. Se si analizza il concetto matematico di correlazione, se ne deduce che l'analisi tende a stabilire semplicemente che due o più feno-

meni hanno un andamento tale che ad una modificazione dell'uno corrisponde una modificazione dell'altro; l'esistenza di una significatività fra l'andamento comune dei due fenomeni esclude semplicemente che il comportamento sia dovuto al caso. Perciò una correlazione significativa fra due o più parametri è probativa soltanto di un andamento comune, ma non sempre di un'interdipendenza tra i parametri stessi. Può pertanto accadere che due fenomeni, aventi un analogo andamento, sottoposti al calcolo della covarianza evidenzino una interdipendenza matematicamente ineccepibile e ragionevolmente inaccettabile. Per questo motivo nella nostra ricerca ove era coinvolto questo tipo di analisi siamo stati estremamente cauti nelle conclusioni.

#### RICERCHE ELETTROCARDIOGRAFICHE (a)

##### PREMESSE DI FISIOPATOLOGIA IN RELAZIONE ALLE ALTERAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE

Se si passano in rassegna le possibili cause di danno miocardico nel cirrotico, appare evidente come queste siano potenzialmente molteplici.

Occorre distinguere tra tutti i possibili diversi momenti etiologici di danno miocardico, ponendo da una parte quelli di essi che agiscono in parte precipua nel determinismo della malattia epatica e dall'altra quelli che sono determinati dalla malattia epatica stessa. Tra i primi citeremo l'abitudine etilica che può, parallelamente al danno epatico, inferire un danno miocardico. Tra i secondi tutti quei fattori emodinamici, trasudatizi, tossici che entrano in gioco a malattia conclamata e possono avere ripercussioni cardiologiche. Abbiamo perciò ritenuto utile una breve rassegna dei principali fattori che possono direttamente o indirettamente svolgere un'azione patogena miocardica in corso di cirrosi epatica.

##### *Miocardipatia alcoolica*

La cardiopatia alcoolica, anche se poco nota nel suo momento etiopatogenetico, è, tuttavia, ben conosciuta da tempo come entità clinica.

Bridgen, nel descrivere 13 casi di cardiopatia alcoolica, riferisce di alterazioni elettrocardiografiche consistenti in presenza di onde Q patologiche in assenza di dati anamnestici deponenti per un pregresso infarto del miocardio, in alterazioni del complesso ventricolare e della fase di ripolarizzazione. Accanto a queste manifestazioni elettrocardiografiche coesistevano, incostantemente, manifestazioni cliniche d'insufficienza cardiocircolatoria ed un ingrandimento dell'aia cardiaca visibile all'ortocardiogramma.

Evans, in 20 soggetti dediti all'alcool e di età compresa fra i 30 e i 74 anni, descrisse 17 elettrocardiogrammi abnormi. I segni patologici

---

(a) A cura del Dott. Roberto Rigo.

consistevano in slivellamento del tratto ST, appiattimento della T, maggiore evidenza dell'onda U ed aritmie. In particolare erano evidenti alterazioni dell'onda T consistenti in inversione, appiattimento, difasismo ed appuntimento a partire da base stretta. Anche in questi casi coesistevano, accanto alle alterazioni elettrocardiografiche, i segni ed i sintomi d'insufficienza cardiocircolatoria, più evidenti, come d'altronde quelli elettrocardiografici, in soggetti che presentavano già i segni di disproteidemia.

Gli Autori citati riferiscono concordemente che la cardiopatia alcolica conclamata si manifesta con dispnea da sforzo, tachicardia, palpitazioni moleste. Dal punto di vista emodinamico è caratterizzata da aumento della velocità di circolo, da allungamento della sistole elettrica contrapposto all'accorciamento della sistole meccanica. In queste alterazioni trova giustificazione il tipo di scompenso « energetico-dinamico » che caratterizza il decorso della cardiopatia alcolica (Hegglin). Oltre che nel suo aspetto clinico questa forma di patologia del muscolo miocardico è stata studiata anche nel suo aspetto istologico.

Ferrans e Collaboratori su otto pazienti deceduti in seguito a cardiopatia alcolica hanno evidenziato una ipertrofia ed una degenerazione muscolare, aree di fibrosi e di fibroelastosi, trombi murali e focolai d'infiammazione cronica nell'epicardio e nell'endocardio, inoltre accumulo di grassi neutri nelle fibre muscolari e gravi danni mitocondriali, che si manifestano con una riduzione spiccata delle reazioni di colorazione istochimica per i diversi enzimi ossidoriduttivi dei mitocondri, interessati al ciclo di Krebs.

Al microscopio elettronico Hibbs e Collaboratori hanno riscontrato imbibizione del reticolo sarcoplasmatico, accumulo di lipidi, danno miofibrillare, formazioni di dense inclusioni intramitocondriali, comparsa di creste osmofile all'interno di alcuni mitocondri, incremento numerico di granuli di lipofusina e di corpuscoli di tipo lisozimico, frammentazione estensiva del reticolo sarcoplasmatico. E' opportuno far rilevare che aspetti analoghi sono stati riscontrati in corso di cardiopatia di origine ischemica o di altra origine che non fosse alcolica.

Discutibile il meccanismo attraverso il quale l'intossicazione alcolica cronica può determinare questi danni. Si ipotizza un'azione lesiva sui processi di utilizzazione energetica con riduzione della capacità cellulare ad utilizzare l'ATP disponibile, forse per carenza di attività ATPasica. Le alterazioni elettromicroscopiche riscontrate a carico dei mitocondri possono orientare verso una interferenza nel sistema enzimatico che presiede al ciclo di Krebs, considerato che proprio i mitocondri costituiscono gli organi della respirazione cellulare, nei quali si libera e viene trasformata in forma chimica utilizzabile, cioè in acido adenosintrifosforico, l'energia che giunge alla cellula sotto forma di materiale nutritivo. Nei mitocondri sono infatti indovati gli enzimi del ciclo di

Krebs e il sistema dei citocromi attraverso i quali si svolgono i processi ossidoriduttivi (Farquar e Welling). Tale interferenza, inoltre, può esplicarsi sia direttamente sul muscolo cardiaco sia mediatamente ad una carenza vitaminica secondaria. E' nota, infatti, l'importanza che talune vitamine assumono, entrando a far parte di complessi enzimatici, nel ciclo glicolitico aerobico; intendiamo riferirci alla vitamina B<sub>2</sub>, come co-deidrogenasi 1° e 2° nel sistema citocromossidasi, alla B<sub>6</sub>, come transaminasi ossidativa, alla vitamina PP (sistema DPN), all'acido pantotenico (coenzima A). Una terza ipotesi è quella che prevede, in analogia con la neuropatia alcoolica riscontrabile frequentemente in etilisti, una lesione primitivamente neurogena che interessi le numerose ramificazioni che si diffondono al termine delle arborizzazioni dei fasci specifici di conduzione.

### *Miocardipatia disionica*

Nella cellula in condizioni di riposo elettrico si ha una distribuzione del potassio e del sodio del tutto particolare ed in netto contrasto con le leggi dell'osmosi.

Il potassio all'interno della membrana cellulare è in condizione di iperconcentrazione rispetto al mezzo esterno; questa situazione viene mantenuta a prezzo di un lavoro da parte della membrana che tende a conservare, in condizioni di riposo, un gradiente fra il potassio intracellulare e quello extracellulare che garantisce una differenza di potenziale stabile, che nell'uomo è stata calcolata nell'ordine di 90 millivolt; tale potenziale esige un gradiente di concentrazione uguale a 30, pari a un tasso intracellulare di 155 mEq/l e ad un tasso extracellulare di 4,5 mEq/l.

In condizioni di riposo la situazione del sodio è esattamente opposta a quella del potassio, cioè bassa concentrazione all'interno della cellula, elevata concentrazione all'esterno. Il gradiente di concentrazione sembra essere mantenuto mercè un meccanismo di espulsione attiva del sodio eccedente (pompa del sodio) dal mezzo cellulare; la misura quantitativa dell'estromissione del sodio sarebbe non solo in funzione del rapporto fra il Na intra e quello extracellulare, ma anche fra il Na e il K intracellulare (Skuo). Allorché la cellula viene raggiunta dallo stimolo, la membrana diviene permeabile al K, che fuoriesce ed al Na, che corrispondentemente entra. Il passaggio del potassio attraverso la membrana è condizionato dalla presenza di trasportatori situati o sulla membrana (Skuo) o nella membrana stessa (Mitchell), che veicolano l'elettrolita.

Il normale svolgersi dei processi contrattili del miocardio dipende dall'esistenza di una situazione ionica equilibrata non soltanto all'interno della cellula ma anche fra l'interno della cellula ed il mezzo extracellulare, come si può desumere dalla formula di Dawson:



$$\log \frac{(K_{in}^{+}) + R_1 (Na_{in}^{+}) + R_2 (Cl_{ex}^{-})}{(K_{ex}^{+}) + R_1 (Na_{ex}^{+}) + R_2 (Cl_{in}^{-})} = \text{potenziale di riposo}$$

dove  $R_1$  corrisponde al rapporto tra i valori di permeabilità della membrana al sodio ed al potassio e  $R_2$  corrisponde al rapporto tra i valori di permeabilità della membrana al cloro ed al potassio.

Considerato quanto sopra esposto, non riesce arduo comprendere come una situazione disionica possa avere ripercussioni elettrocardiografiche e cliniche.

Le alterazioni elettrocardiografiche consistono in un allungamento della sistole elettrica espresso da una maggior durata dell'intervallo QT per allungamento dell'onda T; quest'ultima presenta una branca ascendente lenta che occupa tutto o quasi il tratto ST (Surawicz). E' inoltre da segnalare un accorciamento della sistole meccanica (Kaltenbach) sproporzionale all'aumento della frequenza ed una riduzione dell'efficienza contrattile del ventricolo sinistro (Goodyer e Coll.).

Le alterazioni da diskaliemia non sono puramente elettriche, ma investono la capacità contrattile stessa del miocardio; è noto che le due proteine contrattili del miocardio, actina e miosina, non posseggono nel muscolo a riposo l'attività ATPasica indispensabile per l'utilizzazione a fini energetici dell'ATP. L'attività ATPasica è invece appannaggio del composto che dalle due proteine deriva, l'actomiosina, che svolge però l'attività ATPasica ad un *pH* che si realizza, nella fibrocellula muscolare, solo in coincidenza e in relazione con la fuoruscita del potassio dall'ambiente cellulare. In tal modo la dinamica elettrolitica condiziona direttamente l'efficienza contrattile del miocardio.

### *Miocardipatia disprotidemica*

Si possono distinguere fra i vari tipi di miocardipatia disprotidemica alcuni paradigmi fondamentali, differenti per le modalità di instaurazione.

I casi estremi e più rappresentativi di *cardiopatía da subalimentazione* sono stati osservati in seguito alle gravi carenze alimentari verificatesi durante l'ultimo conflitto mondiale. A questo proposito interessanti studi sono stati condotti nel ghetto di Varsavia durante la occupazione nazista (Apfelbaum); inoltre accurate ricerche furono condotte nell'Olanda occidentale nel 1944-1945 da parte del governo olandese. E' evidente che questo tipo di cardiopatía, caratterizzata elettrocardiograficamente da inversioni dell'onda T, da riduzioni del voltaggio, da prolungamento dell'intervallo QT, dalla comparsa di un'onda U e da una deviazione assiale destra, consegue ad una riduzione globale dell'apporto alimentare; in relazione all'argomento trattato in questa memoria, tale carenza globale può

verificarsi soltanto nei casi in cui intervengano fattori, come l'alcoolismo e disturbi digestivi gravi, che determinino un completo sovvertimento dei normali criteri di alimentazione.

Accenneremo alla *cardiopatía da carenza specifica* quale il Kwashiorkor, in cui il momento etiopatogenetico sembra poter essere localizzabile in un insufficiente apporto di aminoacidi e metionina in particolare, e le miocardiopatie da beri-beri, diretta conseguenza della carenza di vitamina B<sub>1</sub>.

Un posto di particolare rilievo spetta, nell'ambito delle miocardiopatie carenziali, alla *cardiopatía disprotidemica*, interpretata da Wuhrmann come una « proteinuria nel tessuto », cioè una trasudazione patologica di proteine attraverso la parete capillare.

Elettrocardiograficamente le alterazioni consistono in basso voltaggio, alterazioni dell'onda T, allungamento del QT. Tali alterazioni ecgrafiche sono state riscontrate in corso di cirrosi epatica, di nefropatia con disprotidemia, sprue e colite ulcerosa.

### *Miocardiopatía da ittero*

Da tempo sono note le alterazioni miocardiche indotte dalla condizione itterica. L'iperbilirubinemia svolge un'attività bradicardizzante ed inotropica negativa, determina disturbi della conduzione e del ritmo fino alla fibrillazione atriale (Essex - Mann). La tossicità della bilirubina sembra attuarsi inibendo lo svolgersi dei processi ossidativi ed in particolare dei processi di fosforilazione (e conseguentemente di produzione energetica) a livello dei mitocondri.

Se si considera che Rudman e Kendall e Giovannetti e Collaboratori hanno accertato nel cirrotico itterico la presenza di acidi biliari liberi in grande quantità, si prospetta un'altra possibilità, che, sia pure sotto forma d'ipotesi, può essere considerata. E' noto che gli acidi biliari posseggono una struttura chimica ciclopentanoperidrofenantrenica. Tale nucleo chimico è comune anche agli alcaloidi della digitale: l'analogia di struttura potrebbe richiamare ad un'analogia di meccanismo d'azione tossica. Ricordiamo brevemente che secondo le attuali teorie la digitale svolgerebbe la sua azione dannosa nel miocardio determinando una deplezione potassica nella fibrocellula muscolare. Tale deplezione avverrebbe per blocco delle strutture devolute al trasporto attivo dell'elettrolita attraverso la membrana cellulare. Secondo Wilbrand « il trasportatore » avrebbe una struttura chimica ciclopentanoperidrofenantrenica analoga a quella digitalica; da qui l'attività competitiva fra digitale ed il « trasportatore attivo », che verrebbe spostato per analogia di gruppo. L'analogia di gruppo fra gli acidi biliari e la digitale potrebbe condizionare e spiegare l'azione tossica degli acidi biliari stessi.

## CASISTICA

La casistica è costituita da 93 casi di cirrosi epatica d'ambo i sessi e di età variabile dai 25 ai 79 anni. La diagnosi è stata posta con accertamento laparoscopico e biptico. I criteri di selezione seguiti erano tesi ad eliminare inquinamenti costituiti da pazienti portatori di vizi valvolari acquisiti o congeniti o affetti da cardiopatia inerente a fattori estranei alla malattia epatica. Sono stati pertanto esclusi i pazienti colpiti in epoca precedente da infarto del miocardio, quelli anamnesticamente sofferenti di angina e tutti coloro i quali avevano presentato, nei due anni precedenti all'accertamento di cirrosi epatica, i segni ed i sintomi di insufficienza cardiocircolatoria.

I criteri valutativi elettrocardiografici, comuni a tutta la casistica, sono i seguenti:

— Ritmo: considerato nella sede di insorgenza e nelle eventuali alterazioni;

— Frequenza: abbiamo ritenuto normale la frequenza compresa fra i 60 e i 100 battiti al minuto; signaleremo come tachicardici i soggetti la cui frequenza supera i 100 e come bradicardici i soggetti la cui frequenza è inferiore a 60;

— PR: sarà segnalato allorché inferiore a 0,12 o superiore a 0,20;

— QRS: abbiamo ritenuto opportuno introdurre anche questo criterio valutativo perché consente di rilevare un eventuale ritardo dell'iscrizione del complesso ventricolare rapido;

— T: sarà riportata se isoelettrica, difasica, negativa;

— QT: valutato in funzione della frequenza. I risultati riferentisi a questo parametro saranno discussi nella parte dedicata alle ricerche eseguite con il poligrafico;

— AQRS: saranno segnalate le marcate deviazioni assiali a destra o a sinistra.

### *Suddivisione in funzione dell'abitudine etilica*

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base all'entità dell'abitudine etilica. Sono stati classificati etilisti i soggetti che assumevano abitualmente una quantità di alcoolici, a basso tenore di alcool, uguale o superiore ai due litri. Non etilisti i soggetti in cui l'abitudine etilica era contenuta in quantità sensibilmente inferiore ai due litri di vino giornalieri.

Riportiamo nella tavola 1 i dati elettrocardiografici patologici inerenti ai due gruppi.

L'incidenza delle alterazioni elettrocardiografiche nei due gruppi non è statisticamente significativa ( $P > 0,05$ ) in nessuna variabile elettrocardiografica.

Tav. 1 — PAZIENTI CON DATI ELETTROCARDIOGRAFICI PATOLOGICI, SECONDO L'ABITUDINE ETILICA

RITMO		PR		QT		T appiattita o invertita o difasica
Bradycardia	Tachycardia	< 012''	> 020''	accorciato	allungato	

## 57 ETILISTI

5	8 (a)	—	3	—	26	19
---	-------	---	---	---	----	----

## 36 NON ETILISTI

3	5 (b)	—	2	—	15	14
---	-------	---	---	---	----	----

(a) Di cui 4 con extrasistoli e 1 con fibrillazione — (b) Di cui 1 con extrasistoli.

## Suddivisione in funzione della bilirubinemia

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi caratterizzati dal punto di vista bilirubinemico come segue:

— 1° gruppo: 40 pazienti con bilirubinemia normale;

— 2° gruppo: 35 pazienti con bilirubinemia totale compresa fra 1 mg% e 3 mg%;

— 3° gruppo: 18 pazienti con bilirubinemia totale superiore a 3 mg%.

La distribuzione delle alterazioni elettrocardiografiche nei tre gruppi è riportata nella tavola 2. L'analisi statistica è stata praticata con il metodo  $\chi^2$  in tabelle di contingenza  $3 \times 2$ .

Tav. 2 — PAZIENTI CON DATI ELETTROCARDIOGRAFICI PATOLOGICI, SECONDO LA BILIRUBINEMIA

RITMO		PR		QT		T appiattita o invertita o difasica
Bradycardia	Tachycardia	< 012''	> 020''	accorciato	allungato	

## 40 CON BILIRUBINEMIA NORMALE

2	6 (a)	—	1	—	15	11
---	-------	---	---	---	----	----

## 35 CON BILIRUBINEMIA TRA 1 E 3 mg%

6	5 (b)	—	2	—	16	15
---	-------	---	---	---	----	----

## 18 CON BILIRUBINEMIA SUPERIORE A 3 mg%

—	2	—	2	—	10	7
---	---	---	---	---	----	---

(a) Di cui 2 con extrasistoli. — (b) Di cui 3 con extrasistoli e 1 con fibrillazione.

## ANALISI PER LE ALTERAZIONI DELL'ONDA T

GRUPPI	CON ALTERAZIONI	SENZA ALTERAZIONI	TOTALE
1°	{ 11 14,194	29 25,806	40
2°	{ 15 12,419	20 22,581	35
3°	{ 7 6,387	11 11,613	18
<b>TOTALE</b>	<b>33</b>	<b>60</b>	<b>93</b>

$$\chi^2 = 2,007 \quad P > 0,05$$

## ANALISI PER LE ALTERAZIONI DEL QT

GRUPPI	CON ALTERAZIONI	SENZA ALTERAZIONI	TOTALE
1°	{ 15 17,635	25 22,365	40
2°	{ 16 15,430	19 19,570	35
3°	{ 10 7,935	8 10,065	18
<b>TOTALE</b>	<b>41</b>	<b>52</b>	<b>93</b>

$$\chi^2 = 1,949 \quad P > 0,05$$

Le aritmie prese singolarmente sono numericamente irrilevanti per consentire un calcolo statistico e non sarebbe fisiopatologicamente corretto valutarle collettivamente, poiché esse esprimono alterazioni estremamente differenti tra loro.

*Suddivisione in funzione della disprotidemia*

Tenendo conto dei valori di protidemia assoluta i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi caratterizzati dal punto di vista disprotidemico come segue:

- 1° gruppo: rapporto A/G  $\geq 0,80$ ;
- 2° gruppo: rapporto A/G  $> 0,50$  e  $< 0,80$ ;
- 3° gruppo: rapporto A/G  $\leq 0,50$ .

Le alterazioni elettrocardiografiche sono riportate nella tavola 3.

Tav. 3 — PAZIENTI CON DATI ELETTROCARDIOGRAFICI PATOLOGICI, SECONDO LA DISPROTIDEMIA

RITMO		PR		QT		T
Bradycardia	Tachycardia	< 012''	> 020''	accorciato	allungato	appiattita o difasica o negativa

## 23 CON A/G &gt; 0,80

—	1	—	2	—	6	5
---	---	---	---	---	---	---

## 37 CON A/G TRA 0,50 E 0,80

6	7 (a)	—	1	—	15	10
---	-------	---	---	---	----	----

## 33 CON A/G &lt; 0,50

2	5 (b)	—	1	—	20	18
---	-------	---	---	---	----	----

(a) Di cui 2 con extrasistoli e 1 con fibrillazione. - (b) Di cui 3 con extrasistoli.

## ANALISI STATISTICHE PER LE ALTERAZIONI DELL'ONDA T

GRUPPI	CON ALTERAZIONI	SENZA ALTERAZIONI	TOTALE
1°	{ 5 (a) 8,162	18 (b) 14,838	23
2°	{ 10 (c) 13,129	27 (d) 23,871	37
3°	{ 18 (e) 11,709	15 (f) 21,291	33
TOTALE	<b>33</b>	<b>60</b>	<b>93</b>

$$\chi^2 = 8,290 \quad P < 0,01$$

La significatività dell'analisi statistica ci consente di affermare che il livello protidemico non è « indifferente » agli effetti delle alterazioni della fase terminale.

Un'ulteriore scomposizione della tabella di contingenza 3×2 consente ulteriori e più circostanziate informazioni circa il rapporto non casuale che lega la disprotidemia e le alterazioni della ripolarizzazione.

Il successivo confronto che paragona il 2° e 3° gruppo fra loro costituisce una rappresentazione parziale dell'esperimento e la formula tradizionale per una tabella di contingenza 2×2 non sarebbe adatta; il calcolo verrà eseguito con l'idonea formula di Kimball che riportiamo per esteso:

$$\frac{(cf-de)^2 N \times N}{(c+d)(e+f)(a+c+e)(b+d+f)(c+d+e+f)}$$

La differenza fra il 2° e il 3° gruppo, caratterizzati da una discrasia ingravescente, non risulta essere significativa.

CONFRONTO TRA IL 2° E IL 3° GRUPPO

2° gruppo	10	27	37
3° gruppo	18	15	33
	28	42	70

P > 0,05

L'analisi del  $\chi^2$  fra il primo gruppo e il secondo e terzo sommati può essere eseguita utilizzando la formula abituale, poiché non si tratta di una suddivisione dei dati originari, ma di una riclassificazione degli stessi dati:

CONFRONTO TRA IL 1° GRUPPO E IL 2° E IL 3° SOMMATI

5	18	23
28	42	70
33	60	93

P < 0,05

La differenza fra i due gruppi così riclassificati risulta essere statisticamente significativa.

Per l'analisi statistica della tavola 4 sono state prese in considerazione non le singole alterazioni elettrocardiografiche, ma gli elettrocardiogrammi patologici, intendendo per tali quei tracciati che presentavano una o più alterazioni dei parametri già considerati singolarmente. Sono stati considerati disprotidemici i pazienti con A/G inferiore a 0,80 e iperbilirubinemici i pazienti con bilirubinemia totale superiore a 1 mg%.

Tav. 4 — 59 PAZIENTI CON ELETTROCARDIOGRAMMI PATOLOGICI, SECONDO LA PRESENZA (+) O ASSENZA (—) DI ETILISMO, BILIRUBINEMIA E DISPROTIDEMIA

Etilismo . . . . .	+	—	+	—	+	—	+	—
Bilirubinemia . . . . .	+	+	—	—	+	+	—	—
Disprotidemia . . . . .	+	+	+	+	—	—	—	—
Pazienti . . . . .	28	8	5	5	2	4	1	6

$$\chi^2 < 0,05$$

Dall'analisi si deduce che l'associazione di abitudine etilica, iperbilirubinemia e disprotidemia non è indifferente agli effetti delle alterazioni ecgrafiche.

## RICERCHE EMODINAMICHE (a)

## PREMESSE DI EMODINAMICA

Il problema valutativo che informa il secondo gruppo delle nostre ricerche è imperniato sull'identificazione e sull'eventuale quantizzazione delle alterazioni emodinamiche in corso di cirrosi epatica. L'argomento in letteratura è controverso per l'esistenza di teorie e di dati sperimentali dissenzienti e contrastanti; da una parte si sostiene che il fegato cirrotico costituisce una barriera emodinamica in grado di condizionare il reflusso al cuore destro e di determinare una riduzione del volume sistolico cardiaco dando luogo in definitiva ad una « iperfleborrea sovraepatica » (Gilbert e Villaret); dall'altra si sostiene che la portata circolatoria e il volume ematico totale sono nel cirrotico nettamente incrementati rispetto alla norma (Lancestremere e Coll.; Murray e Coll.; Taylor e Miers). Quest'ultimo tipo di emodinamica assimilerebbe, se risponde alla realtà, la cirrosi epatica al gruppo delle affezioni caratterizzate da una condizione « ipercinetica » del circolo, cioè da basse resistenze periferiche, alta portata cardiaca, aumento della velocità del circolo, cui corrisponde polso celere e cute calda e arrossata. Abitualmente la condizione ipercinetica è appannaggio consequenziale di una condizione ipermetabolica, ma non mancano esempi in cui si assiste a totale o parziale dissociazione tra le due condizioni; così, ad esempio, l'intossicazione da dinitrofenolo determina una condizione ipermetabolica normocinetica e nella stessa tireotossicosi l'ipermetabolismo è eccedentemente ipercinetico (Bini e Coll.).

Accettata la possibilità dell'esistenza di una ipercinesi di circolo dissociata da una condizione ipermetabolica, è giustificata l'attuale tendenza a ricercare in fattori neuro-ormonali o anatomo-funzionali la causa dell'atteggiamento circolatorio del cirrotico. Tra i primi un posto di rilievo spetta al « vasodepressor material » (VDM) prodotto in anaerobiosi dal fegato e inattivato dal fegato normale, ma non da quello cirrotico (Abelmann). Il VDM svolgerebbe un'attività di vasodilatazione periferiva. Tra i secondi acquistano un significato di rilievo i circoli anastomotici che si possono realizzare nel cirrotico a livello epatico shuntando i rami portali con i rami dell'arteria epatica (Popper e Coll.; Sotgiu e Coll.) e per anastomosi tra il distretto portale e le vene polmonari, secondo Schönmakers e Wieten. Secondo Abelmann un indicatore introdotto nella vena porta può raggiungere le vene polmonari percorrendo le seguenti vie: vena porta, vena coronaria gastrica, plesso venoso esofageo, vene mediastiniche, vene bronchiali, vene polmonari ed infine atrio sinistro. Da un punto di vista ossimetrico queste ricerche sono state confermate da Fritts e Coll. e da Shaldon e Coll.

---

(a) A cura del Dott. Guido Solmi.



Non mancavano perciò i presupposti fisiopatologici e di letteratura per uno studio emodinamico nel cirrotico. L'inchiesta è stata condotta con il metodo poligrafico per lo studio dell'emodinamica intracardiaca e con il metodo delle curve di diluizione per la valutazione degli altri parametri emodinamici. L'analisi statistica è stata praticata con le metodiche consentite dalla natura quantitativa dei dati.

#### RICERCHE CON FONOMECCANOCARDIOGRAFIA (a)

Sono state praticate in 32 pazienti, scelti con rigoroso criterio casuale nell'ambito della stessa casistica che ha fornito i dati elettrocardiografici. Sono stati considerati, fra i diversi tempi che caratterizzano le fasi del ciclo cardiaco, soltanto quelli che potevano avere rilievo nella particolare forma di patologia ricercata. I metodi di registrazione sono quelli tradizionali ampiamente codificati in letteratura.

Riassumeremo brevemente i concetti fisiopatologici che informano l'interpretazione dei dati del poligrafico. I parametri considerati sono:

1 - tempo di deformazione (t.d.) del ventricolo sinistro, misurato dall'intervallo che separa l'inizio dell'onda Q dell'elettrocardiogramma dalle prime vibrazioni ampie del 1° tono, cioè il periodo che intercorre fra l'inizio della sistole elettrica e la chiusura della mitrale (Forattini e Zerbini). Il t.d. è strettamente dipendente dal gradiente pressorio protosistolico atrio-ventricolare, dalla condizione anatomica della mitrale e della velocità di salita della pressione endo-ventricolare sinistra e, oltre che costituire un fondamentale punto di riferimento per stabilire la condizione anatomica della mitrale, rappresenta un indice generico di efficienza cardiaca (Forattini e Zerbini);

2 - tempo di espulsione ventricolare (t.e.v.), considerato nelle sue due componenti di tempo di espulsione ventricolare rapida e tempo di espulsione ventricolare lenta. Ai fini della particolare patologia oggetto di questo studio, è opportuno ricordare che il t.e.v. può essere prolungato in presenza di sindromi di iperafflusso polmonare che sovraccaricano il circolo e tale condizione potrebbe essere costituita da quelle anastomosi porto-polmonari alle quali abbiamo già accennato (Schmidt e Gusinde); inoltre la gittata sistolica potrebbe essere aumentata in funzione di quelle sostanze vasoattive già citate nella parte generale;

3 - tempo di contrazione isometrica del ventricolo sinistro (t.c.i. v.s.). Corrisponde a quella fase della rivoluzione cardiaca in cui la muscolatura miocardica, contraendosi, determina un progressivo aumento della pressione endoventricolare e l'apertura delle semilunari aortiche. Si calcola sottraendo dal tempo che intercorre fra le prime vibrazioni ampie del 1° tono e il piede dello sfigmogramma carotideo il tempo che è interposto fra la chiusura delle semilunari aortiche e l'incisura

(a) A cura del Dott. Alberto Setti.

dicrota. Il t.c.i.v.s. può fornire indicazioni sul gradiente fra pressioni endoventricolari e la pressione diastolica aortica;

4 - quoziente sistolico (q.s.). Tale parametro è espresso dal rapporto tra sistole meccanica e sistole elettrica. La sistole elettrica è compresa fra l'inizio dell'onda Q e la fine dell'onda T e la sistole meccanica è misurata dal tempo che intercorre fra le prime vibrazioni ampie del 1° tono e la fine del 2° tono. Il quoziente sistolico rappresenta un indice di efficienza miocardica ed è stato in tal senso utilizzato per la definizione e quantizzazione strumentale dell'insufficienza dinamico-energetica, secondo il concetto espresso da Hegglin. L'accorciamento del quoziente sistolico dipende dalla concorrente modificazione dei due fattori che lo determinano con allungamento della sistole elettrica, espressione di una generica compromissione dell'efficienza elettrica del miocardio ed accorciamento della sistole meccanica, genuina espressione di una ridotta efficienza contrattile.

#### *Analisi dei risultati*

I risultati sono riportati per esteso nella tavola 5. Il primo problema che ci siamo posti era quello di stabilire se sussiste per i diversi parametri poligrafici un'interdipendenza: ove gli elementi considerati dimostrassero un'influenza reciproca perderebbe di validità ogni calcolo eseguito su ogni singolo parametro. Abbiamo pertanto condotto una analisi della « regressione multipla » tra t.e.v.r., t.d., q.s., t.c.i.v.s., escludendo il t.e.l.v. perché questo tempo emodinamico è legato al t.e.v.r. da un preciso rapporto temporale che si modifica in presenza di alterazioni patologiche.

Dai dati della tavola 5 si ricava il sistema di equazioni normali:

$$b_1 \Sigma x_1^2 + b_2 \Sigma x_1 x_2 + b_3 \Sigma x_1 x_3 = \Sigma x_1 y$$

$$b_1 \Sigma x_1 x_2 + b_2 \Sigma x_2^2 + b_3 \Sigma x_2 x_3 = \Sigma x_2 y$$

$$b_1 \Sigma x_1 x_3 + b_2 \Sigma x_2 x_3 + b_3 \Sigma x_3^2 = \Sigma x_3 y$$

che risolto con i metodi dell'algebra elementare fornisce la seguente equazione di regressione multipla:

$$y = 23,110 + 0,3057x_1 + 0,2041x_2 + 0,7526x_3$$

I risultati dell'analisi hanno consentito di concludere che non sussiste una regressione statisticamente significativa tra i parametri studiati.

Il confronto successivo è stabilito fra i valori riscontrati nei cirrotici e quelli riscontrati nei soggetti sani:

	t.d.	t.e.v.r.	t.e.v.l.	t.c.i.v.s.	q.s.
Cirrotici (32 casi)	71,68 ± 12,06	87,34 ± 18,59	176,78 ± 30,51	35,84 ± 11,04	0,75 ± 0,09
Controlli (15 casi)	60,12 ± 14,32	81,68 ± 36,19	206,75 ± 44,26	30,18 ± 7,94	0,89 ± 0,03

Tav. 5 — RISULTATI DELL'INDAGINE FONOMECCANOCARDIOGRAFICA

N D'ORDINE DEI PAZIENTI	ETA'	T. D. ( $x_1$ )	100 • Q.S. ( $x_2$ )	T.C.I.V.S. ( $x_3$ )	T.E.V.L. ( $x_4$ )	T.E.V.R. ( $y$ )
1	69	58	70	20	150	38
2	44	85	92	26	180	83
3	49	58	80	43	180	90
4	63	67	72	15	175	95
5	67	70	64	20	135	70
6	55	94	80	36	200	68
7	73	88	64	30	228	85
8	60	90	87	20	180	90
9	72	58	80	25	205	63
10	62	90	78	45	110	100
11	64	75	84	42	110	80
12	47	75	86	26	242	105
13	28	66	94	25	170	95
14	65	86	81	40	140	100
15	67	45	82	40	170	105
16	52	70	70	45	212	140
17	57	85	68	30	195	68
18	64	75	74	35	190	95
19	69	80	60	38	200	110
20	62	68	64	42	180	90
21	71	70	72	50	210	100
22	53	65	74	40	180	90
23	48	60	89	30	180	80
24	72	80	68	40	195	105
25	66	58	80	36	170	70
26	54	66	78	30	190	66
27	61	72	80	24	200	80
28	62	70	70	52	140	80
29	57	62	68	48	160	90
30	71	82	60	60	140	106
31	50	52	72	40	180	68
32	63	74	64	54	160	90
<i>Somma</i>		2,294	2,405	1,147	5,657	2,795
<i>Media</i>		71,68	75,15	35,84	176,78	87,34
<i>Somma dei quadrati</i>		168.964	183.355	44.915	1.028.917	254.841
<i>Scarto quadr. medio</i>		± 12,06	± 9,02	± 11,07	± 30,51	± 18,59

Il t.d. è significativamente più elevato nei cirrotici ( $P < 0,01$ ), il q.s. è significativamente ridotto negli epatopazienti ( $P < 0,01$ ) e analogo comportamento ha il t.e.v.l. ( $P < 0,01$ ).

Un'analisi della correlazione fra bilirubinemia e il t.d. (tav. 6) evidenzia una correlazione statisticamente significativa fra i due parametri ( $t < 0,001$ ).

Tav. 6 — ANALISI DI CORRELAZIONE TRA TEMPO DI DEFORMAZIONE (t.d.) E BILIRUBINEMIA (B)

N D'ORDINE DEI PAZIENTI	t.d.	B	N D'ORDINE DEI PAZIENTI	t.d.	B
1	58	0,50	17	85	2,35
2	85	3,00	18	75	2,00
3	58	0,80	19	80	7,40
4	67	1,20	20	68	1,30
5	70	0,90	21	70	2,00
6	94	4,25	22	65	1,45
7	88	6,50	23	60	0,70
8	90	3,00	24	80	3,50
9	58	0,90	25	58	0,60
10	90	1,90	26	66	0,80
11	75	2,00	27	72	1,90
12	75	2,80	28	70	3,00
13	66	1,30	29	62	0,80
14	86	1,55	30	82	2,05
15	45	0,60	31	52	2,50
16	70	1,50	32	74	2,20
<i>Somma</i>				2.294	67,25
<i>Media</i>				71,68	2,10
<i>Somma dei quadrati</i>				168.964	218,7725
<i>Scarto quadratico medio</i>				$\pm 12,06$	$\pm 1,58$
<i>Devianza</i>				4.513	77,4425
<i>Codevianza</i>				359,92	
<i>r</i>				0,608847	
<i>t</i>				< 0,001	

Per saggiare un'eventuale interazione tra i tre fattori potenzialmente patogeni (iperbilirubinemia, etilismo, discrasia) nel q.s. abbiamo applicato il procedimento dell'analisi fattoriale ( $2^3$ ):

D A T I								
(1)	A	B	C	AB	AC	BC	ABC	
80	70	89	78	68	72	80	68	
92	64	72	84	74	74	78	60	
94	80	87	81	60	68	82	64	
86	64	80	70	64	80	70	72	
<b>Somma</b>	<b>352</b>	<b>278</b>	<b>328</b>	<b>313</b>	<b>266</b>	<b>294</b>	<b>310</b>	<b>264</b>
<b>Varianza</b>	<b>totale: 2.605; trattamenti: 1.682; errore: 923</b>							

C O E F F I C I E N T I  
Combinazione dei trattamenti

Effetti

	(1)	a	b	c	ab	ac	bc	abc	Totale	F
A	—	+	—	—	+	+	—	+	1.262	33,20
B	—	—	+	—	+	—	+	+	148	3,92
C	—	—	—	+	—	+	+	+	57	1,00
AB	+	—	—	+	+	—	—	+	7	< 1
AC	+	—	+	—	—	+	—	+	157	4,10
BC	+	+	—	—	—	—	+	+	0,10	< 1
ABC	—	+	+	+	—	—	—	+	47	1,00
<b>Somma</b>	<b>352</b>	<b>278</b>	<b>328</b>	<b>313</b>	<b>266</b>	<b>294</b>	<b>310</b>	<b>264</b>		

A: etilisti; B: discrasici; C: iperbilirubinemici

In questo tipo di analisi compaiono interazioni superiori e interazioni di primo ordine. Questa metodologia biometrica consente una serie di analisi degli effetti semplici e una serie di analisi degli effetti sinergici. Un'interazione non significativa tra due o più fattori considerati vuole semplicemente dire che manca un effetto di potenziamento mentre può essere presente un effetto additivo. L'analisi che abbiamo effettuato risulta significativa solo per l'azione semplice dell'etilismo sul q.s. e per l'interazione etilismo e bilirubinemia sullo stesso parametro.

RICERCHE CON IL METODO DELLE CURVE DI DILUIZIONE

L'introduzione di sostanze colorate in grado di diluirsi uniformemente nel circolo sanguigno e di fungere da indicatori per la determinazione di alcuni parametri emodinamici fu operata da Stewart nel 1897 e ribadita e perfezionata dallo stesso Autore nel 1921.

I parametri calcolabili con questo metodo sono i seguenti:

- GS (gettata sistolica);
- GC (gettata cardiaca);
- IC (indice cardiaco);

- VSC (volume sanguigno centrale);
- TC (tempi di circolo);
- VVD (volume ventricolo destro);
- VVS (volume ventricolo sinistro).

L'analisi morfologica della curva consente il riconoscimento degli shunts, coadiuva, se la somministrazione è effettuata nelle cavità cardiache, all'identificazione topografica degli shunts medesimi e consente, con l'iniezione nella vena ante-cubitale, la diagnosi dei vizi valvolari congeniti o acquisiti.

### *Basi fisiche e matematiche*

Se all'interno di un tubo scorre un liquido a flusso costante è possibile determinare la portata (Q) del tubo stesso iniettando un indicatore (I). Il volume di liquido che passa attraverso una sezione del tubo nell'unità di tempo è dato dalla formula:

$$Q = \frac{I}{\int_0^{\infty} c(t)dt} \quad [1]$$

dove I è la quantità dell'indicatore e  $\int_0^{\infty} c(t)dt$  è l'area della curva « concentrazione-tempo ». Se non si dispone di strumenti atti a registrare con continuità la curva, la formula [1] si trasforma sostituendo all'integrale una sommatoria in

$$Q = \frac{1}{\sum_n C_n} \quad [2]$$

dove  $\sum_n C_n$  si ottiene sommando i valori nell'intervallo dell'unità di tempo.

Se si considera un tubo aperto di sezione S nel quale viene iniettato un indicatore I nel liquido scorrente nel tubo a flusso costante, la sostanza iniettata si distribuirà nella sezione S del tubo in misura largamente indipendente dalla velocità di iniezione e più strettamente correlata alla velocità di flusso del liquido scorrente nel tubo; essendo la velocità del flusso una funzione del tempo, la concentrazione dell'indicatore in S sarà parimenti funzione del tempo.

Se suddividiamo S in tante porzioni  $\sigma_n$  attraverso le quali la portata è  $q_n$ , la concentrazione di indicatore nella singola sezione S nell'unità di tempo sarà data dalla sommatoria di  $q_n$  nell'unità di tempo. Chiamando C la concentrazione in  $q_n$ , t il tempo,  $i_n(t)$  la portata dell'indicatore

e  $d/n$  il volume di indicatore che attraversa  $\sigma_n$  nell'intervallo  $t$ , allora  $t + dt$  è dato da:

$$d/n = i_n(t) \times dt = c_n(t) q_n dt \quad [3]$$

Cioè, in tutta la sezione  $S$  la quantità di indicatore  $dI$  che l'attraversa è uguale alla somma estesa a tutti gli elementi  $n$  della sezione:

$$dI = \Sigma dI_n = \Sigma i_n(t) dt = \Sigma c_n(t) q_n dt \quad [4]$$

La quantità di indicatore che attraversa  $S$  nell'unità di tempo  $I(t) = dI/dt$  è uguale alla sommatoria  $\Sigma_n i_n$  delle  $i_n$  relative agli elementi  $\sigma_n$  e pertanto (tenendo presente la formula antecedente):

$$i(t) = \Sigma_n c_n(t) q_n \quad [5]$$

Ma se indichiamo con  $c(t)$  la concentrazione media di un indicatore all'istante  $t$  nella sezione  $S$ , la  $i(t)$  si può scrivere:

$$i(t) = Q \cdot \bar{c}(t) \quad [6]$$

Confrontando la [5] con la [6] si può scrivere:

$$\Sigma_n c_n(t) \cdot q_n = \bar{c}(t) \cdot Q \quad [7]$$

da cui si può definire la concentrazione media:

$$\bar{c}_n = \frac{\Sigma_n c_n(t) q_n}{Q} \quad [8]$$

Sostituendo la [7] nella [4], si ha:

$$dI = \bar{c}(t) Q dt$$

Integrando e tenendo conto che la portata  $Q$  è costante, si ottiene:

$$I = Q \int_0^{\infty} \bar{c}(t) dt \quad [9]$$

da cui consegue che:

$$Q = \frac{I}{\int_0^{\infty} \bar{c}(t) dt}$$

Questa formula è quella normalmente usata per il calcolo della portata, ma è applicabile solo se per la concentrazione media  $\bar{c}$  della sezione  $S$  si intende quella espressa dalla [8]. Se moltiplichiamo numeratore e denominatore per il tempuscolo  $\Delta t$ , si ottiene:

$$\bar{c}(t) = \frac{\Sigma_n c_n(t) q_n \Delta t}{Q \Delta t} = \frac{\Delta I}{\Delta V}$$

### *Indicatori.*

Le sostanze coloranti utilizzabili con il metodo ossimetrico della curva di diluizione debbono possedere alcune caratteristiche fondamentali, tra le quali segnaliamo quelle essenziali:

- 1 — permanenza nel letto vasale per diversi minuti;
- 2 — capacità di mantenere un'alta concentrazione ematica per almeno 60" dopo introduzione;
- 3 — assorbimento spettrale massimo più alto di quello dell'emoglobina (intorno a 630  $m\mu$ ), perché non vi siano interferenze con eventuali fenomeni emolitici che influiscano sulla trasmissione luminosa;
- 4 — assoluta atossicità.

Oltre al bleu Evans, da noi utilizzato per le curve ai calcoli delle quali si riferisce questa memoria, rispondono ai citati requisiti il bleu Comassie ed il verde Indocianina. Il bleu Evans possiede un alto assorbimento spettrale nella regione rossa dello spettro visibile ad una lunghezza d'onda coincidente con la massima sensibilità della fotocellula rossa dell'ossimetro da noi utilizzato; pertanto la presenza in circolo di bleu Evans rende praticamente totale l'assorbimento della luce rossa da parte del sangue circolante.

Il colorante viene utilizzato a diverse diluizioni (dallo 0,5 al 2%), le dosi utilizzate variano da 8 a 30 mg. In accordo con Gilmore e Collaboratori e con Lubich e Collaboratori, riteniamo che le curve migliori si ottengano con dosi di mg 0,30/Kg di peso del soggetto da studiare.

L'indicatore colorato viene captato dal reticolo-endotelio ed eliminato nella misura del 6% per ora (Bradley e Coll.; Gilmore e Coll.; Lubich e Coll.). La lenta eliminazione fa sì che i pazienti trattati assumano una colorazione azzurrastra che può persistere per diversi giorni (Nicholson e Wood).

Il bleu di metilene si utilizza abitualmente alle dosi di 10 mg pro Kg e, pur presentando caratteristiche spettrali di assorbimento analoghe a quelle del bleu Evans, ha lo svantaggio di diffondersi rapidamente nei tessuti e nelle cellule. La rapida eliminazione dal circolo non consente un accurato calcolo delle diverse misure emodinamiche perché riduce artificialmente la misura della massa circolante e limita l'uso del colorante alle ricerche di morfologia nella diagnostica dei vizi congeniti e acquisiti con curve di diluizione.

Il cardio-green è una tricarbocianina introdotta nell'uso delle curve di diluizione da Fox e Collaboratori e possiede la proprietà di essere reperibile nel sangue a prescindere dalla saturazione di  $O_2$ , infatti il suo spettro di assorbimento si aggira su una lunghezza d'onda di 800  $m\mu$ , molto al di sopra dell'assorbimento dell'emoglobina ossidata o ridotta.

L'indipendenza dell'assorbimento spettrale del colorante da quello dell'emoglobina ridotta è stata sfruttata soprattutto nella diagnostica de-



gli shunts  $D_s \rightarrow S_n$ , cioè in quei casi in cui la relativamente alta quantità di emoglobina ridotta potrebbe spettralmente interferire con l'assorbimento luminoso del bleu Evans (Nicholson e Wood; Fox e Coll.).

*Applicabilità dei principi della curva di diluizione alla fisiologia umana*

Nei vasi periferici la circolazione è di tipo laminare e non consente un'uniforme distribuzione del colorante nella massa ematica; l'uniformità di distribuzione si verifica solo in condizioni di circolazione turbolenta quale si ha nei grandi vasi e nelle cavità cardiache. E' pertanto indispensabile che tra il punto di introduzione del colorante e il punto di registrazione sia interposta una cavità a regime circolatorio di tipo turbolento (Pearce e Coll.).

Nel tipo di registrazione da noi eseguita la prima cavità dove si effettua il mescolamento è il ventricolo destro e in questa sede la miscela sangue-colorante diverrà omogenea, perciò il suo deflusso si svolgerà gradualmente secondo la legge esponenziale, cioè il logaritmo della concentrazione dell'indicatore nel sangue defluente dal ventricolo destro all'arteria polmonare diminuisce in funzione lineare con il tempo (Fritts e Coll.). La miscela uniforme massa ematica-colorante espulsa ad ogni sistole dal ventricolo destro defluirà nel circolo polmonare suddivisa in frazioni, ognuna delle quali seguirà un percorso diverso, più o meno lungo a seconda del percorso vasale seguito; la distribuzione della loro velocità sarà data dalla formula:

$$U = \frac{P}{4 \eta \rho} (R^2 \cdot a^2)$$

dove:

U = velocità;

P = differenza pressoria fra i due estremi del tubo;

R = raggio del tubo;

a = variabile indicante la distanza dello strato considerato dall'asse del tubo;

$\rho$  = distanza fra i due estremi del tubo;

$\eta$  = viscosità del liquido.

L'indicatore perviene perciò nella seconda camera di mescolamento in momenti diversi in funzione della maggiore o minore lunghezza del cammino percorso nel circolo polmonare. L'esistenza del flusso turbolento nel ventricolo sinistro determinerà una nuova distribuzione omogenea del colorante, la cui concentrazione nella cavità ventricolare diminuirà esponenzialmente in funzione di ogni eiezione sistolica.

L'incostanza del percorso seguito dalle diverse frazioni di colorante dà ragione della particolare morfologia della curva, che è determinata

nelle due componenti prima dalla minore quantità di colorante che segue il percorso più breve, successivamente dalla più cospicua massa di colorante che segue un percorso di media lunghezza e infine dalla minore quantità che percorre il più lungo percorso. Espresso in questi termini l'andamento della curva di diluizione, appare evidente l'analogia fra la curva del colorante e la curva che esprime in termini statistici l'andamento dell'« errore » a distribuzione normale.

### *Teoria del « random walk »*

Si sostiene da parte di Sheppard che la distribuzione del colorante nel sistema vasale è regolata dal percorso casuale di ogni singola particella di indicatore nel torrente circolatorio. Accettando questa teoria, la morfologia della curva di diluizione sarebbe determinata non tanto dalla teoria deterministica esponenziale quanto dalla legge della probabilità. In realtà in questa sede non sarà sfuggita a nessuno la somiglianza delle curve di diluizione con la curva dell'errore nel senso statistico della definizione. La curva di diluizione del colorante in un soggetto potrebbe essere agevolmente ricostruita tenendo presente la legge della distribuzione normale. Ricorderemo brevemente che una variabile è normalmente distribuita quando assume tutti i valori da  $-\infty$  a  $+\infty$  con frequenze determinate da una precisa legge matematica che regola anche, come abbiamo avuto occasione di riferire, la distribuzione del colorante nel torrente circolatorio, cioè quella legge matematica secondo la quale il logaritmo della frequenza ad ogni distanza  $d$  dal centro della distribuzione è superiore al logaritmo della frequenza al centro di una quantità proporzionale a  $d^2$ . La distribuzione tende perciò ad essere simmetrica con la massima frequenza al centro e, quantunque la variazione sia illimitata, la frequenza si riduce a valori eccessivamente piccoli a considerevole distanza dal centro, e ciò perché il grande logaritmo negativo corrisponde ad un numero piccolissimo.

Sheppard mediante l'analisi matematica è riuscito a sintetizzare in una formula il decorso della curva in base alle regole del calcolo delle probabilità e per tale via egli ha fornito una spiegazione della morfologia della curva di diluizione che, senza invalidarne l'esattezza, facilita notevolmente la comprensione del modo in cui si forma.

### *Validità del metodo*

La determinazione degli indici emodinamici mediante il rilievo ossimetrico con indicatori colorati ha sollevato all'epoca della sua introduzione accese polemiche tese ad asserire o a discutere la validità e i limiti della metodica. Premesso che attualmente il metodo ossimetrico è universalmente accettato, sarà ugualmente utile rivedere i punti prin-

cipali della passata polemica al fine di chiarire i confini che limitano la metodica e i principali fattori di dispersione.

La valutazione di un metodo emodinamico può essere eseguita confrontando il metodo con se stesso a mezzo di determinazioni seriate nello stesso paziente oppure confrontando fra loro i risultati ottenuti con metodiche diverse. Il criterio determinativo che viene generalmente assunto come termine di paragone è quello emogasanalitico di Fick: come è noto, il principio di Fick stabilisce un bilancio fra la quantità di  $O_2$  che attraversa le pareti dei capillari polmonari e la quantità di  $O_2$  fissato dal flusso sanguigno in base al presupposto che tutto l'ossigeno che penetra nei capillari polmonari viene automaticamente fissato dall'emoglobina. In base a tale principio, noti essendo il volume di  $O_2$  che affluisce ai capillari (consumo di  $O_2$  e la percentuale di saturazione di  $O_2$  nel sangue affluente e reflu dai capillari, se ne può desumere, con un semplice calcolo matematico, la gittata cardiaca. E' evidente l'analogia con il metodo degli indicatori, se si considera che nel caso in oggetto la sostanza colorante è rappresentata dall' $O_2$ .

Uno dei più attendibili raffronti fra il metodo di Fick e quello delle curve di diluizione è quello compiuto da due gruppi di ricercatori indipendenti, agenti per l'occasione in collaborazione, guidati rispettivamente da Hamilton e Cournand. Le due équipes determinarono simultaneamente e separatamente in 48 soggetti la gittata cardiaca con i due metodi. Essi hanno notato variazioni del parametro dell'ordine del 25% con distribuzione simmetrica rispetto alla linea di identità. I due metodi in confronto non forniscono risultati identici e in generale la determinazione con coloranti dà valori lievemente maggiori; tale differenza, in linea di massima, si mantiene costante tanto che Van Der Feer, utilizzando dati personali e di vari altri Autori, ha potuto calcolare un coefficiente di correlazione statisticamente significativo che consente di risalire agevolmente, noto essendo il valore ottenuto con un metodo, al valore ottenibile con l'altro. A conclusioni praticamente analoghe sono giunti, confrontando i due criteri di determinazione, Muiesan e Collaboratori e Lubich e Collaboratori.

I termini del problema si modificano se, anziché procedere ad una analisi per confronto fra due metodi diversi, si confronta il metodo con se stesso in determinazioni successive dello stesso malato. Ambrosioni e Collaboratori, che hanno condotto un'esperienza del genere su 52 soggetti sani, riferiscono di avere riscontrato, fra le medie delle due valutazioni, una differenza dell'ordine del 6,7% dell'indice cardiaco; tale differenza si riduce però al 2,4% se si stralciano dall'intera casistica quei 24 soggetti in cui la frequenza cardiaca era identica durante la prima e la seconda determinazione.

A mo' di conclusione gli Autori sostengono che le differenze cospicue riscontrate nella totalità della casistica sono riferibili a effettive

modificazioni delle condizioni emodinamiche esistenti nei due diversi momenti delle due diverse determinazioni e che l'errore sperimentale è in realtà contenuto nel 2,4% riscontrato nei soggetti in cui la frequenza cardiaca, e quindi l'emodinamica in senso lato, erano identiche.

Le differenze quantitative fra i due metodi, trasferite sul piano statistico, si concretano in una deviazione standard mediamente più elevata con il metodo delle curve di diluizione applicato a determinazioni seriate nello stesso soggetto; l'elevata deviazione standard non è dovuta ad imprecisioni intrinseche alla metodica, bensì a componenti variabili dell'errore sperimentale che agiscono in maggior misura sul metodo che sfrutta l'indicatore colorato e, in minor misura, sul metodo di Fick. Per chiarire il concetto è necessario precisare che il tempo di esecuzione della curva di diluizione è ristretto a pochi secondi e una eventuale modificazione dei due parametri (polso e respiro) in grado di modificare l'emodinamica non ha il tempo di equilibrarsi con modificazioni analoghe ma di segno opposto. Nel caso del metodo di Fick, che richiede, come è noto, il cateterismo cardiaco, la fluttuazione dei parametri variabili tende, nel maggior lasso di tempo richiesto per l'esecuzione della mutualità, a convergere verso la media.

#### *Metodo pratico*

Esprimendo con  $I$  la quantità di sostanza introdotta e con  $C$  la concentrazione media di tale sostanza, il volume diluente  $V$  sarà:

$$V = \frac{I}{C} \quad (1)$$

Per il calcolo della portata circolatoria, trattandosi di un volume nell'unità di tempo, bisogna prendere in considerazione la durata del passaggio dell'indicatore attraverso il punto di prelievo, cioè il tempo  $T$  durante il quale ha luogo la diluizione

$$F = \frac{V}{T} \quad (2)$$

E poiché  $V = \frac{I}{C}$  ne deriva che

$$F = \frac{I}{C \times T} \quad (3)$$

Per comodità di calcolo è opportuno esprimere il tempo in secondi, da cui la (3) sarà:

$$F = \frac{I \times 60}{C T} \quad (4)$$

E' questa la formula di Stewart-Hamilton per il calcolo della portata cardiaca.

Per superare la difficoltà dell'interruzione della branca discendente della curva ad opera dell'onda di ricircolo, si ricorre all'artificio matematico di registrare la curva su carta semilogaritmica, in cui le ordinate sono suddivise secondo il logaritmo delle concentrazioni e le ascisse riportano linearmente i tempi.

Si può estrapolare la curva discendente rendendola rettilinea, a condizione che la curva sia ad andamento esponenziale. L'andamento esponenziale si verifica solo se l'indicatore trova nel suo percorso una camera di mescolamento effettivo.

Il più pratico metodo per il calcolo dell'area della curva è il seguente:

1) registrare su carta semilogaritmica;  
 2) sommare aritmeticamente le concentrazioni (in mg/l) di secondo in secondo dall'inizio della curva fino all'inizio della branca discendente. Chiamiamo  $S_1$  la somma di tali punti;

3) sommare i valori della concentrazione della branca discendente di secondo in secondo fino a che questa sia scesa di un ciclo semilogaritmico. Sia  $S_2$  la somma di tali punti. Giacché la retta attraversa il ciclo logaritmico seguente con inclinazione invariata, la somma dei punti di questo ciclo sarà di un decimo di quella del primo ( $S_3$ ). In tal modo si sommano i punti per diversi cicli semilogaritmici, fino a raggiungere un valore di concentrazione espresso almeno dalla prima cifra decimale;

4) dividere tale somma  $S$  per il numero  $n$  delle letture, ottenendo così la concentrazione media ( $C = \frac{S}{n}$ ). Se  $n = t$  (numero dei secondi) si potrà scrivere:

$$F = \frac{I \times 60}{S} \quad (4)$$

Se per indicatore si usa il bleu Evans, come nelle curve da noi eseguite, che si diffonde unicamente nel plasma e non penetra negli eritrociti, la determinazione si riferisce esclusivamente alla massa circolante plasmatica con esclusione di quella corpuscolata. Il valore ottenuto, per essere riferito alla massa totale circolante, dovrà essere corretto con il valore dell'ematocrito. Dato che l'ematocrito ( $E$ ) rappresenta la percentuale in volume della parte corpuscolata del sangue totale, la differenza  $100 - E$  costituirà la percentuale in volume di plasma, cioè il sangue privato della porzione globulare. Il valore dell'ematocrito varia però a seconda dei distretti vascolari, essendo meno elevato nei grossi vasi

Tav. 7 — VALORI DEL VOLUME SANGUIGNO TOTALE, DEL VOLUME SANGUIGNO CENTRALE, DELL'INDICE CARDIACO E DELLA GITTATA SISTOLICA NEI CONTROLLI, NEI CIRROTICI ANASCITICI E NEI CIRROTICI ASCITICI

N. D'ORDINE	ETA'	vst (cc/m <sup>2</sup> )	vsc (cc)	ic (cc)	gs (cc)
CONTROLLI					
1	72	2.249	584	2.293	61
2	65	2.182	736	2.459	48
3	51	2.721	463	3.128	50
4	68	2.727	623	2.670	63
5	63	4.003	890	4.540	86
6	52	3.164	608	3.370	51
7	56	1.989	487	2.430	47
8	74	2.117	521	2.227	56
9	67	3.016	587	3.150	55
10	64	2.485	616	2.832	67
	<i>Media</i>	2.665,3	611,5	2.909,9	58,40
	<i>Scarto quadr. medio</i>	± 611,4	± 124,8	± 692,7	± 11,75
CIRROTICI ANASCITICI					
1	67	2.451	870	2.809	66
2	72	4.613	1.020	4.070	78
3	71	2.936	538	2.960	83
4	56	3.055	912	3.398	78
5	48	4.957	2.324	4.080	81
6	70	4.070	1.150	6.027	103
7	62	4.230	1.620	5.084	91
8	46	3.760	1.830	3.950	65
9	67	2.450	930	2.650	78
10	52	4.930	673	5.860	88
	<i>Media</i>	3.745,2	1.186,7	4.088,8	81,10
	<i>Scarto quadr. medio</i>	± 968,9	± 562,8	± 1.218,4	± 11,27
CIRROTICI ASCITICI					
1	70	2.480	898	2.627	58
2	64	6.450	2.130	7.045	85
3	58	3.584	1.430	3.820	71
4	72	5.010	2.420	4.150	87
5	60	3.758	567	3.800	69
6	57	4.972	1.321	5.046	101
7	71	2.985	812	3.238	67
8	63	3.673	747	3.847	62
9	59	4.315	1.460	4.146	80
10	65	2.312	884	2.700	56
	<i>Media</i>	3.953,9	1.247,9	4.041,9	73,60
	<i>Scarto quadr. medio</i>	± 1.272,4	± 655,6	± 1.275,3	± 14,37

e più elevato nei vasi viscerali, inoltre una certa parte di plasma resta imprigionata negli interspazi fra i globuli rossi; è pertanto necessario correggere il valore dell'ematocrito ( $E_c$ ) con un fattore di correzione che i calcoli statistici hanno consentito di quantizzare nella misura di 0,96 (Gregersen).

### *Casistica*

La casistica è costituita da 20 pazienti d'ambo i sessi e di età compresa fra i 39 e i 73 anni affetti da cirrosi epatica e da 10 soggetti di controllo sani bilanciati con i pazienti per età e distribuzione nei due sessi.

Nell'ambito dei soggetti affetti da cirrosi epatica i gruppi sono stati distribuiti secondo i seguenti criteri:

- 10 cirrotici con ascite, dei quali 5 con transaminasi glutammico-ossalacetica e piruvica a livelli normali e 5 con enzimi elevati;
- 10 cirrotici anascitici, dei quali 5 con transaminasi glutammico-ossalacetica e piruvica normali e 5 con enzimi elevati.

La diagnosi di cirrosi epatica è stata posta con laparoscopia ed epatobiopsia.

### *Metodica*

Le curve di diluizione sono state registrate con fotocella auricolare a bassa resistenza d'ingresso. Come colorante abbiamo usato il bleu Evans alla dose di mg 0,30/Kg.

I principi matematici e fisici che regolano l'interpretazione e la lettura delle curve sono già stati esposti nella parte introduttiva.

### *Risultati*

Sono espressi per esteso nella tavola 7 i risultati che si riferiscono all'indice cardiaco, al volume sanguigno totale (VST) in cc/m<sup>2</sup>, alla gittata sistolica.

Il primo confronto statistico è impostato fra l'indice cardiaco dei soggetti sani e dei cirrotici. Poiché la casistica dei soggetti cirrotici è suddivisa tenendo conto della presenza o assenza di due fattori (l'ascite e gli enzimi) abbiamo programmato l'indagine in modo da stabilire un confronto non solo fra normali e cirrotici, ma anche fra cirrotici anascitici e ascitici, normoenzimemici e iperenzimemici.

E' opportuno sottolineare che l'indicatore colorato non passa, almeno nei limiti temporali richiesti per l'esecuzione della curva, nel liquido ascitico (Kowalski e Coll.).

Il calcolo biometrico poteva essere eseguito con analisi separate confrontando controlli e cirrotici e successivamente i cirrotici ascitici

contro i cirrotici anascitici; così facendo, però, la « potenza » del test, intendendo per potenza la sensibilità dell'analisi a cogliere le differenze statistiche, sarebbe risultata altamente ridotta. La spiegazione a livello biometrico è intuitiva: l'analisi simultanea presenta un vantaggio decisivo rispetto alle analisi separate perché si dispone, per la stima dell'errore, di un maggior numero di dati e per conseguenza tale stima è migliore. I tests di significatività tengono conto del grado di precisione con cui viene stimato l'errore e il grado di precisione dipende evidentemente dal numero dei dati indipendenti su cui è basata la sua stima; il numero dei dati altro non è che il « grado di libertà dell'errore ».

Si comprende subito che i valori critici di  $t$  e di  $F$  variano secondo il numero dei gradi di libertà dell'errore; se la stima dell'errore è basata su un più piccolo numero di gradi di libertà, i valori critici aumentano e ciò implica una più accentuata differenza fra i gruppi sperimentali perché la differenza risulti significativa.

In definitiva l'analisi simultanea della varianza consente di utilizzare per qualunque confronto la quantità di informazione contenuta in tutti i dati.

Riportiamo il calcolo dell'analisi per più gruppi riferentesi all'indice cardiaco nei soggetti normali e nei soggetti cirrotici ascitici e anascitici:

	Controlli	Cirrotici $E_{-}$	Cirrotici $E_{+}$	
	2.293	2.809	2.960	
	2.459	4.070	6.027	
	3.128	3.398	5.084	
	2.670	4.080	2.650	
	4.540	3.950	5.860	
	3.370	2.627	3.800	
	2.430	7.045	5.046	
	2.227	3.820	3.238	
	3.150	4.150	3.847	
	2.832	2.700	4.146	
<i>Somma</i>	<b>29.099</b>	<b>38.649</b>	<b>42.658</b>	
<i>Media</i>	<b>2.909,9</b>	<b>3 864,9</b>	<b>4 265,8</b>	
<i>Somma dei quadrati</i>	<b>88.993.467</b>	<b>163.888.239</b>	<b>194.670 970</b>	
<i>C</i>		= 406.316.161		
<i>Varianza totale</i>		= 41.237.015	(g.l.: 1)	
<i>Varianza tra gruppi</i>		= 9.704.035	(g.l.: 2)	
<i>Errore</i>		= 31.932.980	(g.l.: 27)	
	C	Cirr. $E_{-}$	Cirr. $E_{+}$	F
Controlli verso cirrotici	+ 2	- 1	- 1	7,434(a)
Cirrotici normoenzimatici verso iperenzimatici	0	+ 1	- 1	< 1

(a)  $P < 0,01$



La gittata cardiaca nei cirrotici risulta essere statisticamente più elevata che nei soggetti normali. Non sussistono differenze statisticamente significative tra cirrotici ascitici e cirrotici anascitici. Mentre la nostra indagine sembra confermare l'esistenza nel cirrotico di un circolo iperdinamico, non sembra che l'ascite induca l'esistenza di condizioni emodinamiche particolari nell'ambito della casistica dei cirrotici almeno a livello dell'indice cardiaco.

Il secondo problema offerto dalla nostra casistica era quello di stabilire se sussiste, a livello del vol/cc/m<sup>2</sup>, una interazione tra i due fattori considerati, ascite e iperenzimemia.

L'analisi biometrica è stata sviluppata con un calcolo fattoriale. Questo tipo di elaborazione consente di studiare l'influenza dei due fattori presi insieme o separatamente in tutte le loro combinazioni e così nel caso in oggetto viene valutata l'influenza dell'ascite in presenza (E<sub>+</sub>) o assenza (E<sub>-</sub>) di iperenzimemia e dell'iperenzimemia in presenza (A<sub>+</sub>) o assenza (A<sub>-</sub>) dell'ascite. Inoltre questa impostazione consente lo studio dell'interazione, cioè dell'influenza reciproca dei due fattori studiati:

	Cirr. A-E-	Cirr. A+E-	Cirr. A+E+	Cirr. A-E+
	4.957	2.480	3.758	2.936
	2.451	6.450	4.972	4.070
	3.055	3.584	2.985	4.230
	4.613	5.010	3.673	4.930
	3.760	2.312	4.315	2.450
<i>Somma</i>	<b>18.836</b>	<b>19.836</b>	<b>19.703</b>	<b>18.616</b>
<i>Media</i>	<b>3.767,2</b>	<b>3.976,2</b>	<b>3.940,6</b>	<b>3.723,2</b>

#### Enzimatici

Asciti	no sì	no		sì	
		18.836	18.616	19.836	19.703
		38.672	38.319	37.452	39.539
				76.991	

	Cirr. A-E-	Cirr. A+E-	Cirr. A-E+	Cirr. A+E+	STK	QM	F
Ascite	- 1	+ 1	- 1	+ 1	+2.087	217.778	<1
Enzimi	- 1	- 1	+ 1	+ 1	-1.353	91.530	<1
Interazione	+ 1	- 1	- 1	+ 1	+ 87	378	<1
<i>Somma</i>	<b>18.836</b>	<b>19.836</b>	<b>18.616</b>	<b>19.703</b>			

L'analisi consente di affermare che nell'ambito della casistica dei cirrotici non sussistono, a livello del vol/cc/m<sup>2</sup>, differenze statisticamente significative indotte dalla presenza o dall'assenza dell'ascite e dalla presenza o assenza di una iperenzitemia; tra i due fattori considerati non sussiste interazione agli effetti del parametro valutato.

Un'analisi della varianza a due livelli consente di accertare che, mentre sussiste un incremento statisticamente significativo nel volume sanguigno centrale nel cirrotico rispetto ai soggetti di controllo, all'interno degli epatopazienti la presenza o l'assenza di ascite non determina differenze significative:

	Controlli	Cirrotici A <sub>-</sub>	Cirrotici A <sub>+</sub>
	584	870	898
	736	1.020	2.130
	463	538	1.430
	623	912	2.420
	890	2.324	567
	608	1.150	1.321
	487	1.620	812
	521	1.830	747
	587	930	1.460
	616	673	884
<b>Somma</b>	<b>6.115</b>	<b>11.867</b>	<b>12.669</b>
<b>Media</b>	<b>611,5</b>	<b>1.186,7</b>	<b>1.266,9</b>
<b>Somma dei quadrati</b>	<b>3.879.649</b>	<b>16.933.093</b>	<b>19.441.543</b>

<i>C</i>	=	30.929.084	
<i>Varianza totale</i>	=	9.325.201	(g.l.: 1)
<i>Varianza tra gruppi</i>	=	2.465.351	(g.l.: 2)
<i>Errore</i>	=	6.859.850	(g.l.: 27)

	C	Cirr. A <sub>-</sub>	Cirr. A <sub>+</sub>	F
Controlli verso cirrotici	+ 2	- 1	- 1	9,629 (a)
Cirrotici anascitici verso ascitici	0	+ 1	- 1	< 1

(a)  $P < 0,01$

## COMMENTO AI RISULTATI E CONCLUSIONI

La prima parte della nostra ricerca è stata condotta utilizzando come strumento clinico l'elettrocardiogramma e come metodologia statistica il confronto fra proporzioni con tabelle a diverse entrate. Se si esaminano i risultati delle tabelle di contingenza  $2 \times 2$  che saggiano a livello statistico la differente incidenza di alterazioni elettrocardiografiche fra i diversi gruppi di cirrotici, se ne desumono conclusioni sostanzialmente negative. La presenza percentuale delle anomalie di attività elettrica del miocardio nei soggetti etilisti e non etilisti non è significativamente diversa; non sono riconoscibili segni elettrocardiografici riconducibili alla iperbilirubinemia e, a proposito di quest'ultima, le alterazioni del ritmo e della frequenza sono presenti, nei soggetti iperbilirubinemici, in misura che non si discosta da quella statisticamente prevedibile in una popolazione randomizzata; inoltre, nell'ambito della stessa casistica le alterazioni elettrocardiografiche non sono in relazione con il tasso di bilirubinemia.

Il discorso assume una prospettiva molto diversa se si considerano le influenze degli stessi fattori studiate con un diverso strumento clinico, il meccanocardiogramma, e con una diversa metodica biometrica, l'analisi della varianza nelle sue diverse applicazioni. Il q.s., indice fedele del grado di efficienza dinamico-energetica del muscolo cardiaco, risulta essere significativamente compromesso nei soggetti cirrotici e un approfondimento dell'analisi all'interno della casistica degli epato-pazienti consente deduzioni non prive di interesse. Abbiamo eseguito il necessario approfondimento biometrico con un'analisi fattoriale  $3 \times 3$ , in cui i fattori considerati erano l'etilismo, la iperbilirubinemia e la discrasia, nei loro effetti semplici e nella loro interazione di primo ordine e di ordine superiore: l'analisi evidenzia che nell'ambito dei tre parametri quello che determina la massima modificazione del q.s. è l'etilismo e che l'unica interazione positiva è quella che considera gli effetti dell'etilismo e della discrasia associati nello stesso paziente.

La contraddizione fra i risultati elettrocardiografici e quelli meccanocardiografici è solo apparente; a quanto è dato di sapere finora sulla cardiopatia alcolica, il danno che il tossico inferisce al miocardio è essenzialmente metabolico con compromissione mitocondriale che si manifesta con una riduzione spiccata delle reazioni di colorazione istochimica per i diversi enzimi ossidoriduttivi dei mitocondri interessati al ciclo di Krebs; inoltre, tra le varie ipotesi che si formulano per spiegare l'azione lesiva dell'alcool, quella che raccoglie il maggiore numero di consensi postula una compromissione dei processi di utilizzazione energetica per carente utilizzazione, da parte della cellula, dell'ATP disponibile in relazione ad una ridotta attività atipatica. Si tratta pertanto di un danno essenzialmente metabolico che esplica i suoi effetti a

livello dell'efficienza miocardica prima ancora di ripercuotersi sulla funzionalità elettrica della fibra cardiaca e l'elettrocardiogramma non è certo lo strumento più appropriato per valutare l'efficienza metabolica e contrattile del miocardio.

Per quanto concerne la iperbilirubinemia, si rileva una correlazione statisticamente significativa fra il tasso di bilirubina ematica e l'allungamento del tempo di deformazione. Abbiamo già espresso nella parte dedicata alla programmazione biometrica le nostre perplessità ad utilizzare un'indagine statistica che per sua natura tende a dilatare concettualmente il valore della significatività. Ribadiamo perciò in questa sede che l'unica deduzione che si può legittimamente trarre dalla nostra conclusione significativa è che i due fenomeni decorrono paralleli e che questo non postula necessariamente una dipendenza reciproca. A maggiore conferma del parallelismo e della non interdipendenza segnaliamo che in tutti i cirrotici sussiste un significativo allungamento del tempo di deformazione rispetto ai controlli.

Per spiegare l'andamento comune sarà bene soffermarci brevemente sui due parametri che costituiscono l'oggetto dell'indagine di covarianza. Come è noto, i fattori in grado di influire sul comportamento del tempo di deformazione sono sostanzialmente quattro: il gradiente pressorio protosistolico atrio-ventricolare, la velocità di salita della pressione endoventricolare sinistra, l'intervallo elettromeccanico del ventricolo sinistro e lo stato anatomico della mitrale. Non vi sono motivi per ritenere che la presenza di una cirrosi epatica modifichi il gradiente pressorio protosistolico atrio-ventricolare. Il regime circolatorio atrio-ventricolare è anzi nel cirrotico di tipo torrentizio per la presenza di un atteggiamento iperdinamico sul quale ci soffermeremo in seguito. La velocità di salita della pressione endoventricolare sinistra non subisce nell'epatopaziente modificazioni, come attesta la sostanziale normalità del tempo di contrazione isometrica del ventricolo sinistro. Sullo stato anatomico della mitrale riteniamo non sia il caso di soffermarsi. Resta da considerare l'intervallo elettromeccanico del ventricolo sinistro, cioè il tempo di diffusione dello stimolo elettrico nella massa muscolare che costituisce la parete della cavità ventricolare sinistra; i rapporti fra intervallo elettromeccanico e tempo di deformazione sono regolati da un coefficiente di correlazione sicché ogni allungamento del primo termine si ripercuote linearmente sul secondo. L'altro parametro è la bilirubinemia. Come si è già accennato nella parte generale, l'eccesso di pigmento in circolo può svolgere una attività tossica sul miocardio inducendo un'azione inotropica negativa e disturbi del ritmo e della conduzione intraventricolare. A questo si aggiunga che sembra accertata la presenza di grandi quantità di acidi biliari liberi nel cirrotico itterico, ed è noto che gli acidi biliari posseggono una struttura chimica ciclopentanoperidrofenantrenica comune anche agli alcaloidi della digitale.

L'analogia di struttura potrebbe richiamare ad una analogia di meccanismo di azione tossica. Ricordiamo brevemente che secondo le attuali teorie la digitale svolgerebbe un'azione dannosa sul miocardio determinando una deplezione potassica nelle fibrocellule. L'impovertimento elettrolitico avverrebbe per blocco delle strutture devolute al trasporto attivo dello ione attraverso la membrana cellulare. Questi trasportatori noti come « translocasi », essendo costituiti da un nucleo ciclopentano-peridrofenantrenico, verrebbero spostati per analogia di gruppo creandosi una attività competitiva fra digitale e trasportatore attivo (Wilbrand). Si può pertanto enunciare, come ipotesi di lavoro suscettibile di ulteriore approfondimento, che l'allungamento del tempo di deformazione nel cirrotico iperbilirubinemico dipenda in parte da un allungamento dell'intervallo elettromeccanico del ventricolo sinistro da porre in relazione con un'alterazione del trasporto attivo di un elettrolita per inattivazione delle traslocasi.

Per quanto riguarda le alterazioni elettrocardiografiche viste in funzione della disprotidemia, si può affermare che sussistono elementi biometrici tali da ritenere che la disprotidemia svolga ruolo significativo agli effetti delle alterazioni elettrocardiografiche. E' questo un dato che deve essere valutato criticamente: si pecherebbe, infatti, di grossolanità nell'ascrivere il danno miocardico rilevato in corso di cirrosi epatica alla presenza della disprotidemia che costituisce probabilmente solo un indice della gravità della malattia e della misura in cui i diversi fattori tossici, dismetabolici, disionici, hanno potuto agire.

Sempre nell'ambito delle ricerche elettrocardiografiche l'analisi della tabella 2<sup>3</sup> consente di affermare che l'associazione nello stesso soggetto di etilismo, iperbilirubinemia e discrasia non è indifferente agli effetti delle alterazioni del parametro oggetto di studio. E' questo un dato che potrebbe consentire una serie di deduzioni in campo fisiopatologico dalle quali volontariamente ci asteniamo per non tralignare dalle finalità che ci eravamo proposte nell'intraprendere questa inchiesta. Resta però il fatto che, senza entrare nel merito della maggiore « potenza » della metodica statistica utilizzata, la sintesi del danno elettrocardiografico potrebbe essere racchiusa nelle conclusioni della tabella 2<sup>3</sup>, cioè che diversi fattori lesivi contribuiscono, integrandosi, a dare il quadro elettrocardiografico del cuore nella cirrosi epatica. Questa conclusione potrebbe essere momentaneamente accettata ribadendo contemporaneamente il concetto che l'elettrocardiogramma non rappresenta lo strumento più idoneo per individuare il danno cardiaco del cirrotico che si esplica prevalentemente a livello dinamico-energetico.

Il particolare atteggiamento emodinamico e volemico contribuisce a creare le premesse per la compromissione dell'efficienza miocardica nel cirrotico. Il confronto fra la massa ematica del cirrotico e quella del soggetto sano stabilisce un significativo aumento della volemia nel-

l'epatopaziente. Nei cirrotici la presenza o l'assenza di ascite o di incremento transaminasico non dà luogo a differenze significative. E' verosimile che la responsabilità di tale situazione si possa far risalire a modificazioni ormonali che interessano precipuamente l'aldosterone e l'ADH. L'indice cardiaco risulta essere nell'epatopatico significativamente più elevato che nel soggetto sano, mentre tra gli epatopazienti l'ascite e la presenza di livelli elevati di SGOT e SGPT non inducono differenze significative.

La presenza di un indice cardiaco elevato colloca la cirrosi epatica nel gruppo delle affezioni caratterizzate da un circolo ipercinetico, insieme alla osteopatia di Paget, agli aneurismi artero-venosi, alla tireotossicosi, alle anemie gravi. Esiste frequentemente nel cirrotico una condizione particolare, potenzialmente in grado di influire sull'emodinamica, che non si ritrova nel gruppo delle malattie citate, cioè la condizione ascitica, ma all'interno dei gruppi di cirrotici la presenza o l'assenza del versamento libero in cavità peritoneale non dà luogo a differenze statisticamente significative di indice cardiaco. Non è quindi in questa direzione che si può trovare una ragionevole spiegazione dell'atteggiamento emodinamico. Facendo riferimento a quanto già esposto precedentemente, ricorderemo che tengono attualmente il campo due teorie in grado di soddisfare l'interrogativo etiopatogenetico rappresentato dall'ipercinesi nel cirrotico. L'ipotesi umorale avanzata da Abelman e da altri sostiene la possibilità che il fegato cirrotico sia incapace di inattivare una sostanza (vaso depressor material), prodotta in anaerobiosi dal fegato stesso; tale sostanza determina una caduta delle resistenze periferiche responsabile del particolare tipo di emodinamica che è appannaggio dell'epatopatico. A questo proposito Murray e Collaboratori sostengono che sono necessarie lesioni epatiche attive perché avvenga il passaggio in circolo di mediatori umorali ad azione vasale. Esula dalle finalità eminentemente biometriche di questa memoria entrare nel merito di un problema di natura biochimica. Da parte nostra si può però affermare che la mancata inattivazione o l'effettiva liberazione dell'eventuale prodotto vascolarmente attivo non è in relazione con una condizione di iperenzimemia; all'interno della casistica dei cirrotici non sussiste, infatti, una differenza di indice cardiaco statisticamente significativa fra soggetti con elevate transaminasi in circolo e soggetti con valori normali di enzimi.

La seconda ipotesi considera l'esistenza di shunts la cui localizzazione topografica può essere varia. A livello epatico fra i rami distali dell'arteria epatica e della vena porta, può avere luogo la formazione di numerosissimi ramuscoli interlobulari tali da dare una quasi completa arterializzazione del fegato. Lo shunt sarebbe completato dal deflusso di questo sangue, in gran parte di origine arteriosa, attraverso il

circolo collaterale nel sistema delle cave. Lo shunt potrebbe localizzarsi a livello intratoracico.

I reperti anatomico-istologici nel cirrotico sono frequentemente probanti per una ipertrofia del ventricolo destro. Si è tentato di dare una spiegazione umorale al reperto ammettendo che metaboliti di tipo serotoninico di origine intestinale, in carenza di inattivazione per la compromissione funzionale epatica, esplicano un'azione ipertensivante agendo sulle arterie polmonari, in analogia a quanto, secondo taluni, accade nel carcinoma che svolgerebbe la sua azione sul circolo polmonare solo quando la serotonina riesce a filtrare attiva attraverso le larghe maglie di una barriera epatica compromessa. Bisogna però notare che nel cirrotico il tasso di serotonina è ridotto (Erspamer). Resta perciò da considerare la possibilità di una ipertrofia legata ad una plethora polmonare da sovraccarico del circolo refluo per una anastomosi porto-polmonare che vede successivamente impegnate la vena porta, la vena coronaria gastrica, il plesso venoso esofageo, le vene mediastiniche, le vene bronchiali e le vene polmonari (Abelmann). Gli elevati volumi intratoracici riscontrati nella nostra casistica di cirrotici tendono a confermare l'ipotesi di una plethora polmonare indipendente dalla presenza o assenza dell'ascite.

Le nostre conclusioni sono ristrette alla componente biometrica della nostra relazione. Per quanto riguarda la prima parte, quella che si riferisce ai risultati elettrocardiografici e meccanocardiografici, il problema più arduo è stato quello di isolare e quantizzare i vari agenti potenzialmente lesivi. Per taluni di essi il problema si è dimostrato praticamente irrisolvibile perché i fattori sono intrinsecamente connessi alla forma morbosa oggetto di studio e sono sempre presenti, sia pure a diverso « livello ». E' questa una condizione che si verifica frequentemente allorché si applica la biometria a quel materiale già randomizzato dalla natura che costituisce la casistica clinica. L'affermazione non deve essere intesa come una dichiarazione d'impotenza della statistica, ma come un limite alle possibilità cliniche di isolamento fisiopatologico. Abbiamo cioè introdotto nel nostro calcolo alcuni parametri spuri e ne sono scaturite conclusioni, validissime dal punto di vista biometrico, ma accettabili clinicamente solo dopo averle passate attraverso il vaglio critico. Il ragionamento integrato clinico-biometrico non costituisce certo una innovazione; la clinica e la statistica sono nate insieme, anche se pochi sono consci di questo parto gemellare. Prendiamo ad esempio un compito che impegna quotidianamente il medico: la diagnosi. Nella realtà clinica è ben raro che la diagnosi scaturisca dalla valutazione di un singolo elemento, è norma invece che la definizione diagnostica risulti dal concorso e dall'associazione di una serie di sintomi e di dati bioumorali che, presi individualmente, possono essere appannaggio del-



le più svariate malattie. Il medico, attraverso un processo di associazione e di eliminazione, valuta il rilievo di un sintomo in funzione della presenza o assenza di altri sintomi o di altre modificazioni bioumorali: compie cioè quello che in termini biometrici si chiama il calcolo di una funzione discriminante.

Quelle che noi abbiamo cercato di fornire in questa sede non sono tanto delle conclusioni cliniche quanto dei punti di partenza oggettivi per un approfondimento fisiopatologico e entro questi termini si spiega come la nostra relazione fornisca più interrogativi che conclusioni definitive. Forse questo è in parte da imputare ad una programmazione statistica le cui maglie si sono fatte strette cammin facendo, ma si tratta di un inconveniente che costituisce l'inevitabile pedaggio da pagare per evitare il pericolo della dispersione. Intendiamo dire che, come sempre, la biometria ha fornito la sua dose di « serendipity » o, quanto meno, le premesse per un accertamento casuale nell'ambito di una ricerca sistemica e se non ne abbiamo approfittato è stato per restare fedeli alle finalità iniziali, ma questo non esclude che le possibilità intraviste possano essere approfondite da noi o da altri.

#### RIASSUNTO

In 93 casi di cirrosi epatica, diagnosticata mediante laparoscopia ed epatobiopsia, sono state studiate le alterazioni elettrocardiografiche. La valutazione statistica è stata condotta con tabelle di contingenza 2x2, 3x2, 2x2x2.

L'emodinamica cardiocircolatoria è stata indagata con il metodo poligrafico e con le curve di diluizione con coloranti. Per valutare biometricamente i risultati ottenuti con queste ultime metodiche, sono stati usati: il calcolo della regressione, l'analisi fattoriale, l'analisi della varianza per più gruppi e l'analisi fattoriale 2x2x2.

Gli Autori giungono alla conclusione che il danno elettrocardiografico del cirrotico è la risultante di una serie di cause convergenti. Dal punto di vista poligrafico le alterazioni dei tempi della dinamica cardiaca sono sufficientemente caratterizzate. L'emodinamica indagata con le curve di diluizione documenta l'esistenza di un atteggiamento iperdinamico del circolo.

#### RESUME

On a étudié les altérations électrocardiographiques de 93 cas de cirrhose du foie, diagnostiquée au moyen de laparoscopie et hépatobiopsie. L'évaluation statistique a été effectuée au moyen des tableaux de contingence 2x2, 3x2, 2x2x2.

L'hémodynamique cardiocirculatoire a été étudiée par la méthode polygraphique et par les courbes de distribution avec colorants. Afin d'évaluer biométriquement les résultats obtenus par ces dernières méthodes on a utilisé: le calcul de régression, l'analyse factorielle, l'analyse de variance par plusieurs groupes et l'analyse factorielle 2x2x2.

Les Auteurs aboutissent à la conclusion que le dommage électrographique du cirrhotique est la résultante d'une série de causes convergentes. Du point de vue polygraphique les altérations des temps de la dynamique cardiaque sont assez caractérisées. L'hémodynamique étudiée par les courbes de dilution documente l'existence d'une attitude hyperdynamique de la circulation.



## SUMMARY

Electrocardiographic alterations were studied in 93 cases of cirrhosis of liver diagnosed by laparoscopy and hepatobiopsy. The statistical estimate was carried out with the tables of contingency of type 2x2, 3x2, and 2x2x2.

The cardiocirculatory haemodynamic was observed with the poligraphic method and with the curves of dilution with dyestuffs.

For evaluating from a biometric view point the results obtained in such way, calculation of regression was used, as well as factorial analysis, analysis of variance for several groups and factorial analysis of type 2x2x2.

The Authors draw the conclusion that the electrocardiographic damage in a cirrhotic subject is the resultant of a series of convergent causes. From the poligraphic view point the alterations of the times of cardiodynamic were reasonably characterized. The haemodynamic studied by the curves of dilution showed the existence of a hyperdynamism of the circulation.

## BIBLIOGRAFIA

- ABELMANN W. H.: J. Clin. Invest. 34: 690, 1955.  
 AMBROSINI E., ALTILIA F., BRACCHETTI D.: Giornale di Cl. Med. 48: 49, 1967.  
 APFELBAUM E.: *Maladie de famine. Recherches cliniques sur la famine exécutées dans le Ghetto de Varsavie en 1942-46.* Varsavia Amer. Joint Distribution Committee, citato in Brit. Med. J. (Editoriale) 2: 533, 1951.  
 BINI L., COLONNA L., BRINDICCI G.: Cuore e Circol. 48: 67, 1964.  
 BRADLEY S. E., MARK P. A., REYNELL P. L., MELTZER J.: Transact. Ass. Am. Physicians 66: 294, 1954.  
 BRIDGEN W.: Lancet 2: 1179, 1957.  
 COURNAND A.: Ann. Int. Med. 37: 649, 1952.  
 CREPALDI V., BUTTO M., MASETTO I.: Folia Cardiologica 20: 565, 1961.  
 DAWSON H.: *A Textbook of General physiology.* Ed. Churchill, Londra, 1959.  
 ERSPAMER V.: Pharmacol. Rev. 6: 425, 1954.  
 ESSEX E MANN: citati da SULLI G., URBINATI G. L. in *12<sup>e</sup> Giornate Mediche di Montecatini*, 10 maggio 1964. Ed. Industrie Grafiche Lischi & Figli, Pisa.  
 EVANS W.: Brit. Heart. J. 21: 445, 1959.  
 FAROUAR M. G., WELLING S. R.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 4: 319, 1958.  
 FEER, VAN DER Y.: *The determination of cardiac output by injection method.* Thesis - Utrecht 1958.  
 FERRANS V. J., HIBBS R. G., WEISBAECHER D. G., BLACK W. C., WALSCH J. J., BURCH G. E.: Am. Heart. J. 69: 766, 1965.  
 FISCHER R. A.: *Statistical methods for research workers.* Ed. Olives and Boyd, London 1944.  
 FORATTINI L., ZERBINI E.: *Semeiotica poligrafica cardiologica.* Ed. Piccin, Padova 1960.  
 FOX I. J., BROOKER J. S., HESELTINE D. W., ESSEX H. E., WOOD H. E.: Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 32: 478, 1957.  
 FRITTS H. W., HARDEWIG A., ROCHESTER D., DURAND J.: J. Clin. Invest. 38: 1006, 1959.  
 FRITTS H. W., HARRIS P., CHIDSEY C. A., CLAUSS P. M., COURNAND A.: J. Appl. Physiol. 11: 362, 1957.  
 GILBERT E VILLARET: citati da FESTEN Z. in Acta Cardiol. 13: 227, 1958.  
 GILMORE H. R., HAMILTON M., KOPELMAN H., SOMMER L. S.: Brit. Heart. J. 16: 301, 1954.  
 GIOVANNETTI S., MAGGIORE G., VIVALDI L.: Min. Med. 51: 1250, 1960.  
 GOODYER A.V.N., GOODKIND M. J., STANLEY E. S.: Am. Heart. J. 67: 779, 1964.  
 GREGERSEN M. S., RAWSON R. A.: Am. J. Physiol. 138: 698, 1943.  
 HAMILTON W. F.: Atti 3<sup>o</sup> Congr. Mond. Cardiologia. Bruxelles 1958.  
 HEGGLIN R.: *Die Klinik der energetischen dynamischen Herz - Insuffizienz.* Basel 1947.  
 HEINEMANN H. O., EMIRGIL G., MIJNSSEN J. P.: Am. J. Med. 28: 239, 1954.  
 HIBBS R. G., FERRANS V. J., BLAK W. C., WEIBAECHER D. G., WALSCH J. J., BURCH G. E.: Am. Heart. J. 69: 766, 1965.  
 KALTENBACH M.: Z. Kreislaufforsch 54: 221, 1961.  
 KIMBALL M. G.: Biometrics 10: 542, 1954.  
 LANCELLOTTI A., BIASE G. D.: Archivio di patologia e clinica medica. 42: 229, 1966.

- LANCESTREMERE R. G., DAVIDSON P. L., EARLY L. E., O'BRIEN F. J., POPPER S.: *J. Clin. Invest.* 41: 1922, 1962.
- LISON L.: *Statistica applicata alla biologia sperimentale*. Ed. Ambrosiana, Milano 1961.
- LUBICH T., DI PAOLO E., MANZINI E.: *Diagnostica funzionale emodinamica*. Ed. Liviana, Padova 1961.
- MACCACARO G. A.: Quaderni sulla sperimentaz. *Clin. Control.* 2: 189, 1963.
- MATERASSI F., ANNIGONI P., CAGIANELLI M. A., GRASSI B.: *Min. Cardioang.* 5: 263, 1963.
- MATTIOLI G., CASALI G., SETTI A.: *Analisi biometrica di alcuni parametri del poligrafico normale*. In corso di pubblicazione.
- MITCHELL P.: *Biochem. J.* 83: 22, 1962.
- MUIESAN G., VALORI C., SORBINI A., GUERINI C., GANDOLFI E., MASERI A.: *Cuore e circol.* 45: 136, 1962.
- MURRAY J. F., DAWSON A. M., SHERLOCK S.: *Am. J. Med.* 24: 358, 1958.
- NICHOLSON J. W., WOOD E. H.: *J. Lab. Clin. Med.* 38: 588, 1951.
- PEARCE M. L., MC KEEVER W. P., DOW P., NEWMAN F. J.: *Circulation Res.* 1: 2, 1953.
- POPPER M., ELIAS M., PETTY D. E.: *Am. J. Clin. Path.* 22: 717, 1952.
- RUDMAN D., KENDALL F. E.: *J. Clin. Invest.* 36: 530, 1957.
- SCHMIDT F., GUSINDE H.: *Z. Kreislaufforsch.* 55: 317, 1966.
- SCHÖNMAKERS J., WIETEN H.: *Fortschr. Roentgena.* 79: 488, 1953.
- SHALDON S., CAESAR J., CHIANDUSSI L.: *Min. Cardioangiol.* 9: 441, 1961.
- SHEPPARD C. W.: *Minnesota Med.* 87: 93, 1954.
- SKUO J. C.: *J. Pharm. Pharmacol.* 13: 204, 1961.
- SOTGIU G.: *Min. Cardioangiol.* 9: 305, 1961.
- STEWART G. N.: *J. Physiol.* 22: 159, 1897.
- STEWART G. N.: *Am. J. Physiol.* 57: 27, 1921.
- STROBER M., MARTINEZ F., KELLY J. J.: *Am. Heart. J.* 54: 684, 1957.
- SURAWICZ B.: *Am. J. Cardiol.* 12: 156, 1963.
- TAYLOR W. S., MIERS J. D.: *Am. J. Med.* 11: 251, 1961.
- WILBRAND W.: citato da STEIN W. D. in *New approaches in cell biology*. Ed. Academic Press, New York 1960.
- WUHRMANN P.: *Schweiz. Med. Wschr.* 80: 715, 1950.



Prof. MARIO SPOSITO - Dott. VINCENZO ALBERTINI PETRONI  
Dott. LUCIANO VALERI

*del Centro studi malattie del fegato - Ospedale S. Giacomo di Roma*

## CONTRIBUTO CLINICO-STATISTICO ALLO STUDIO DELLA CIRROSI EPATICA

### PREMESSA

Abbiamo preso in considerazione 305 malati di cirrosi epatica di cui 180 maschi e 125 femmine (tav. 1), ricoverati nel Centro studi malattie del fegato dell'Ospedale S. Giacomo di Roma nel quadriennio 1964-1967, di età media 53,9 anni (53,3 i maschi e 54,7 le femmine).

Tav. 1 — RICOVERATI PER CIRROSI EPATICA, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

CLASSI DI ETÀ (anni)	M	F	MF
5-9 .....	2	—	2
25-29 .....	—	2	2
30-34 .....	3	2	5
35-39 .....	5	2	7
40-44 .....	8	8	16
45-49 .....	15	11	26
50-54 .....	34	15	49
55-59 .....	38	27	65
60-64 .....	31	30	61
65-69 .....	28	14	42
70-74 .....	11	10	21
75-79 .....	5	2	7
80-84 .....	—	2	2
<b>TOTALE .....</b>	<b>180</b>	<b>125</b>	<b>305</b>

La diagnosi ha avuto in tutti i casi conferma mediante accertamenti clinici e di laboratorio ed esame epatobiottico, in 183 casi anche mediante esame laparoscopico e in 8 mediante esplorazione chirurgica

imposta dalle caratteristiche cliniche della malattia. In 86 casi si è avuto il riscontro autoptico. I casi invece in cui la diagnosi era basata soltanto su dati clinici e di laboratorio non sono stati presi in considerazione. Per ogni caso è stata compilata una scheda riassuntiva in cui sono stati registrati i dati necessari all'elaborazione statistica.

E' necessario premettere che oggi non appare più né utile né giustificata la minuziosa classificazione della cirrosi epatica in innumerevoli forme e varianti anatomico-cliniche e che è da considerarsi invece più realistica la classificazione degli Autori anglosassoni che distinguono: 1) la cirrosi epatica di tipo Morgagni-Laënnec; 2) quella post-necrotica da epatite virale; 3) quella di tipo biliare, primitiva o secondaria a biliopatie.

In questo lavoro saranno trattati soltanto i seguenti argomenti:

- incidenza delle varie cause di cirrosi epatica;
- quadri clinici meno consueti o che presentano particolari difficoltà diagnostiche;
- frequenza di alcune associazioni morbose, che intervengono nel corso della malattia;
- criteri di valutazione prognostica.

#### CONSIDERAZIONI EZIOLOGICHE

Le modalità patogenetiche che conducono alla cirrosi epatica sono ancora sconosciute: ciò rende estremamente difficile individuare e definire con certezza i momenti causali dell'alterazione cirrotica (1,10). Alcuni fattori sembrano tuttavia assumere una particolare rilevanza eziologica (tav. 2). Essi sono l'alcoolismo, la virus-epatite, la malaria, le malattie biliari, la malnutrizione e i fattori autoimmunitari.

##### *Alcoolismo*

L'importanza eziologica dell'alcoolismo conclamato è indiscutibile. Le casistiche degli Autori anglosassoni e francesi sono concordi nel confermare l'importanza cirrogena dell'alcool. E' molto verosimile tuttavia che l'alcoolismo cronico induca una cirrosi epatica solo quando vi siano altri fattori favorenti (costituzionali, disnutrizionali, tossici).

Nell'esame della nostra casistica abbiamo trovato ostacoli non lievi nel valutare l'importanza eziologica dell'etilismo:

- per la difficoltà a raccogliere notizie anamnestiche attendibili. Il paziente, infatti, confessa malvolentieri questa sua debolezza; molto spesso è reticente; ricorda male i caratteri qualitativi e quantitativi delle sue libagioni;

— per la difficoltà che ogni osservatore obiettivo incontra nello stabilire un limite oltre il quale il paziente può essere definito un alcoolista.

Tav. 2 — RICOVERATI PER CIRROSI EPATICA SECONDO L'ANAMNESI EZIOLOGICA, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

ANAMNESI EZIOLOGICA	5-9	25- 29	30- 34	35- 39	40- 44	45- 49	50- 54	55- 59	60- 64	65- 69	70- 74	75- 79	80- 84	TOTALE	
														N	%
<b>MASCHI</b>															
Alcoolismo . . . . .	—	—	2	2	4	10	16	12	14	10	7	3	—	80	44,4
Epatite virale . . . . .	1	—	—	3	1	7	8	8	4	1	2	—	—	35	19,4
Malaria . . . . .	—	—	—	1	1	4	9	8	6	8	5	2	—	44	24,4
Malattie biliari . . . . .	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	3	1,7
Eziologia indeterminata . .	1	—	1	1	2	2	2	10	8	10	—	2	—	39	21,7
<b>FEMMINE</b>															
Alcoolismo . . . . .	—	1	—	1	6	2	5	4	14	6	—	1	1	41	32,8
Epatite virale . . . . .	—	1	1	1	1	8	11	14	6	3	2	2	1	51	40,8
Malaria . . . . .	—	—	—	—	—	2	2	3	4	4	1	1	—	17	13,6
Malattie biliari . . . . .	—	—	—	—	—	3	3	2	—	—	—	—	—	8	6,4
Eziologia indeterminata . .	—	—	1	—	1	2	1	5	6	4	7	—	—	27	21,6
<b>TOTALE</b>															
Alcoolismo . . . . .	—	1	2	3	10	12	21	16	28	16	7	4	1	121	39,7
Epatite virale . . . . .	1	1	1	4	2	15	19	22	10	4	4	2	1	86	28,2
Malaria . . . . .	—	—	—	1	1	6	11	11	10	12	6	3	—	61	20,0
Malattie biliari . . . . .	—	—	—	—	—	4	4	3	—	—	—	—	—	11	3,6
Eziologia indeterminata . .	1	—	2	1	3	4	3	15	14	14	7	2	—	66	21,6

Inoltre, la valutazione dell'importanza eziologica dell'alcoolismo deve a nostro avviso essere diversa in rapporto:

— al tipo di bevande alcoliche abitualmente ingerite (vini, aperitivi, superalcolici);

— alla continuità oppure alla sporadicità dell'eccesso libatorio;

— all'eventuale associarsi di una alimentazione carente.

Per quanto ci riguarda abbiamo ritenuto importante il fattore eziologico dell'etilismo quando il consumo abitudinario e prolungato di vino era superiore a 1,5 litri al giorno. Nell'anamnesi dei nostri pazienti l'etilismo così inteso compare in 121 casi (39,7%). Di questi, 24 casi presentavano la fisionomia anamnestic e clinica di una cronica intossicazione alcolica; all'ingestione di vino si associava inoltre il consumo di bevande ad alta gradazione di alcool. Infine, in 22 pazienti nell'anamnesi era presente anche una infestione malarica.

### *Epatite virale*

Nell'anamnesi dei nostri pazienti un ittero infettivo con le caratteristiche di una epatite virale compare in 86 casi (28,2%). In 18 pazienti di questo gruppo nella storia clinica era presente anche una infestione malarica.

Al di fuori di ogni rigida valutazione statistica, l'osservazione clinica ci ha convinti dell'indubbia importanza eziologica dell'epatite virale nei confronti della cirrosi epatica. Questa convinzione è convalidata dal fatto che in 9 dei nostri pazienti ci è stato possibile seguire l'evoluzione del quadro morboso dall'iniziale evento epatitico fino alla cirrosi mediante controlli biotipici seriati e in un arco di tempo variante tra i 18 e i 40 mesi.

Ci sembra importante ricordare che l'eventuale azione cirrogena della virus-epatite non è in rapporto costante con la gravità clinica, biumorale ed anche istologica del quadro morboso. L'osservazione e lo studio di oltre 700 casi di virus-epatite da noi ricoverati negli ultimi cinque anni ci fanno concordare con i rilievi di alcuni Autori, che hanno potuto documentare biotipicamente l'evoluzione verso la malattia cirrotica di virus-epatiti senza ittero e pertanto prive della più vistosa ed allarmante manifestazione clinica (3, 16).

Ci è occorso d'altro canto di osservare alcuni casi di virus-epatite con una grave alterazione funzionale ed anatomica del fegato, in cui si è potuto documentare successivamente, anche a distanza di anni, un recupero morfologico e funzionale pressoché completo.

### *Malaria*

Nella nostra casistica il paludismo compare in 61 casi (20,0%), ma soltanto in 21 (6,9%) esso risultava l'unico fattore eziologico. Infatti, in 18 casi era associato ad epatite e negli altri 22 all'alcoolismo: questi pazienti sono stati pertanto considerati anche nei gruppi relativi a questi fattori eziologici.

E' verosimile che la esclusiva eziologia malarica sia estremamente rara. Alcuni Autori escludono anzi che il paludismo possa avere una effettiva importanza eziologica nel determinismo della cirrosi (15).

Noi abbiamo osservato una cirrosi epatica biotipicamente e laparoscopicamente confermata in 4 giovani pazienti in cui la più rigorosa anamnesi non metteva in evidenza altro fattore patogenetico che una infestione malarica grave e più volte recidivata.

### *Malattie biliari*

L'importanza eziologica di un'affezione biliare assume particolare rilievo terapeutico. Infatti, quando il processo cirrotico sia secondario

ad uno stato di cronica ipertensione biliare, la rimozione di un ostacolo lungo la via biliare principale può condurre ad una regressione delle lesioni anatomiche (26).

Nella nostra casistica un'afezione cronica o ricorrente delle vie biliari sostenuta da calcolosi è presente in 11 casi (3,6%). Soltanto 2 sono i casi di cirrosi biliare primitiva. Questa afezione che compare di preferenza nelle donne è caratterizzata clinicamente da uno stato itterico accompagnato da intenso prurito, da deposizioni xantomatose della cute, da una epato-splenomegalia spiccata. Dal punto vista biochimico è presente un notevole incremento della fosfatasi alcalina nel siero, della colesterolemia, della lipidemia; tardiva invece è la compromissione delle prove di eucolloidità sierica. La diagnosi anatomica di cirrosi biliare primitiva deve essere confermata dal riscontro di una pervietà delle vie biliari extra-epatiche. Il fegato può apparire liscio, di colorito verdastro, di consistenza pressoché normale, anche nelle fasi conclamate della malattia. Lo studio istologico ha valore soltanto se è effettuato su di un grosso prelievo chirurgico che consenta il rilievo della caratteristica alterazione necrotizzante dei dotti biliari, con cospicui infiltrati portalici costituiti da linfomonociti e da plasmacellule (11, 22).

#### *Fattori disnutrizionali*

Gravi carenze alimentari possono produrre un'alterazione cirrotica del fegato. Ad esempio, nessuno ha più dubbi che la grave diffusione della malattia nelle popolazioni africane abbia origine carenziale sostenuta da un'alimentazione insufficiente e non equilibrata (1, 11). Questo fattore eziologico ha un valore in pratica trascurabile in Paesi ad economia più sviluppata. Nella nostra casistica esso non è mai comparso con sicura rilevanza anamnestică, anche nei casi classificati come forti etilisti.

#### *Fattori autoimmunitari*

E' necessario fare un breve cenno alle moderne teorie che tentano di spiegare con un meccanismo autoimmunitario ed autoaggressivo la comparsa e l'evoluitività del processo cirrotico (1, 2, 14, 15, 20, 21).

Nel siero di soggetti cirrotici sono stati riscontrati autoanticorpi di vario genere:

- anticorpi anti-nucleo, con positività del fenomeno LE;
- anticorpi anti-gammaglobuline, rilevabili mediante reazioni agglutinanti le particelle di lattice (RA test);
- anticorpi anti-emazie, con positività del test di Coombs;
- infine, anticorpi contro strutture epatiche diverse, rilevabili con metodiche più raffinate.



Nella grande maggioranza delle cirrosi epatiche non è possibile stabilire se questo movimento anticorpale sia primitivo o secondario all'epatopatia. Non è possibile cioè stabilire se la cirrosi epatica sia una malattia con autoanticorpi o da autoanticorpi. Il problema assume una fisionomia più definita nella cirrosi biliare primitiva e nella cosiddetta « epatite lupoide » che rientra nel gruppo delle epatiti croniche « attive »: in questi casi il movimento anticorpale verrebbe messo più frequentemente in evidenza.

Da parte nostra non abbiamo riscontrato positività del fenomeno LE o del test di Coombs in alcun caso della nostra statistica.

### *Eziologia indeterminata*

Un'interessante osservazione nello studio della cirrosi epatica è il rilievo dell'affezione in soggetti nei quali la più accurata indagine anamnestica non è in grado di scoprire alcun elemento eziologico. Ciò accade non soltanto in persone di età avanzata in cui la malattia può insorgere ed evolvere subdolamente, ma anche in soggetti giovani e vissuti secondo regole igieniche, dietetiche ed ambientali ineccepibili.

Questo assoluto silenzio anamnestico-eziologico si è verificato in 66 (21,6%) dei nostri pazienti. Ciò è in accordo con quanto rilevato in misura anche superiore da altri Autori (5, 11, 16). Il problema non può a nostro avviso essere risolto in modo univoco. Come prima considerazione si impone la possibilità che un'infezione epatitica sia passata inosservata nella storia clinica dei pazienti ed abbia poi continuato nella sua azione epatolesiva fino a determinare una cirrosi (5, 6, 7, 8). Abbiamo già citato il lavoro di Cooper e Coll. (3), i quali, studiando 36 casi di epatite virale anitterica isolati da una popolazione complessiva di 3.529 soggetti, hanno potuto dimostrare mediante controlli biotipici seriatim un'evoluzione verso l'epatite cronica di 20 casi e in 5 di questi l'esito in una cirrosi epatica. Noi non abbiamo dati personali che ci consentano una conclusione obiettiva su questo fondamentale argomento. Abbiamo osservato tuttavia 18 casi di virus-epatite con ittero di modesta entità, ma in cui le alterazioni bioumorali prodotte dalla citolisi erano assai gravi e le necrosi cellulari documentate dalla biopsia molto diffuse, l'infiltrazione flogistica imponente, precoce la reazione connettivale con iniziale sovvertimento strutturale. Queste osservazioni fanno ritenere probabile che in alcuni casi di cirrosi una virus-epatite clinicamente « innocente », passata quasi inosservata, possa avere una sicura e decisiva importanza eziologica.

In altri cirrotici con eziologia indeterminata si può di volta in volta sospettare un etilismo inconfessato, l'esposizione a sostanze tossiche, l'ingestione di farmaci, ma sempre in termini estremamente dubitativi.

Esistono, infine, dei casi di cirrosi epatica nei quali appare evidente un'impronta familiare nell'incidenza della malattia (1). Abbiamo avuto modo di osservare una famiglia romana in cui una sorella e due fratelli presentarono una cirrosi epatica entro tre anni da una epatite virale sofferta. Nella giovane donna (29 anni) la malattia si concluse con l'exitus e fu riscontrata autopicamente una tipica cirrosi di Morgagni-Laënnec; negli altri due fratelli (33 e 36 anni) un esame biptico rivelò una cirrosi postepatitica in chiave con l'esame clinico.

### MANIFESTAZIONI CLINICHE

Non intendiamo effettuare una rassegna semeiologica della cirrosi epatica, ma riferire soltanto l'incidenza statistica di taluni aspetti clinici che possono costituire non di rado un problema diagnostico ed imporre una difficile decisione terapeutica (tav. 3).

Tav. 3 — RICOVERATI PER CIRROSI EPATICA SECONDO LE MANIFESTAZIONI CLINICHE, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

MANIFESTAZIONI CLINICHE	5-9	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	TOTALE	
														N	%
<b>MASCHI</b>															
Ittero . . . . .	1	—	2	5	7	10	18	30	29	27	10	4	—	143	79,4
Dolori di tipo biliare . . .	—	—	—	2	3	3	2	4	—	—	1	—	—	15	8,3
Pseudo addome acuto . . .	—	—	—	1	1	1	2	2	1	—	—	—	—	8	4,4
Emorr. digest. non mortale	1	—	1	1	—	4	4	6	2	5	—	2	—	26	14,4
Emorragia digest. mortale	—	—	—	—	3	3	4	4	10	15	4	3	—	46	25,6
Manifestazioni epatargiche	—	—	1	1	4	2	8	14	8	7	3	2	—	50	27,8
<b>FEMMINE</b>															
Ittero . . . . .	—	1	2	1	5	8	20	28	29	11	8	1	1	115	92,0
Dolori di tipo biliare . . .	—	—	—	—	—	3	3	3	2	—	—	1	1	13	10,4
Pseudo addome acuto . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	0,8
Emorr. digest. non mortale	—	—	—	—	—	1	1	3	2	1	2	1	—	11	8,8
Emorragia digest. mortale	—	—	—	—	1	3	3	2	5	9	5	—	—	28	22,4
Manifestazioni epatargiche	—	1	1	1	2	1	5	10	4	6	2	—	1	34	27,2
<b>TOTALE</b>															
Ittero . . . . .	1	1	4	6	12	18	38	58	58	38	18	5	1	258	84,5
Dolori di tipo biliare . . .	—	—	—	2	3	6	5	7	2	—	1	1	1	28	9,2
Pseudo addome acuto . . .	—	—	—	1	1	1	2	2	1	1	—	—	—	9	2,9
Emorr. digest. non mortale	1	—	1	1	—	5	5	9	4	6	2	3	—	37	12,1
Emorragia digest. mortale	—	—	—	—	4	6	7	6	15	24	9	3	—	74	24,3
Manifestazioni epatargiche	—	1	2	2	6	3	13	24	12	13	5	2	1	84	27,5

Prenderemo pertanto in esame le fasi itteriche conclamate della cirrosi epatica e le loro differenti caratteristiche cliniche, gli episodi dolorosi addominali che possono intervenire durante la malattia, il problema dell'emorragia digestiva da rottura di varici esofagee e del loro trattamento chirurgico e alcuni aspetti clinici e terapeutici delle manifestazioni epatargiche.

### *Le fasi itteriche*

Intendiamo qui riferirci a quegli episodi itterici che per le loro caratteristiche assumono talvolta un rilievo dominante. La loro impronta clinica può essere:

- a tipo « ostruttivo »;
- a tipo « epatitico »;
- a tipo indeterminato.

Non abbiamo mai riscontrato esempi di ittero in corso di cirrosi epatica che avessero origine emolitica.

### *Fasi itteriche ad impronta « ostruttiva »*

In 23 dei nostri pazienti (7,5%) abbiamo osservato un ittero ad impronta « ostruttiva ». In questi pazienti l'incremento della bilirubinemica era accompagnato da ipocolia fecale, da prurito molesto, da incremento del tasso della fosfatasi alcalina. In tutti questa fase colestatica ha assunto carattere transitorio e ha risentito del trattamento cortisonico, regredendo dopo 2-4 settimane e lasciando il paziente in buone condizioni.

E' evidente che una fase itterica ad impronta « ostruttiva » nel corso di una cirrosi epatica pone notevoli problemi diagnostici e patogenetici (1, 4, 11, 17, 19). Per quanto riguarda i *problemi diagnostici*, l'impossibilità di eseguire un esame colangiografico per l'insufficiente funzionalità epatica impedisce di escludere un ostacolo lungo le vie biliari extraepatiche. Vale infatti la pena di sottolineare che in corso di cirrosi epatica una calcolosi biliare concomitante può produrre un ittero. In questi casi l'impronta « ostruttiva » assume in genere caratteri più marcati: acolia fecale, assenza di urobilinuria, incremento molto spiccato della fosfatasi alcalina, del colesterolo, dei lipidi nel siero, scarso flusso di bile al sondaggio duodenale. Tutti questi sono purtroppo criteri che non sempre consentono una precisazione diagnostica. Anche l'esame biptico colorato con le comuni metodiche non apporta in genere probanti chiarimenti: al quadro istologico della cirrosi si sovrappongono infatti i segni della stasi biliare che non presentano sostanziali differenze in rapporto alla sede dell'ostruzione.

A questo proposito ci sembra opportuno rilevare che la colorazione istochimica dei capillari biliari con la tecnica per la ATPasi ci

ha permesso di osservare differenti aspetti morfologici dei capillari stessi a seconda dell'origine extra od intra-epatica dell'ittero. Infatti, quando la biopsia sia effettuata in una fase precoce dell'ittero, l'osservazione di una ubiquitaria dilatazione dei capillari è indice di una colostasi diffusa e depone per una ostruzione extra-epatica. Al contrario, quando tale dilatazione abbia una distribuzione distrettuale, sia cioè limitata soltanto ad alcuni lobuli, è più verosimile che l'ittero abbia un'origine « ostruttiva » intra-epatica. Esistono tuttavia dei casi in cui soltanto un intervento chirurgico esplorativo può dirimere il dubbio.

Per quanto riguarda i *problemi patogenetici*, abbiamo studiato in sede autoptica con esame colangiografico 8 casi con precedenti episodi di ittero ad impronta « ostruttiva » comparsi nel decorso di una cirrosi epatica. In tutti i casi le vie biliari extra-epatiche risultarono perfettamente canalizzate; l'ittero « ostruttivo » aveva dunque origine intra-epatica. Un'ipotesi patogenetica deve in questi casi tener conto del carattere flussionario e transitorio mostrato dall'ittero e della sua rapida regressione dopo trattamento cortisonico.

Rilievi anatomici mediante studio radiologico o « calco » hanno dimostrato che nella cirrosi epatica le più sottili diramazioni intra-epatiche dell'albero biliare risultano distorte, compresse e dislocate dall'aberrante proliferazione dei neolobuli.

E' probabile che su queste sottili vie biliari intra-epatiche possano agire temporaneamente dei fattori compressivi transitori, quali, ad esempio, fenomeni flogistici acuti o ricorrenti degli spazi porto-biliari e momenti di ostacolato drenaggio interstiziale del fegato, sostenuti da fasi transitorie di ipertensione linfatica.

Questo potrebbe spiegare gli episodi di ittero-ascite ad insorgenza contemporanea e a carattere reversibile. Entrambi i fenomeni potrebbero essere imputati ad una fase di congestione linfatica del fegato con ostacolo al deflusso biliare e contemporanea trasudazione di linfa nel peritoneo (17). E' doveroso tuttavia ricordare a proposito di queste fasi itteriche « ostruttive » l'interpretazione proposta da Sotgiu e Coll. (24), secondo i quali un edema della mucosa duodenale può determinare una ostruzione del coledoco terminale e produrre l'ittero; questa condizione praticamente non sarebbe più riscontrabile in sede autoptica.

#### *Fasi itteriche ad impronta « epatica »*

Le fasi itteriche ad impronta « epatica » ricorrono in 17 dei nostri casi (5,6%). Questi episodi presentano i caratteri clinici e bioumorali di una epatite acuta. I disturbi soggettivi (nausea e anoressia), la febbre, l'elevazione delle transaminasi contribuiscono ad avvalorare questo primo sospetto.

- Gli elementi di maggiore importanza diagnostica sono in tal caso:
- i caratteri semeiologici della epatomegalia (fegato di consistenza particolarmente aumentata con superficie non liscia);
  - una splenomegalia molto evidente;
  - una grave alterazione del quadro elettroforetico con spiccata diminuzione della quota di albumine. Le prove di eucolloidità non sempre possono dirimere il dubbio diagnostico. Infatti, non è raro riscontrare durante un'epatite virale una transitoria alterazione delle prove di intorbidamento e di flocculazione;
  - la biopsia epatica e la laparoscopia possono dirimere il dubbio rivelando l'alterazione strutturale del parenchima e l'alterazione macroscopica del fegato.

#### *Fasi itteriche a tipo indeterminato*

Nella grande maggioranza dei nostri pazienti (218 casi, pari al 71,4%) la fase itterica non ha assunto caratteristiche cliniche e bioumorali che consentissero di classificarla in uno dei due tipi descritti in precedenza. In questi casi il prurito è assente, manca l'acolia fecale; sono normali o poco alterati i valori delle transaminasi e della fosfatasi alcalina; la bilirubinemia può raggiungere valori elevati ed è ripartita nelle sue due frazioni in parti uguali. Questo tipo di ittero non è di solito del tutto reversibile, ma, per così dire, fa da sfondo alle ultime fasi della malattia.

E' probabile che il carattere « indeterminato » di questi episodi itterici non sia dovuto ad un diverso momento patogenetico, ma che siano invece gli stessi fattori citolitico ed ostruttivo a determinare un'impronta clinica e bioumorale meno definita.

Il significato prognostico di queste fasi itteriche è naturalmente diverso a seconda della loro fisionomia clinica.

Quando l'ittero sia transitorio, anche se di grado elevato, pure accompagnandosi al deterioramento della funzionalità epatica, non ha significato infausto. Quando invece la fase itterica si protragga per un periodo di oltre due mesi, si accompagni ad ascite, mostri di non riserire della terapia, assume un valore prognostico decisamente grave.

#### *Gli episodi dolorosi addominali*

La presenza di un dolore epatico modesto nel quadro sintomatologico della cirrosi è una manifestazione abbastanza frequente (1, 11). Tuttavia, un quadro doloroso addominale che compaia all'esordio o durante il decorso della cirrosi può talvolta suscitare gravi perplessità diagnostiche.

Possiamo schematicamente suddividere queste fasi dolorose in due gruppi (18):

— *dolori di tipo biliare* con caratteristiche ed intensità di una vera colica epatica;

— *dolori addominali diffusi* con l'aspetto clinico di un *falso « addome chirurgico »*.

Nella nostra casistica il primo aspetto descritto è occorso in 28 casi (9,2%), il secondo in 9 casi (2,9%).

La conoscenza di queste forme assume importanza pratica rilevante in quanto può evitare un errato intervento chirurgico e le conseguenze che questo comporta in malati così fragili.

La patogenesi di queste forme dolorose non è univoca. Quando il dolore assume i caratteri di una colica epatica si possono sospettare (18):

— una distensione acuta della glissoniana per congestione linfatica del fegato;

— fenomeni flogistici o trombotici dei piccoli vasi portali intraepatici;

— flogosi biliari sulla base di una microlitiasi non rilevabile radiologicamente.

Quando il dolore assume la violenza e i caratteri della sindrome addominale acuta pseudochirurgica, i momenti patogenetici potrebbero essere:

— una sofferenza pancreatica acuta consensuale alla epatopatia, sostenuta da edema del pancreas e da circoscritti focolai di necrosi;

— una brusca variazione emodinamica della pressione portale, con uno stato di ipertensione linfatica cui fa seguito il tumultuoso formarsi di un versamento ascitico.

### *Le emorragie digestive*

Una emorragia digestiva da rottura di varici gastro-esofagee, che è stato possibile arginare, è comparsa in 37 pazienti (12,1%). Essa ha rappresentato invece la causa di morte in 74 casi (24,3%). Riferendoci soltanto alla casistica necroscopica (86 casi), l'evento emorragico rappresenta la causa di morte nell'86,0% dei casi. Oltre a rilevare il significato prognostico decisamente infausto di questo evento morboso, desideriamo porne in risalto alcuni aspetti clinici, come la possibilità che esso insorga in conseguenza di un trattamento diuretico e che l'emorragia sia preceduta da segni clinici premonitori, utili alla diagnosi precoce e all'intervento terapeutico.

Per quanto riguarda le emorragie che possono complicare il trattamento diuretico, dobbiamo rilevare che in 6 casi di cirrosi con versamento ascitico, sottoposti a terapia depletiva, abbiamo osservato uno

stretto rapporto di tempo tra l'inizio della cura e la comparsa di una emorragia digestiva. E' verosimile che la profusa diuresi sollecitata dai farmaci si accompagni ad un rapido riassorbimento dell'ascite. Ciò avrebbe come conseguenza emodinamica l'instaurarsi di una brusca ple-tora portale che determina la rottura di varici gastro-esofagee preesistenti.

Non di rado l'emorragia digestiva è preceduta da sintomi premonitori: improvvisa nausea, anoressia, singhiozzo, manifestazioni di piccola epatargia. In questi casi un'esplorazione rettale può accertare precocemente la manifestazione emorragica, consentendo un più pronto intervento terapeutico.

L'elevata mortalità delle complicanze emorragiche da rottura di varici ci ha convinto della necessità di proporre tempestivamente l'intervento di shunt porta-cava (13, 23), prima del manifestarsi dell'evento emorragico, in quei casi ove siano molto evidenti i segni dell'ipertensione portale. Sebbene alcuni Autori affermino, sulla base di una larga casistica, che l'anastomosi porta-cava non allunga la vita media dei cirrotoci (1), noi abbiamo diretta esperienza di malati così trattati che dopo sette anni dall'intervento appaiono in discrete condizioni malgrado gli episodi ricorrenti di encefalopatia porto-sistemica.

#### *Le manifestazioni epatargiche*

Le manifestazioni neuropsichiche di epatargia, un tempo considerate assolutamente infauste, possono oggi regredire completamente con la terapia anti-coma. Queste manifestazioni epatargiche compaiono in 84 dei nostri casi (27,5%).

Le turbe del comportamento e del carattere su base epatargica possono costituire l'unica manifestazione clinica iniziale della malattia e contribuiscono a far considerare il paziente cirrotico come un vero psicopatico.

Abbiamo osservato un notevole numero di pazienti in cui gli episodi epatargici si riproducevano in maniera monotona, con la stessa fisionomia clinica e con la stessa impronta psichica, per decine di volte, eppure ad ogni episodio il trattamento terapeutico risultava efficace in modo pronto e talora drammatico. Ciò conferma che le manifestazioni neuropsichiche di epatargia, anche gravi fino al coma, quando si manifestano come sintomo isolato della cirrosi epatica e non sono accompagnate da altri segni gravi di scompenso epato-portale, debbono essere considerate con ottimismo prognostico e trattate tempestivamente con la terapia adeguata.

E' opportuno fare a questo proposito un breve cenno sui fattori scatenanti del coma epatico e, in particolare, alla terapia diuretica e al trattamento sedativo del dolore.

### *Trattamento diuretico*

La letteratura mondiale è d'accordo nell'affermare l'importanza patogenetica di una terapia diuretica protratta nel produrre manifestazioni epatargiche (1, 11). Ciò avverrebbe non solo per una asserita iperammoniemia secondaria, ma anche per una più complessa alterazione elettrolitica che si ripercuote a livello del metabolismo cellulare cerebrale.

### *Trattamento sedativo*

E' probabile che il pericolo di una terapia sedativa con oppiacei, barbiturici, promazinici sia stato sopravvalutato quale unico fattore scatenante di un coma epatico. Non di rado infatti la terapia sedativa viene prescritta proprio per la comparsa di alcune manifestazioni di agitazione psicomotoria, di dolore pseudo-biliare, di ascite a formazione dolorosa, che rappresentano di per se stesse l'esordio o l'aggravamento della malattia cirrotica. In diversi casi di cirrosi con dolori violenti dovuti a cause diverse dalla epatopatia abbiamo somministrato dosi anche elevate di oppiacei e di altri analgesici o di barbiturici senza avere mai assistito all'insorgenza di manifestazioni epatargiche.

## ASSOCIAZIONI MORBOSE

Abbiamo preso in esame, quali fattori morbosi associati alla cirrosi epatica, uno stato diabetico vero, l'ulcera gastro-duodenale, le cardiopatie valvolari e sclerotiche, le broncopatie croniche (tav. 4).

Il *diabete mellito* « vero », e quindi non un semplice stato iperglicemico, è stato rilevato in 51 dei nostri pazienti (16,7%).

L'*ulcera gastro-duodenale* è stata diagnosticata clinicamente in 32 casi (10,5%). E' interessante tuttavia ricordare che nella casistica autopsica (86 casi) è stata riscontrata l'ulcera duodenale in 18 casi (20,9%).

Una *cardiopia valvolare o degenerativa* si è associata alla cirrosi in 49 casi (16,1%).

Infine, una *broncopatia cronica* si è osservata in 84 casi (27,5%).

## CRITERI DI VALUTAZIONE PROGNOSTICA

In un recente lavoro Creutzfeld (27) giunge a conclusioni prognostiche estremamente pessimistiche. Su 506 casi di cirrosi epatica in 308 ha potuto valutare con esattezza l'intervallo tra la diagnosi ed il decesso: il 48% dei pazienti è deceduto entro un anno; il 36% è sopravvis-



Tav. 4 — RICOVERATI PER CIRROSI EPATICA SECONDO LE ASSOCIAZIONI MORBOSE, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

ASSOCIAZIONI MORBOSE	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	TOTALE	
												N	%
MASCHI													
Diabete mellito . . . . .	2	—	2	3	6	5	6	4	—	2	—	30	16,7
Ulcera gastro-duodenale . . . . .	—	—	2	4	7	2	4	1	—	—	—	20	11,1
Cardiopatie . . . . .	—	—	1	1	3	2	5	8	3	4	—	27	15,0
Broncopatia cronica . . . . .	2	3	3	5	7	11	13	7	2	2	—	55	30,6
FEMMINE													
Diabete mellito . . . . .	—	—	2	1	2	4	4	3	4	—	1	21	16,8
Ulcera gastro-duodenale . . . . .	—	—	1	2	3	4	—	1	1	—	—	12	9,6
Cardiopatie . . . . .	—	—	—	4	2	2	1	12	1	—	—	22	17,6
Broncopatia cronica . . . . .	—	1	—	2	4	6	8	3	3	2	—	29	23,2
TOTALE													
Diabete mellito . . . . .	2	—	4	4	8	9	10	7	4	2	1	51	16,7
Ulcera gastro-duodenale . . . . .	—	—	3	6	10	6	4	2	1	—	—	32	10,5
Cardiopatie . . . . .	—	—	1	5	5	4	6	20	4	4	—	49	16,1
Broncopatia cronica . . . . .	2	4	3	7	11	17	21	10	5	2	2	84	27,5

suto più di un anno; solo il 16% oltre i tre anni. Questo Autore conferma inoltre che la cirrosi post-necrotica ha una prognosi molto più grave e un decorso molto più rapido ed infausto della cirrosi comune. Il quadro appare anche più pessimistico in quanto non risultano sostanziali differenze di mortalità tra i casi curati e quelli non curati. E' evidente che queste considerazioni si riferiscono alla durata della malattia dall'esordio dei suoi sintomi più clamorosi (ascite, ittero, manifestazioni epatargiche, ecc.) e non tengono conto della lunga fase oligosintomatica che caratterizza la cirrosi epatica nel primo periodo del decorso (1, 10).

In questa sede desideriamo riferire la nostra esperienza non tanto sugli aspetti prognostici della malattia cirrotica conclamata, quanto discutere i criteri clinici e funzionali che devono guidare il medico nel valutare il destino di ogni singolo paziente cirrotico.

Un *versamento ascitico*, quando compaia come sintomo isolato, quando mostri di risentire del trattamento diuretico, può consentire una sopravvivenza anche lunga. L'ascite deve quindi essere valutata, per quanto riguarda la prognosi, nel contesto del quadro clinico, tenendo conto del protidogramma sierico e delle altre manifestazioni della malattia.

Una *fase itterica* della cirrosi epatica assume significato prognostico severo quando sia prolungata nel tempo, si accompagni ad altri segni di insufficienza epatica e si mostri resistente al trattamento cortisonico. In tali casi essa apre l'ultimo atto della malattia. Non di rado tuttavia l'episodio itterico, pur con elevati valori della bilirubinemia, è transitorio e migliora con un trattamento cortisonico, di pari passo con le condizioni generali. La possibilità che durante la cirrosi epatica intervengano degli episodi itterici non necessariamente infausti non ci sembra abbastanza sottolineata dalla letteratura: essa corrisponde ad una realtà clinica osservata di frequente nella nostra casistica.

Le *manifestazioni epatargiche* sono forse l'unico aspetto clinico il cui valore prognostico sia stato nettamente modificato dalla terapia. In passato i pazienti in precoma o in coma epatico da cirrosi erano considerati perduti. Attualmente, quando l'epatargia non faccia seguito ad un episodio emorragico, si ottengono con il trattamento medico dei risultati clamorosi.

Un discorso a parte va fatto sul valore prognostico delle *prove di eucolloidità sierica*, espressione della disprotidemia secondaria alla cirrosi epatica. Se, infatti, una grave ipo-albuminemia con ipergammaglobulinemia è espressione indubbia dell'incapacità funzionale del fegato, scarsamente influenzata dai tentativi terapeutici con siero-albumina umana e con plasma umano fresco, bisogna tener presente che anche una relativa normalità delle prove epatofunzionali non autorizza un'assoluta sicurezza prognostica. Infatti, una cirrosi epatica istologicamente documentata, con grave ipertensione portale, può decorrere con una relativa normalità delle prove di eucolloidità sierica; ciò si è verificato nel 7,8% dei nostri casi.

#### CONCLUSIONI

Le conclusioni che si possono trarre dai nostri rilievi clinico-statistici sono:

— non abbiamo alcun mezzo terapeutico che sia in grado di arrestare il processo cirrotico e di determinarne la regressione;

— i cortisonici, gli steroidi anabolizzanti, il testosterone possono provocare dei miglioramenti transitori ma, se impiegati a lungo, possono risultare addirittura dannosi;

— è necessario ogni sforzo diretto alla prevenzione delle più comuni cause di cirrosi, e cioè l'alcoolismo e l'epatite virale. In particolare, l'incremento della diffusione della virus-epatite, la frequente osservazione di giovani vite spezzate dalla rapida evolutività della malattia sono rilievi impressionanti.

Siamo anche noi convinti di dover attribuire alle epatiti virali anit-teriche una gran parte dei casi di cirrosi epatica con eziologia indeter-minata, anche se non abbiamo dati statistici precisi. Riteniamo, per-tanto, necessaria una pianificazione delle ricerche per diagnosticare i casi di epatite anit-terica attraverso indagini cliniche e sieroenzimatiche nelle famiglie o nelle comunità in cui si verificano casi di virus-epatite itterigena.

Infine, la diffusione dell'epatite virale post-trasfusionale, che assu-me più spesso un andamento prolungato e maggior tendenza all'evolu-tività, pone il problema di trovare il modo per rendere meno pericolose le trasfusioni, limitandone le indicazioni e selezionando i donatori.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno effettuato uno studio statistico su 305 casi di cirrosi epatica ricoverati nel Centro studi malattie del fegato dell'Ospedale S. Giacomo di Roma nel quadriennio 1964-1967.

Hanno valutato gli elementi etiologici di maggior rilievo, in particolare l'alcoolismo e l'epatite virale, ed hanno sottolineato la frequente assenza di ogni elemento significativo nell'anamnesi di numerosi pazienti cirrotici. Hanno poi preso in esame gli aspetti clinici della malattia, considerando in particolare alcuni sin-tomi di particolare interesse diagnostico e patogenetico, quali gli stati itterici e gli episodi dolorosi addominali che compaiono all'esordio o nel decorso di una cirrosi epatica. Hanno messo in evidenza anche le associazioni morbide che con maggior frequenza si accompagnano alla malattia cirrotica, quali il diabete mel-lito, l'ulcera gastroduodenale, ecc.

Hanno infine concluso con alcune considerazioni prognostiche basate sullo studio comparativo della letteratura medica e delle osservazioni personali.

#### RÉSUMÉ

Les Auteurs ont effectué une étude statistique sur 305 cas de cirrhose hépa-tique hospitalisés chez le Centre d'étude des maladies du foie de l'Hôpital « S. Gia-como » à Rome, pendant la période 1964-67.

Ils ont examiné les éléments étiologiques les plus importants, en particulier alcoolisme et hépatite à virus, et ils ont souligné l'absence fréquente d'éléments dans l'anamnèse de nombreux patients cirrhotiques. Ils ont analysé par la suite les aspects cliniques de la maladie, avec une attention particulière pour quelques symptômes ayant un remarquable intérêt diagnostique et pathogénétique, comme les états ictériques et les douleurs abdominales qui surgissent au commencement ou pendant le cours de la cirrhose hépatique. Ils soulignent également les asso-ciations morbides qui plus fréquemment accompagnent la maladie cirrhotique, comme le diabète mellite, l'ulcère duodénal, etc.

Les Auteurs concluent par quelques considérations prognostiques basées sur l'étude comparative de la littérature médicale et des observations personnelles.

#### SUMMARY

The Authors carried out a statistical study on 305 cases of cirrhosis of liver hospitalized at the Study Center of Liver Diseases of the Hospital « S. Giacomo » in Rome during the period 1964-67.

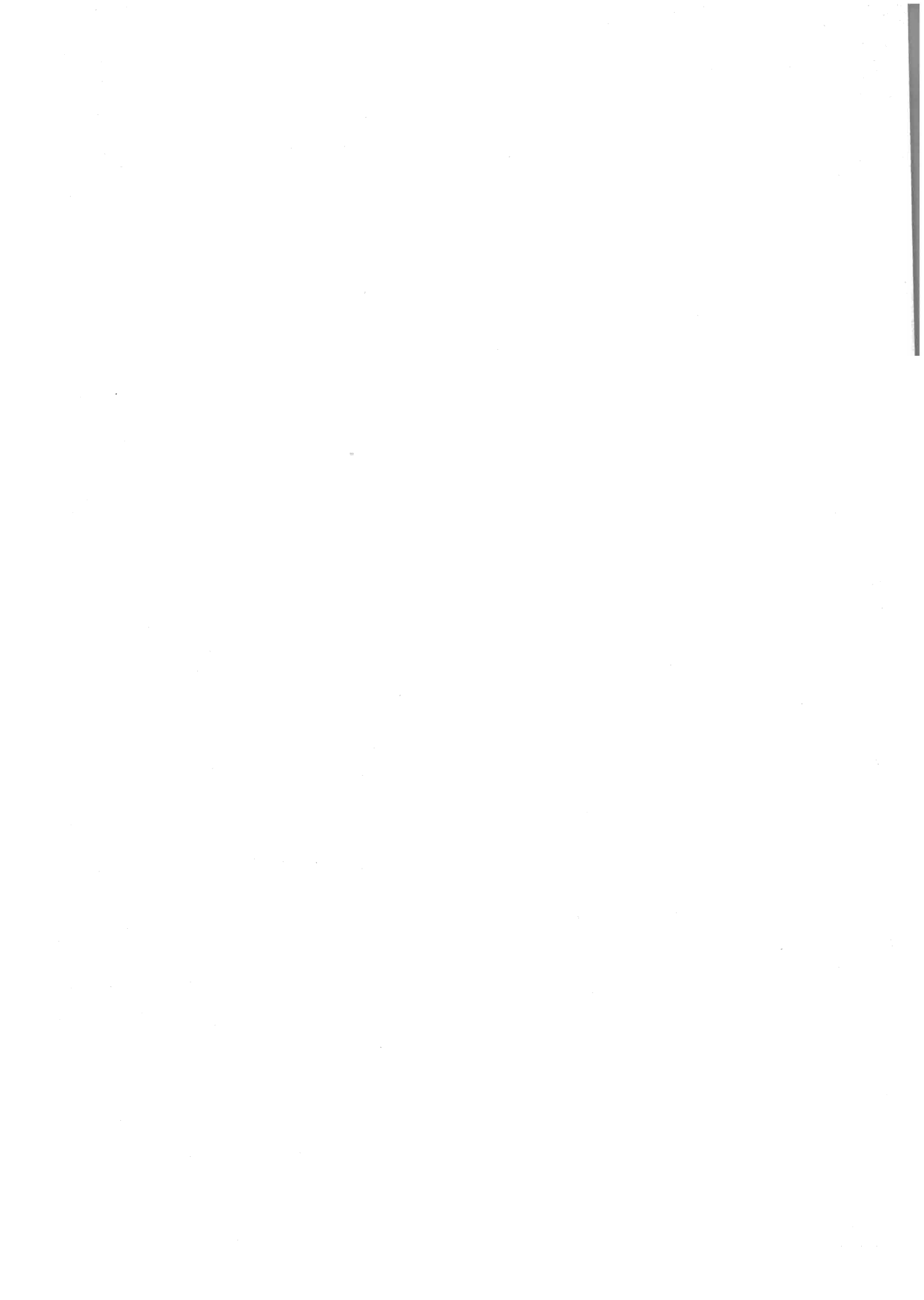
They considered the etiological elements of greater importance particularly alcoholism and viral hepatitis, and pointed out the frequent absence of meaning-

ful elements in the anamnesis of number of cirrhotic patients. Afterwards they examined the clinical aspects of the disease, with particular consideration to some symptoms having a greater interest from the pathogenetic and diagnostic point of view, as for instance icteric states and painful abdominal episodes occurring at the beginning of or during a cirrhosis of liver. They pointed out also the morbid associations which more frequently accompany the cirrhotic disease, as diabetes mellitus, gastro-duodenal ulcer etc.

The Authors concluded with some prognostic consideration based on the comparative study of medical literature and personal observations.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) COPPO M. e BONATI B.: *Alcuni problemi attuali della cirrosi epatica*. 66° Congr. Soc. It. Med. Intern., Catania, 17-20 ottobre 1965.
- (2) BORRONE C., MARCHI A.G. e STORACE E.: *Anticorpi antifegato nel siero di bambini affetti da epatopatie e da malattie disprotidenizzanti varie*. « Il Fegato », XI, 2, 133, giugno '65.
- (3) COOPER W.C., GERSHON R.K. e Coll.: *Anicterie viral hepatitis*. New-Eng. Jour. Med., 274, 11, 585, 17 marzo 1966.
- (4) ZIEVE L.: *Jaudice in cirrhosis*. JAMA. 191, 475-479, 1965.
- (5) KLATSKIN G.: Amer. Jour. Med., 25, 333, 1958.
- (6) STANGANELLI P.: *L'epatite virale come fattore cirrogeno*. Epatologia, 12, 3, 457, maggio-giugno 1966.
- (7) TURCHETTI A.: *Epatopatie croniche consecutive a virus epatite acuta come possibile fonte di contagio nell'ambito familiare*. Epatologia, 12, 2, 108, marzo-aprile 1966.
- (8) ROMEO F.: *Aspetti clinici dell'epatite virale con particolare riguardo ai quadri evolutivi cirrogeni*. Epatologia, 12, 2, 119, marzo-aprile 1966.
- (9) CONDORELLI L.: Relaz. Congr. Soc. It. Med. Int., Roma, ottobre 1955.
- (10) COPPO M.: *La prognosi della cirrosi epatica*. Min. Med., 461, 989, 1955.
- (11) SHERLOCK S.: *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1963.
- (12) POPPER H.: *Primary biliary cirrhosis*. Epatologia, 12, 6, 879, nov.-dic. 1966.
- (13) VALDONI P.: *Esperienza in tema di anastomosi porta-cava*. Epatologia, 12, 6, 891, nov.-dic. 1966.
- (14) PARONETTO F. e Coll.: *Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases*. JAMA, 187, 503, 1964.
- (15) BONOMO L.: *Fattori eziopatogenetici, aspetti disprotidemici ed autoimmunitari nella cirrosi epatica in Puglia*. Rec. Progr. Med., XXXIV, 5, 335, maggio 1964.
- (16) CHUNG W.K., MOON S.K. e POPPER H.: *Anicterie hepatitis in Korea: comparative studies of asymptomatic and symptomatic series*. Gastroenterol., 48, 1, 11, 1965.
- (17) SPOSITO M. e Coll.: *La diagnostica strumentale della epatomegalia*. Atti IX Sett. Med. Ospedali, 27 marzo - 2 aprile 1966.
- (18) SPOSITO M. e ALBERTINI PETRONI V.: *L'esordio doloroso della cirrosi epatica*. Pol. Sez. Prat., LXXXIII, 3, 77-81, 1966.
- (19) SOTOMAYOR L.L. e MOON V.A.: *Unusual clinical features of cirrhosis and primary liver cells carcinoma*. C.C. Thomas Publ., Springfield (Illinois).
- (20) GIOANNINI P., SCALISE G., MARCOLONGO R. e BOFFIANO C.A.: *Osservazioni sul comportamento delle immunoglobuline del siero in casi di epatite cronica attiva*. Il Fegato, XIII, 151, 1967.
- (21) GENTILINI P. e TEODORI U.: *Il quadro clinico ed ultrastrutturale della epatite cronica post-virale comparativamente alle forme itteriche ed anitteriche*. Il Fegato, XIII, 2, 197, 1967.
- (22) POPPER H.: *Primary biliary cirrhosis*. Epatologia, 12, 6, 879, 1966.
- (23) GARCEAU A.J.: *A controlled trial of prophylactic portacava shunt*. New Eng. Jour. of Med., 270, 496, 1964.
- (24) SOTGIU G. e Coll.: *Le ostruzioni dell'epatocolodoco*. Rel 52° Congr. Soc. It. Med. Int., Ed. L. Pozzi, Roma.
- (25) MARCOLONGO F., VERME G. e GIOANNINI P.: *Stéatose hépatique: étude anatomo-clinique*. Atti III Conv. Med. Int. Ungh., Gastroenterologia, 333, 1965.
- (26) COPPO M. e AGNOLUCCI M.T.: *L'epatopatia da ostruzione coledocale*. Gazz. San., XXXIII, 4-5, 187, 1962.
- (27) CREUTZFELD W.: *The prognosis of liver cirrhosis*. Convegni Farmitalia « La cirrosi epatica », nov. 1966.



Ten. Gen. Med. Prof. FRANCESCO IADEVAIA  
Magg. Med. Dott. RODOLFO STORNELLI - Cap. Med. Dott. ENZO LATESSA  
*della Direzione Generale di Sanità Militare - Centro Studi e Ricerche*

## RICERCHE STATISTICHE SULLE MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI NELL'ESERCITO

### PREMESSA

La Sanità Militare, con la partecipazione al 4° Simposio di Statistica Medica, intende rafforzare quei vincoli di collaborazione che, iniziati con la relazione sui tumori al 2° Simposio, trovarono piena validità e conferma con la relazione sulle malattie cardiovascolari svolta nel precedente convegno. Già in quella sede fu dato particolare risalto ai dati che la statistica sanitaria militare può fornire. La sua iniziale funzione di indagine quantitativa e qualitativa, orientata a seguire i progressi dell'epidemiologia, dell'igiene e dell'evoluzione delle malattie in relazione alle loro cause, si è ampiamente sviluppata negli ultimi anni attraverso un progressivo inserimento in molte iniziative nazionali, offrendo, in un continuo scambio di informazioni con l'ambiente civile, tutti quegli elementi necessari per il raggiungimento di un sempre più alto livello sanitario e sociale.

Con la presente relazione la Sanità Militare sposta il suo campo d'interesse e d'indagine verso le malattie del fegato e delle vie biliari con la speranza di riuscire ad indagare, utilizzando i dati statistici in suo possesso, gli aspetti generali e particolari più salienti di questi fenomeni morbosi che costituiscono un grosso problema di medicina interna e verso il quale si va sempre più rivolgendo l'attenzione del mondo medico. Questa particolare branca della patologia assume aspetti di grande interesse per l'ambiente militare, specie per ciò che riguarda alcuni capitoli, quale, ad esempio, quello dell'epatite virale. La storia di questa malattia dedica molte delle sue pagine alle collettività militari. L'evidenza epidemiologica che esse sintetizzano con le storiche terminologie di ittero castrense o ittero di guerra e simili è una conferma che l'ambiente militare rappresenta un terreno particolarmente favorevole per la diffusione di questa malattia. Gli stazionamenti ed i movimenti delle truppe comportano spesso, come la 2ª Guerra Mondiale ha dimostrato in vari Paesi, variazioni sostanziali del genio epidemico della malattia. Se aggiungiamo a questo grosso problema epidemiologico i rapporti intercorrenti tra epatiti infettive acute e croniche e la loro evoluzione verso la cirrosi, l'importanza di un'alimentazione adeguata e

bilanciata e di un sistema di vita sano e disciplinato per la buona conservazione delle funzioni del fegato, ci possiamo rendere conto dell'utilità che può avere, nel quadro dell'economia generale della Nazione, lo studio e l'analisi differenziale dei dati statistici generali concernenti le malattie epatobiliari nell'Esercito. La statistica sanitaria militare fornisce, infatti, dati di notevole interesse poiché permette di effettuare, come già è stato segnalato in questa sede negli anni precedenti, l'analisi della frequenza delle manifestazioni morbose sotto un duplice aspetto statico e dinamico.

Già da un punto di vista statico l'analisi dei dati che ogni anno vengono forniti dalle visite di leva su centinaia di migliaia di giovani costituisce una specie di censimento sullo stato di salute della popolazione. La validità di queste indagini dal punto di vista statistico è confermata dall'uniformità di rilevazione, che è caratteristica tipica dell'ambiente militare, uniformità che è sostenuta tra l'altro da precise norme, disposizioni e controlli.

Il punto di vista dinamico, che, nel caso particolare, sarà oggetto delle osservazioni dell'attuale nostra relazione, presenta una delle caratteristiche più originali della statistica sanitaria militare, poiché consente l'osservazione di fenomeni in un gruppo omogeneo e selezionato, nel quale si riproducono, quasi come « in vivo », le condizioni create in laboratorio dagli sperimentatori, i quali determinano le loro leggi facendo variare alcuni fattori in un substrato tenuto artificialmente costante. Si possono così osservare e confrontare, con quelle analoghe di altri gruppi, le reazioni che si verificano in un gruppo omogeneo che venga inserito in un ambiente diverso da quello abituale e dove è sottoposto a condizioni di vita uniformi. E' questa pertanto una possibile dimostrazione, realizzata in chiave statistica, del concetto che già White espresse a proposito dei giganteschi esperimenti sulle relazioni tra l'uomo e l'ambiente, che la natura determina intorno a noi e che spesso ci possono offrire elementi certi per una comprensione ben più rapida e completa dei fenomeni naturali di quanto ci possano offrire gli esperimenti provocati dall'uomo stesso. L'aspetto dinamico della statistica sanitaria militare ci conduce infine ad una valutazione, fatta con metodo statistico, dell'epidemiologia delle cause patogene sotto il profilo igienico sociale e quindi dell'influenza delle condizioni ambientali, cioè di quei fattori biologici, sociali, professionali che condizionano l'essenza stessa delle collettività umane (1).

Desideriamo infine far presente che la nostra relazione non fornisce dati relativi all'impiego della tecnica statistica nell'utilizzazione

---

(1) Cfr. G. L'ELTORE: *La ricerca epidemiologica nella medicina moderna*. Boll. Stat. Sanit., n. 2, maggio 1964.

di dati clinici e terapeutici sulle malattie epatobiliari, ma offre le premesse generali perché in epoca successiva si possano effettuare nel nostro ambiente studi di questo tipo che, attraverso l'analisi dei fenomeni biologici che accompagnano malati e malattie, possano condurre alla conoscenza ed all'interpretazione di quegli elementi clinici ed etiopatogenetici che costituiscono la base fondamentale per la soluzione di importanti problemi di ordine preventivo e terapeutico.

#### FONTI E METODI DELLA RICERCA

I dati statistici riportati nel presente lavoro sono stati rilevati tramite le schede nosologiche individuali raccolte presso il Nucleo Statistico della Direzione Generale della Sanità Militare. A queste schede nosologiche, che gli Stabilimenti Sanitari Militari regolarmente compilano per ogni militare ricoverato o morto, sono state aggiunte quelle che i Distretti Militari compilano per i morti presso Ospedali civile o al proprio domicilio.

L'analisi dell'evoluzione temporale generale, nonché quella differenziale relativa alla morbosità per malattie epatobiliari, è stata effettuata per il triennio 1964-1966, poiché, per difficoltà tecniche connesse all'attuale fase di riordinamento del Nucleo Statistico della Direzione Generale della Sanità Militare, non si sarebbero potuti ottenere, per la morbosità, dati omogenei ed uniformi per gli anni precedenti a quelli esaminati. Abbiamo preferito, pertanto, effettuare l'analisi su un numero di casi minore, ma sicuramente validi statisticamente, anziché sacrificare il criterio dell'attendibilità alla esposizione di una più ampia mole di materiale. Un altro motivo che ci ha indotto a questa limitazione è che, specie per l'esame della morbosità, possono verificarsi, nel tempo, errori dovuti all'affinamento delle indagini e dei mezzi diagnostici, i quali, specie in questi ultimi anni, hanno compiuto notevoli progressi modificando spesso la classificazione etiologica e nosologica di diversi quadri morbosi. Ciò non avviene, evidentemente, per la mortalità che viene rilevata con criteri di maggiore uniformità e attendibilità, esistendo per essa una regolare certificazione di morte.

Per l'esame temporale e l'analisi differenziale della mortalità abbiamo potuto quindi studiare un arco di tempo più esteso, un decennio che va dal 1957 al 1966. Ogni qualvolta ci è stato possibile abbiamo cercato di tenere distinti i gruppi dei militari di leva da quelli dei militari in SPE, consapevoli delle differenze esistenti tra i due gruppi, specie in rapporto all'età e all'ambiente di vita. I militari di leva, infatti, sono rappresentati esclusivamente da giovani la cui età oscilla tra i 20 e i 26 anni, salvo rare eccezioni, mentre l'età dei militari in SPE può andare dai 20 ai 65 anni. Inoltre, i primi vengono inseriti in un determinato



ambiente, come è quello militare, solo per il breve periodo di 15 mesi, mentre i militari di carriera vivono e si adattano allo stesso ambiente per un periodo ovviamente più lungo. E' da considerare, inoltre, l'influenza del fattore selettivo che, uguale all'inizio per tutte e due le categorie di militari, fa risentire maggiormente il suo peso sul contingente di leva, mentre nei militari di carriera la stessa influenza tende a diminuire nel tempo.

#### EVOLUZIONE TEMPORALE DELLA MORBOSITÀ E DELLA MORTALITÀ PER MALATTIE EPATOBILIARI

Come già detto in precedenza, il materiale inerente alla morbosità riguarda il solo triennio 1964-1966. Non si può, quindi, parlare di vera analisi temporale, dato il ridottissimo numero di anni, anche se tendenzialmente si può osservare un andamento crescente per la morbosità generale per malattie del fegato e delle vie biliari. I quozienti relativi al totale della morbosità che nel 1964 raggiungevano un valore di  $403,9\text{‰}$  di forza media, salgono al  $521,9\text{‰}$  nel 1966 con un incremento, nei tre anni, del 29% circa. L'incidenza delle malattie epatobiliari nell'Esercito non raggiunge, comunque, livelli molto rilevanti, specie se confrontata ai dati relativi alle malattie cardiovascolari ( $1.795\text{‰}$  nel periodo 1958-1963).

L'andamento della morbosità complessiva è la risultante degli andamenti relativi alla morbosità del personale in servizio di leva e alla morbosità del personale in SPE.

L'analisi del fenomeno rappresentata secondo la posizione militare, mostra nei due gruppi un andamento crescente che tuttavia appare più marcato tra i militari di leva, i quali presentano un incremento triennale di malattia pari al 36% rispetto al 12% dei militari in SPE. Si potrebbe pensare che una così consistente differenza di incremento possa trovare una spiegazione nel più rapido diffondersi delle forme morbose di natura infettiva che, come avremo modo di vedere, colpiscono in maggior misura il contingente di leva (tav. 1 e graf. 1).

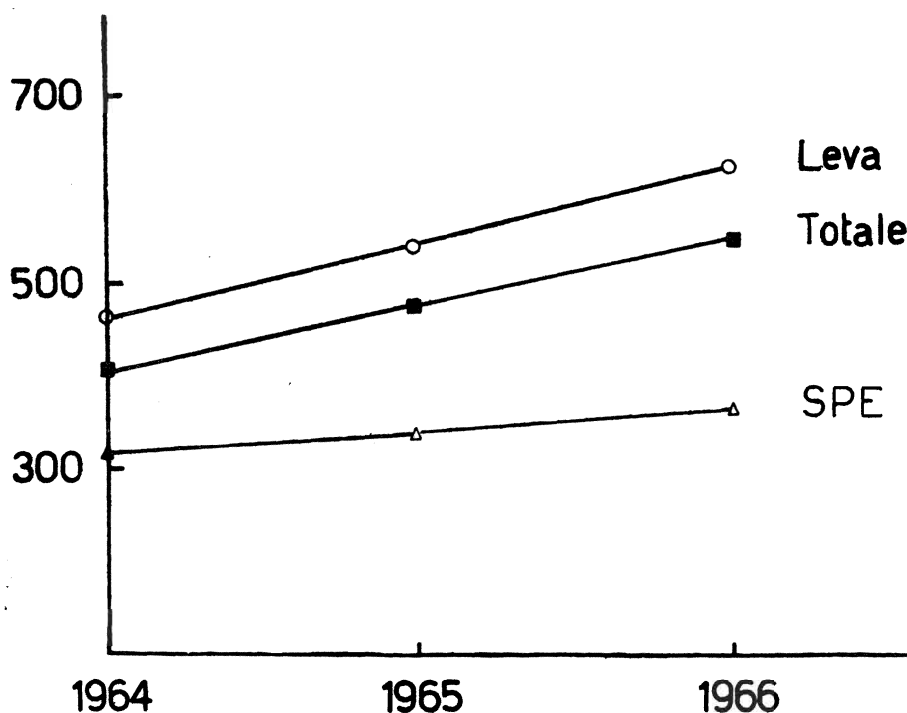
Un interessante confronto potrebbe essere effettuato con i dati relativi alla morbosità per le stesse malattie nel complesso della popolazione italiana o in altri collettivi selezionati, ma, purtroppo, non ci è dato di avere, per la morbosità, che i dati relativi agli Enti previdenziali ed assicurativi, i quali, pur nella loro indiscussa utilità, non possono essere comparati correttamente ai dati raccolti in ambiente militare a causa dei diversi criteri assistenziali seguiti presso gli Enti suddetti, spesso anche nei confronti delle categorie professionali, e, soprattutto, perché nelle statistiche degli Enti previdenziali ci si riferisce al numero dei casi assistiti e non agli individui ammalati e ricoverati come avviene invece nel nostro ambiente.

TAV. 1 — MALATI E MORBOSITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO SECONDO LA POSIZIONE MILITARE

ANNI	M A L A T I			M O R B O S I T À (per 100.000 appartenenti all'Esercito)		
	SPE	Leva	Totale	SPE	Leva	Totale
1964 .....	357	1.035	1.392	304,4	455,2	403,9
1965 .....	372	1.203	1.575	313,5	548,5	466,0
1966 .....	420	1.386	1.806	341,5	621,3	521,9

Esaminando, in particolare, la frequenza dei ricoveri per malattie epatobiliari nell'anno 1966 (tav. 2), risulta evidente che anche il numero medio di ricoveri per ogni malato è lievemente superiore nei militari di leva che nei militari in SPE, incidendo nei primi con una frequenza di 1,4 ricoveri circa per ogni malato rispetto a 1,3 circa di ogni malato in SPE.

Una duplice componente potrebbe dare la spiegazione al differente aspetto di tale fenomeno: nel caso di militari di leva il maggior numero di ricoveri può essere giustificato dalla tendenza psichica dei giovani verso il godimento di possibili benefici medico-legali conseguenti ai rico-



Graf. 1 - Morbosità per malattie del fegato e delle vie biliari secondo la posizione militare (per 100.000 appartenenti all'Esercito).

TAV. 2 — MALATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO NELL'ANNO 1966, SECONDO LA POSIZIONE MILITARE E IL NUMERO DEI RICOVERI

M A L A T T I E	MILITARI SECONDO IL NUMERO DEI RICOVERI							Totale	TOTALE RICOVERI
	1	2	3	4	5	6	7		
<b>MILITARI IN SPE</b>									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	34	11	2	—	—	—	—	47	62
Echinococcosi (125) . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tumori maligni (155) . . . . .	4	—	—	—	—	—	—	4	4
Malattie degenerative e insuff. epatica (580; 581; 583; 785.1) .	146	7	4	—	—	1	—	158	178
Malattie della cistifellea e delle vie biliari (584-586) . . . . .	156	38	7	8	—	2	—	211	297
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>340</b>	<b>56</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>—</b>	<b>3</b>	<b>—</b>	<b>420</b>	<b>541</b>
<b>MILITARI DI LEVA</b>									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	275	74	35	16	5	5	—	410	647
Echinococcosi (125) . . . . .	1	—	—	—	—	—	—	1	1
Tumori maligni (155) . . . . .	1	—	—	—	—	—	—	1	1
Malattie degenerative e insuff. epatica (580; 581; 583; 785.1) .	590	98	52	17	7	—	1	765	1.052
Malattie della cistifellea e delle vie biliari (584-586) . . . . .	163	27	13	3	2	1	—	209	284
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>1.030</b>	<b>199</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1.386</b>	<b>1.985</b>

veri ospedalieri; nel caso dei militari di carriera, invece, questo elemento incide in minor misura, anzi si può riscontrare una tendenza opposta, in quanto il militare in SPE riconosce nel proprio ambiente, ed in particolare nel rendimento sul lavoro e la dimostrazione di una sentita coscienza disciplinare, i fattori necessari per il raggiungimento di più elevati livelli di prestigio sociale ed economico. La seconda componente che potrebbe concorrere ad evidenziare il fatto è il verificarsi di un certo numero di evasioni statistiche derivanti dalla possibilità che i militari in SPE hanno di scegliere tra il ricovero in ospedali militari e Case di Cura private, presso le quali può essere omessa la compilazione della scheda nosologica individuale.

L'esame temporale della mortalità è stato effettuato sul decennio che va dal 1957 al 1966.

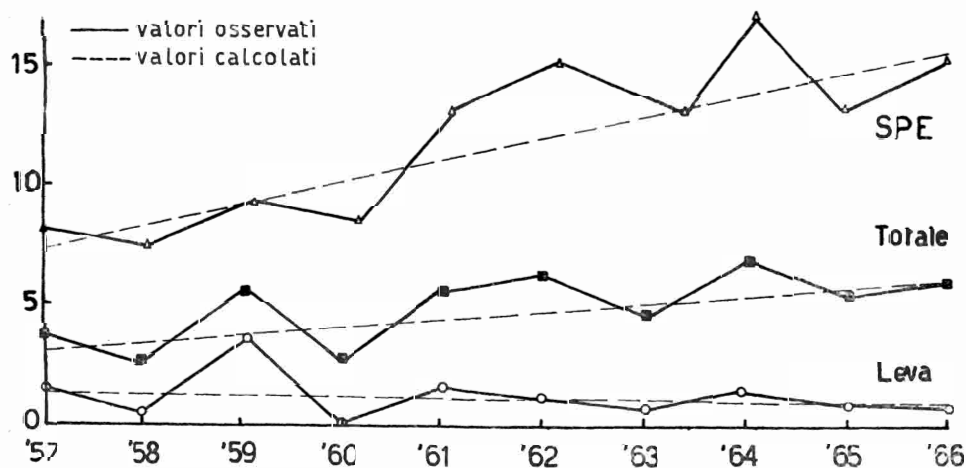
Anche per la mortalità complessiva si riscontra una tendenza crescente pur se di modesta entità (tav. 3 e graf. 2). Il quoziente di mortalità per 100.000 appartenenti all'Esercito passa infatti da 3,59 nel 1957

TAV. 3 — MORTI E MORTALITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO SECONDO LA POSIZIONE MILITARE DAL 1957 AL 1966

ANNI	MORTI			MORTALITÀ (per 100.000 appartenenti all'Esercito)					
	SPE	Leva	Totale	SPE		Leva		Totale	
				osservata	calcolata	osservata	calcolata	osservata	calcolata
1957 . . .	9	3	12	7,96	7,36	1,35	1,34	3,59	3,26
1958 . . . .	8	1	9	7,14	8,27	0,46	1,29	2,71	3,55
1959 . . . .	10	7	17	8,85	9,18	3,12	1,25	5,04	3,84
1960 . . . .	9	—	9	8,02	10,10	—	1,20	2,64	4,13
1961 . . . .	14	3	17	12,50	11,01	1,34	1,15	5,06	4,42
1962 . . . .	16	3	19	14,25	11,92	1,17	1,11	5,16	4,71
1963 . . . .	14	2	16	12,50	12,83	0,77	1,06	4,29	5,00
1964 . . . .	19	3	22	16,20	13,74	1,32	1,01	6,38	5,29
1965 . . . .	15	2	17	12,64	14,66	0,91	0,96	5,03	5,57
1966 . . . .	18	2	20	14,63	15,57	0,90	0,92	5,78	5,86

a 5,78 nel 1966 (1). L'interpolazione dei dati con una retta, la cui equazione risultante è

$$y = 2,9785 + 0,2890 x$$



Graf. 2 - Mortalità per malattie del fegato e delle vie biliari secondo la posizione militare (per 100.000 appartenenti all'Esercito).

(1) Come termine, molto relativo, di confronto citiamo il dato riguardante la mortalità totale per malattie del fegato e delle vie biliari nella popolazione italiana (anni 1964-1965) che raggiunge il 28,8<sub>0/0000</sub>. (G. L'ELTORE: *Patologia letale in Italia*. Federazione Medica, n. 10, 31.10.1966).

ci dà un ritmo di incremento annuo di mortalità di 0,29 morti per centomila.

Esaminando lo stesso fenomeno in rapporto alla posizione militare vediamo che la retta interpolatrice ci dà un valore di

$$y = 6,4535 + 0,9119 x$$

per i militari in SPE e di

$$y = 1,3925 - 0,0470 x$$

per i militari di leva.

L'andamento di fondo consente quindi di stabilire che, mentre per la leva la mortalità è sostanzialmente stazionaria (con un decremento di 0,05 morti per anno per centomila), nei militari in SPE, anche se in limiti modesti, si nota un andamento crescente (0,91 morti per anno per centomila di forza media). Il ritmo d'incremento è, pertanto, ben lontano dal raggiungere i valori riscontrati per le malattie cardiovascolari, per le quali la mortalità denunciava ogni anno, mediamente, un aumento di più di 7 unità per ogni 100.000 militari in SPE.

Anche l'esame della mortalità raggruppata per quinquenni consente di pervenire alle stesse conclusioni mostrando una lievissima diminuzione della mortalità nella leva, che dall'1,25<sup>o</sup>/<sub>0000</sub> nel quinquennio 1957-61 passa all'1,01<sup>o</sup>/<sub>0000</sub> nel quinquennio successivo, mentre, al contrario, un aumento si verifica nel personale militare in SPE, che dall'8,89<sup>o</sup>/<sub>0000</sub> di mortalità nel quinquennio 1957-61 raggiunge il 14,06<sup>o</sup>/<sub>0000</sub> nel quinquennio 1962-66.

TAV. 4 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1957 AL 1966

CAUSE DI MORTE	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
Epatiti infettive e purulente (092; 582) . . . . .	1	1	4	1	3	6	2	4	4	—
Echinococcosi (125) . . . . .	—	—	—	—	1	—	1	1	—	—
Tumori maligni (155) . . . . .	2	3	—	—	1	4	2	1	2	5
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	9	5	12	7	11	9	10	13	10	14
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	—	—	1	1	1	—	1	3	1	1
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	<b>20</b>

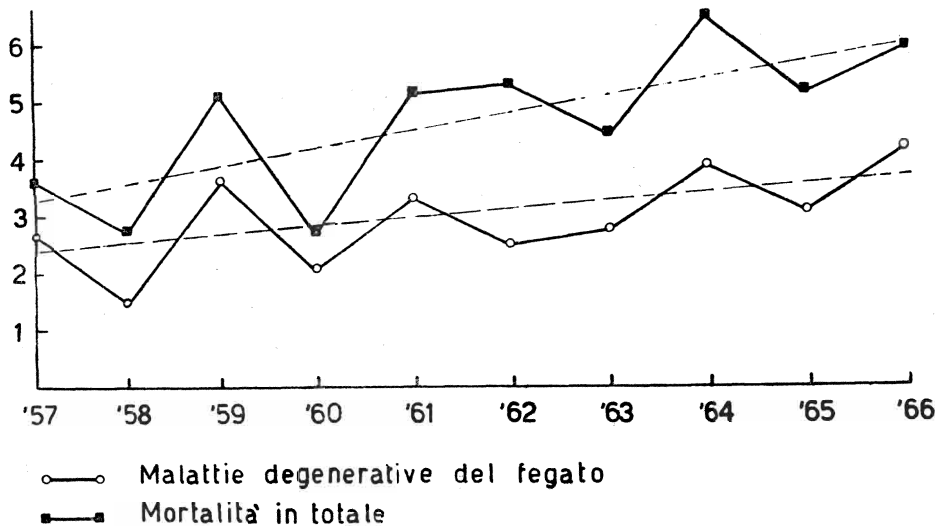
Continuando l'esame della mortalità e passando ad esaminare il fenomeno distinto per singoli gruppi di malattie (tav. 4), ci siamo tro-

TAV. 5 — MORTALITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1957 AL 1966 (per 100.000 appartenenti all'Esercito)

ANNI	MORTALITÀ PER MALATTIE DEGENERATIVE DEL FEGATO		MORTALITÀ TOTALE	
	osservata	calcolata	osservata	calcolata
1957 .....	2,69	2,23	3,59	3,26
1958 .....	1,51	2,37	2,71	3,55
1959 .....	3,56	2,52	5,04	3,84
1960 .....	2,05	2,67	2,64	4,13
1961 .....	3,27	2,82	5,06	4,42
1962 .....	2,44	2,97	5,16	4,71
1963 .....	2,68	3,11	4,29	5,00
1964 .....	3,77	3,26	6,38	5,29
1965 .....	2,96	4,41	5,03	5,57
1966 .....	4,04	3,56	5,78	5,86

vati, specie per alcune voci nosologiche, di fronte ad un così esiguo numero di casi che abbiamo deciso di prendere in considerazione il solo gruppo di cause di morte statisticamente rilevante cioè quello delle malattie degenerative del fegato.

Sia la mortalità in complesso che la mortalità per malattie degenerative del fegato (tav. 5 e graf. 3) mostrano una tendenza all'aumento che è di 0,15 morti per anno per centomila ( $y = 2,0835 + 0,1479 x$ ) per le malattie degenerative, di fronte allo 0,29 per il complesso delle malat-



Graf. 3 - Mortalità per malattie epatobiliari negli anni 1957-1966 (per 100.000 appartenenti all'Esercito).

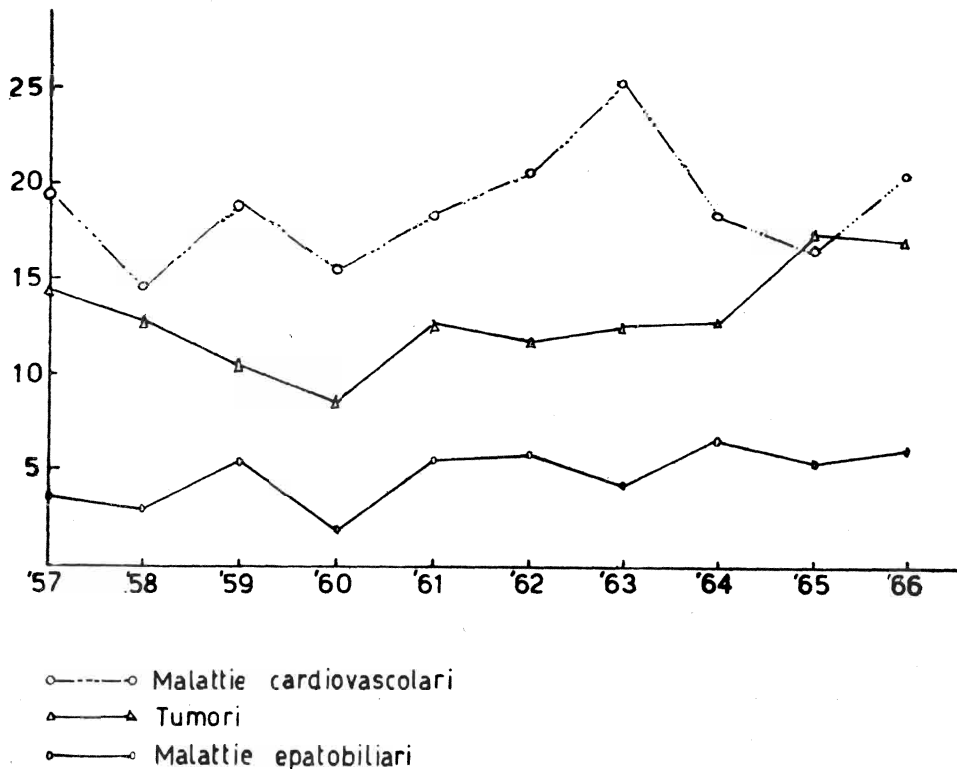
tie epatobiliari, come già detto in precedenza. Considerando che le malattie degenerative per la loro natura clinica portano generalmente a morte, il maggior ritmo di incremento che è riscontrato nella mortalità complessiva ci consente di dedurre che l'accrescimento della mortalità per le altre malattie epatobiliari è ben più consistente di quello relativo alle degenerative. A spiegazione del fenomeno può essere invocato l'aumento numerico della morbosità e della conseguente mortalità per malattie epatiche infettive e principalmente per l'epatite virale.

Come è stato già detto, la mortalità per malattie epatobiliari non raggiunge valori molto elevati nella collettività militare, se raffrontata alla mortalità riscontrata nelle malattie cardiovascolari e nei tumori maligni. L'esame della mortalità per 100.000 appartenenti all'Esercito, nel decennio considerato, mostra infatti una incidenza differenziale del 4,58‰/0000 per le malattie epatobiliari, in media, contro il 13,01‰/0000 per i tumori maligni ed il 18,90‰/0000 per le malattie cardiovascolari (tav. 6).

TAV. 6 — MORTALITA' PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI, TUMORI MALIGNI E MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO NEGLI ANNI DAL 1957 AL 1966 (per 100.000 della forza media)

ANNI	MALATTIE CARDIOVASCOLARI	TUMORI	MALATTIE EPATOBILIARI
1957 . . . . .	19,72	14,65	3,59
1958 . . . . .	14,47	12,97	2,71
1959 . . . . .	18,96	10,38	5,04
1960 . . . . .	15,24	8,51	2,64
1961 . . . . .	18,14	12,79	5,06
1962 . . . . .	20,63	11,95	5,16
1963 . . . . .	25,26	12,33	4,29
1964 . . . . .	18,28	12,48	6,38
1965 . . . . .	16,87	17,16	5,03
1966 . . . . .	20,23	17,05	5,78

L'aspetto grafico della mortalità ci dimostra inoltre per le malattie epatobiliari un andamento progressivamente crescente e relativamente regolare, con oscillazioni di modesta entità, andamento che invece appare molto irregolare anche se tendenzialmente crescente nelle malattie cardiovascolari e nei tumori. Tutto questo può far pensare che la mortalità per le malattie epatobiliari non venga turbata, nell'Esercito, dalla influenza di fattori di natura contingente o collegati alla selezione psico-attitudinale del personale (graf. 4).



Graf. 4 - Mortalità per malattie cardiovascolari, tumori maligni e malattie epatobiliari negli anni 1957-1966 (per 100.000 appartenenti all'Esercito).

#### MORBOSITÀ E MORTALITÀ PER SINGOLE FORME DI MALATTIA

Nel quadro di un'indagine statistica l'esame della morbosità per singole forme di malattia è molto importante per i riflessi di ordine clinico, sociale o preventivo che scaturiscono dallo studio dell'incidenza delle varie forme morbose e della loro dinamica. In particolare la nostra attenzione si soffermerà su quelle malattie che per la loro frequenza sembrano avere una più chiara importanza di ordine statistico, sempre distinguendo, ove possibile, il personale di leva da quello in SPE, per gli elementi differenziali che caratterizzano le due collettività.

Considerando la distribuzione delle varie forme morbose relative al triennio 1964-1966, si può notare l'esistenza di notevoli differenze percentuali tra l'incidenza delle varie malattie nei due diversi gruppi di militari (tav. 7 e graf. 5). Nei militari di leva, infatti, si ha una prevalenza assoluta di forme acute infettive (epatiti infettive e purulente) o epato-tossiche (insufficienza epatica, epatomegalia). La loro incidenza è rispettivamente del  $209,90\text{‰}$  e del  $249,50\text{‰}$  contro il  $49,42\text{‰}$  ed il

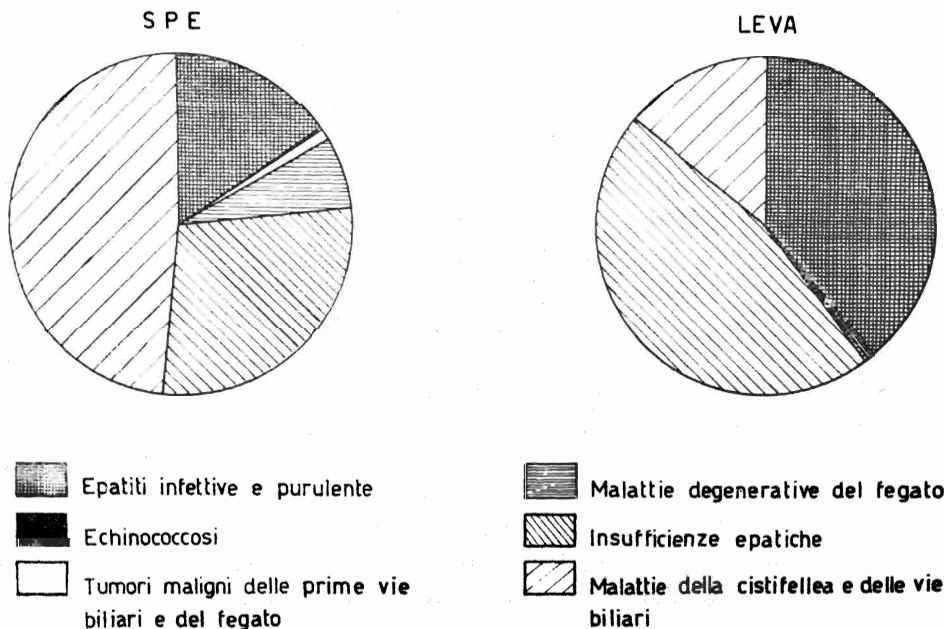


TAV. 7 — MALATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E LA POSIZIONE MILITARE

GRUPPO NOSOLOGICO	VALORI ASSOLUTI		DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		PER 100.000 DI FORZA MEDIA		NUMERI INDICI (a)
	SPE	Leva	SPE	Leva	SPE	Leva	
Epatiti infettive e purulente (092; 582) .....	178	1.406	15,49	38,80	49,42	209,90	424
Echinococcosi (125) .....	3	11	0,26	0,30	0,83	1,60	192
Tumori maligni (155) .....	7	2	0,61	0,06	1,94	0,30	15
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .....	79	11	6,87	0,30	21,93	1,60	7
Insufficienze epatiche (583) .....	325	1.671	28,29	46,11	90,23	249,50	276
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) .....	557	523	48,48	14,43	154,65	78,10	50
<b>TOTALE .....</b>	<b>1.149</b>	<b>3.624</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>319,00</b>	<b>541,00</b>	<b>169</b>

(a) Della morbosità dei militari di leva fatta uguale a 100 quella dei militari in SPE.

90,23°/0000 in quelli di carriera. Le malattie degenerative del fegato presentano, invece, un'incidenza del 21,93°/0000 nei militari in SPE, contro l'1,60°/0000 nei giovani di leva. Un altro elemento di particolare interesse ci è fornito dalla frequenza delle malattie della cistifellea e delle vie biliari che raggiunge il tasso del 154,65°/0000 nei militari del SPE contro il 78,10°/0000 nei militari di leva.



Graf. 5 - Malati di malattie epatobiliari nell'Esercito negli anni 1964-1966 secondo la posizione militare e il gruppo nosologico.

Il numero indice della morbosità complessiva nei militari di leva (fatta uguale a 100 la morbosità dei militari in SPE) ci dimostra che per le malattie epatiche di natura infettiva i giovani di leva sono colpiti ben 4 volte di più e che l'insufficienza epatica incide per oltre 2 volte e mezza nei giovani rispetto agli anziani. L'alto valore dell'indice numerico che si riscontra per le malattie infettive potrebbe essere spiegato facendo riferimento all'influenza dell'ambiente collettivo nel quale il giovane è costretto ad inserirsi e nel quale, malgrado le predisposizioni di carattere profilattico e l'intensa politica igienica, aumenta l'esposizione al rischio di contagio di una forma morbosa chiaramente epidemica.

Per i militari in SPE la tavola potrebbe fornire delle indicazioni diverse circa la recettività del personale di carriera nei confronti delle forme infettive, ma, come si vedrà nell'esame della mortalità comparata con la popolazione italiana di età corrispondente, il vantaggio risulta più apparente che reale. Lo stesso, pur in campo diverso e con le dovute riserve etiopatogenetiche, potrebbe ripetersi a proposito dell'insufficienza epatica, la quale probabilmente rappresenta l'espressione di una sofferenza o di un danno temporaneo portato al fegato dalle diverse condizioni di vita alle quali il giovane militare è assoggettato, in particolare per le diverse abitudini alimentari cui, specie inizialmente, gran parte delle reclute è costretta ad adattarsi nel nuovo ambiente di vita collettiva.

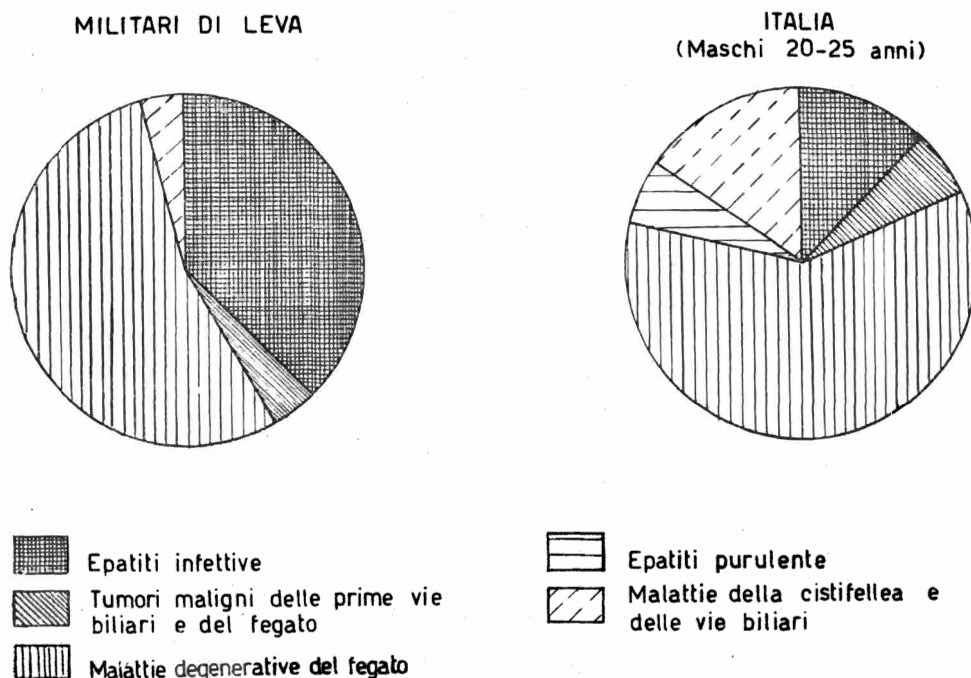
TAV. 8 — MORTI E MORTALITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA NEGLI ANNI 1957 - 1966 ED IN ITALIA NEGLI ANNI 1961-1962, SECONDO LA CAUSA DI MORTE

CAUSE DI MORTE	VALORI ASSOLUTI		VALORI PERCENTUALI		FREQUENZA PER 100.000		NUMERI INDICI FREQUENZA (Italia=100)
	Leva	Italia (a)	Leva	Italia (a)	Leva	Italia (a)	
Epatiti infettive (092) . . . . .	9	8	37,50	12,31	0,39	0,19	205
Tumori maligni (155) . . . . .	1	4	4,17	6,15	0,04	0,10	40
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	13	39	54,16	60,00	0,56	0,93	60
Epatiti purulente (582) . . . . .	—	4	—	6,15	—	0,10	—
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	1	10	4,17	15,39	0,04	0,24	16
	<b>24</b>	<b>65</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,56</b>	<b>66</b>

(a) Maschi di 20-25 anni di età.

Considerazioni di un certo interesse possono scaturire dall'esame della mortalità per malattie epatobiliari nei militari di leva e in SPE se confrontata con quella della popolazione maschile italiana rispettivamente tra i 20 e 25 anni ed i 20 e 60 anni (tav. 8 e graf. 6). Nell'effettuare

questo studio analitico abbiamo deliberatamente omesso di trascrivere i dati relativi all'echinococcosi perché la corrispondente voce nosologica dell'Annuario di Statistiche Sanitarie, dal quale sono stati desunti i dati relativi alla popolazione italiana, raggruppa tutte le localizzazioni dell'echinococco nei diversi organi, mentre nella nostra indagine abbiamo preso in esame solo le localizzazioni epatiche del parassita.



Graf. 6 - Morti per malattie epatobiliari, secondo la causa di morte, nei militari di leva (anni 1957-1966) ed in Italia (anni 1961-1962).

Il numero indice della mortalità complessiva nei militari di leva, fatta uguale a 100 quella della popolazione maschile italiana dai 20 ai 25 anni, è pari a 66 e pertanto dimostra una netta situazione di vantaggio in confronto della mortalità in ambiente non militare, il che conferma, in modo manifesto, l'influenza e la validità dell'azione selettiva effettuata all'atto del reclutamento. Per quanto riguarda le singole cause di morte, per l'epatite virale (fatta sempre uguale a 100 la mortalità della popolazione italiana) l'indice militare risulta pari a 205, mentre valori più favorevoli si riscontrano per la mortalità da malattie epatodegenerative e delle vie biliari nei giovani di leva, fra i quali i numeri indici sono pari a 60 e a 16.

Anche l'esame della mortalità riferita al SPE (tav. 9 e graf. 7) dimostra in complesso un netto vantaggio per l'Esercito, nei confronti della popolazione maschile italiana, di età dai 20 ai 60 anni, con un numero

TAV. 9 — MORTI E MORTALITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI IN SPE NEGLI ANNI 1957-1966 ED IN ITALIA NEGLI ANNI 1961-1962, SECONDO LA CAUSA DI MORTE

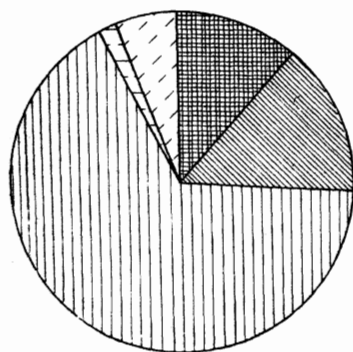
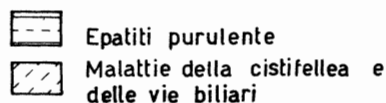
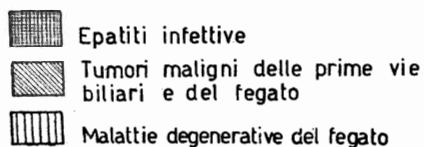
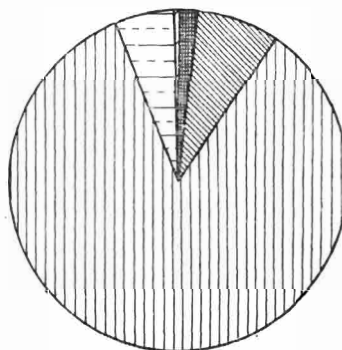
CAUSE DI MORTE	VALORI ASSOLUTI		VALORI PERCENTUALI		FREQUENZA PER 100.000		NUMERO INDICI FREQUENZA (Italia=100)
	SPE	Italia (a)	SPE	Italia (a)	SPE	Italia (a)	
Epatiti infettive (092) . . . . .	15	107	11,45	1,42	1,31	0,40	320
Tumori maligni (155) . . . . .	19	601	14,50	7,95	1,66	2,23	74
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	87	6.356	66,41	84,12	7,60	23,61	32
Epatiti purulente (582) . . . . .	2	60	1,53	0,79	0,17	0,22	77
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	8	432	6,11	5,72	0,70	1,61	43
	<b>131</b>	<b>7.556</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>11,44</b>	<b>28,07</b>	<b>40</b>

(a) Maschi di 20-60 anni di età.

indice pari a 40. Esaminando, però, l'incidenza delle singole cause di morte notiamo una situazione di grandissimo svantaggio fra i militari per le forme epatiche infettive, le quali presentano un numero indice pari a 320.

In senso relativo anche il vantaggio attestato dai numeri indici riguardanti le voci nosologiche dei tumori (74) e delle epatiti purulente

MILITARI IN SPE

ITALIA  
(Maschi 20-60 anni)

Graf. 7 - Morti per malattie epatobiliari secondo la causa di morte nei militari in SPE (anni 1957-1966) ed in Italia (anni 1961-1962).

(77) si dimostra più apparente che reale, se confrontato con il numero indice della mortalità complessiva pari, come si è visto, a 40. E' stato, quindi, notato, a proposito della morbosità, che i giovani di leva pagano un maggior tributo di incidenza di forme epatiche infettive. E' risultato, inoltre, dal confronto della mortalità per singole cause che sia i militari di leva sia quelli in SPE subiscono, per malattie infettive del fegato, un'incidenza di morti che raggiunge rispettivamente i numeri indici di 205 e di 320 rispetto alla corrispondente popolazione maschile italiana.

Se dal confronto fra i due gruppi militari l'età sembra essere un fattore differenziale di primaria importanza nella genesi delle forme morbose infettive, tanto che i giovani appaiono ben più colpiti degli anziani, il confronto delle cause di morte tra la popolazione militare rispetto a quella civile mostra, nel complesso, una situazione di netto svantaggio per i militari. Il verificarsi di tale fenomeno ci può far dedurre che l'altro fattore di primaria importanza, che incide sull'aumento della morbosità e quindi della mortalità nei confronti dei militari, è proprio l'ambiente stesso di vita con le sue peculiari caratteristiche di collettività organizzata.

I militari in SPE, rispetto alla popolazione complessiva italiana di età corrispondente, mostrano tuttavia una ridottissima frequenza di morti dovuta alle malattie epatodegenerative. Il vantaggio che ne deriva appare tanto più evidente se si considera che le morti per malattie epatodegenerative costituiscono il 66% per i militari in SPE e l'84% per gli italiani.

#### MORBILITÀ PER MALATTIE EPATOBILIARI

Uno degli aspetti più importanti dal punto di vista sociale è dato dall'esame del coefficiente di morbilità, termine questo comunemente accettato nella terminologia statistica sanitaria e che esprime il tasso di durata di malattia risultante dal rapporto tra il numero complessivo delle giornate di malattia, rilevate in un anno di osservazione, e gli individui esposti al rischio di malattia durante lo stesso periodo. L'aspetto umano, sociale, economico, previdenziale dell'esame della morbilità appare evidente quando si pensi che durante lo svolgersi della manifestazione morbosa non si può disporre delle forze produttive colpite (nel caso militare con riduzione delle possibilità operative), mentre d'altro canto la società deve sottostare ad un onere di passività costituito dalla necessità di fornire una assistenza economicamente rilevante che rappresenta una reale forma di danno emergente.

Nell'anno 1966, che è l'anno di maggiore incidenza di malattia, sono state perdute per il totale delle malattie del fegato e delle vie biliari.

46.274 giornate lavorative con una degenza media di 26 giornate per caso di malattia e con una incidenza di morbilità pari a 13.370 giornate per 100.000 militari (tav. 10). La morbilità, pertanto, raggiunge un valore ragguardevole, superiore a quello dei tumori che risulta nel periodo 1958-1962 essere pari a 5.009,1, ma che pure è sensibilmente inferiore a quello delle malattie cardiovascolari che incisero con una perdita di ben 27.421 giornate per centomila militari alle armi. Se si considera che questi dati si riferiscono in gran parte ad individui giovani, facenti parte di una collettività selezionata e sana, e per il resto a soggetti non molto anziani e quindi non intensamente colpiti da forme morbose, si può avere un'idea del danno economico che ne deriva per la società, al quale deve essere aggiunto quello derivante dalla mortalità e quello conseguente alla limitazione della capacità lavorativa che residua spesso nei sopravvissuti.

TAV. 10 — GIORNATE DI DEGENZA, DEGENZA MEDIA E MORBILITÀ' NEI MILITARI DI LEVA E SPE NELL'ANNO 1966 SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO

GRUPPO NOSOLOGICO	GIORNI DI DEGENZA			DEGENZA MEDIA	MORBILITÀ PER 100.000
	Primo ricovero	Ricoveri successivi	Totale		
Epatiti infettive e purulente (092; 582) . . . . .	15.044	2.005	17.049	37,30	4.926
Echinococcosi (125) . . . . .	9	—	9	9,00	2
Tumori maligni delle prime vie biliari e del fegato (155) . . . . .	77	—	77	15,40	22
Malattie degenerative del fegato, insuff. epatica, epatomegalia (580; 581; 583; 785.1) . . . . .	17.522	4.000	21.522	23,31	6.219
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	6.393	1.224	7.617	18,14	2.201
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>39.045</b>	<b>7.229</b>	<b>46.274</b>	<b>25,62</b>	<b>13,370</b>

Esaminando i gruppi di malattie, si può notare che la più lunga degenza media si ha per le malattie di natura infettiva con un valore di 37,30 giornate, alla quale peraltro corrisponde un tasso di morbilità (4.926°/0000) che non è il più elevato, giacché questo (6.219°/0000) compete alle malattie epatodegenerative che hanno un maggior numero di malati ed una minore degenza media (23 giorni), malattie nelle quali è compresa anche l'insufficienza epatica, la quale contribuisce molto ad elevare l'entità del danno lavorativo, anche se si tratta di una manifestazione morbosa che non rivela particolari aspetti di gravità.

Da notare anche l'incidenza della morbilità per le malattie delle vie biliari che raggiunge 2.201 giornate lavorative per 100.000 di forza media, con una degenza media per malattia di 18 giorni.

E' da tener presente, inoltre, che gli Ospedali militari hanno ricoverato, nell'anno 1966, 7 militari, con 131 giornate di degenza, per malattie epatiche preesistenti all'incorporamento e 78 militari, con 943 giornate di degenza, per malattie insorte negli anni precedenti. Il bassissimo numero di ricoveri effettuati per malattie preesistenti all'arruolamento ci può dare la conferma del buon funzionamento del filtro selettivo operante a livello delle Commissioni di Leva e di Selezione Attitudinale.

Nel complesso della valutazione sociale del danno per malattie epatobiliari, nei limiti della validità dei dati, ci sembra utile fornire qualche ragguaglio sugli esiti ad esse conseguenti nell'anno 1966, nel quale sono stati emessi per le suddette forme morbose ben 2.526 provvedimenti medico-legali (tav. 11).

TAV. 11 — PROVVEDIMENTI MEDICO-LEGALI SUI RICOVERI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NELL'ANNO 1966 SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO

GRUPPO NOSOLOGICO	IDONEITÀ	LICENZA CONVALE- SCENZA	RIFORMA	MORTE	TOTALE
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	21	687	1	—	709
Echinococcosi (125) . . . . .	—	1	—	—	1
Tumori maligni (155) . . . . .	—	—	—	5	5
Malattie degenerative del fegato, insuff. epatiche, epatomegalia (580; 581; 583; 785.1) . . . . .	244	966	6	14	1.230
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	98	469	13	1	581
TOTALE . . . . .	363	2.123	20	20	2.526

Esaminando la loro ripartizione osserviamo che i giudizi di idoneità sono stati 363, pari al 14% del totale; essi sono rappresentativi di personale totalmente recuperato e di immediata disponibilità. A ben 2.123 (pari all'84%) ammontano invece i provvedimenti di licenza di convalida, riguardanti perciò militari la cui disponibilità risulterà condizionata ad un periodo di tempo più o meno lungo con evidente conseguente danno economico ed operativo. I 20 provvedimenti di riforma hanno inciso con un tasso dell'1%; la loro importanza risiede nel fatto che sono espressione di una riduzione della capacità lavorativa intesa sia in senso generico sia in senso qualitativo, nei confronti cioè della

idoneità ad eseguire determinate professioni, arti o mestieri. Lo stesso tasso percentuale si è riscontrato per i casi di morte, i quali, ovviamente, costituiscono, dal punto di vista sociale ed economico, la perdita totale dell'unità lavorativa.

Ci sembra opportuno richiamare l'attenzione sul fatto che il danno sociale ed economico più rilevante (riforma e morte) incide, almeno per le risultanze che scaturiscono dall'esame dei dati nella collettività militare, nella misura del 2% sul totale degli eventi morbosi epatobiliari.

#### ANALISI DELLA MORBOSITÀ E DELLA MORTALITÀ DIFFERENZIALE PER MALATTIE EPATOBILIARI

Completato l'esame delle prime generali indicazioni nello studio delle malattie epatobiliari, possiamo ad esaminare, mediante un'analisi differenziale, l'influenza che i diversi fattori, di carattere biologico, sociale, ambientale generico o particolare, possono avere sull'andamento del fenomeno morboso. Purtroppo l'analisi differenziale, per la frequente indisponibilità di dati riguardanti la popolazione di base, è stata effettuata senza istituire dei corretti quozienti specifici, per cui ci siamo limitati a mettere in risalto le sole differenze di comportamento dei vari gruppi rispetto ai fattori di volta in volta considerati.

L'esame dei valori percentuali della morbosità per malattie epatobiliari nell'Esercito secondo l'età mostra chiaramente un andamento divergente per due gruppi di forme morbose, le malattie epatiche infettive e quelle degenerative, sulle quali ci soffermeremo per la loro sensibile incidenza (tav. 12). Nei giovani fino ai 24 anni, età corrispondente al servizio di leva, le prime raggiungono la cifra del 41,64%, valore che si riduce gradualmente e progressivamente fino al 6,77% che rappresenta l'incidenza in età da 50 in poi. Un andamento progressivamente crescente si può rilevare invece a carico delle malattie degenerative che da un minimo di 0,10% in età inferiore ai 24 anni raggiungono il livello del 7,52% circa nell'età più avanzata presa in considerazione. La stessa uniforme e regolare progressione si può notare per le malattie delle vie biliari, le quali da una percentuale del 13,76% in età di leva raggiungono il valore massimo del 66,42% in età dai 45 ai 49 anni, mantenendosi ancora a valori elevati (55,26%) dai 50 anni in poi.

Come si può notare, le voci nosologiche riguardanti l'insufficienza epatica e le epatomegalie mostrano anche esse un'incidenza percentuale massima nelle età giovanili (fino ai 24 e dai 25 ai 30 anni), che raggiunge i sensibili valori del 44,11% e dal 50,88% e diminuisce poi, pur mante-



TAV. 12 — MALATI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E L'ETA'

GRUPPO NOSOLOGICO	CLASSI DI ETA' (anni)							TOTALE
	Fino a 24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50 e +	
<b>DATI ASSOLUTI</b>								
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	1.280	184	38	29	19	8	18	1.576
Echinococcosi (125) . . . . .	11	1	1	—	—	—	—	13
Tumori maligni (155) . . . . .	1	—	—	—	—	—	—	1
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	3	4	3	7	7	4	20	48
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) . . . . .	1.356	349	70	54	57	34	81	2.001
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	423	148	70	102	94	91	147	1.075
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>3.074</b>	<b>686</b>	<b>182</b>	<b>192</b>	<b>177</b>	<b>137</b>	<b>266</b>	<b>4.714</b>

## DISTRIBUZIONE PERCENTUALE

Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	41,64	26,82	20,88	15,10	10,73	5,84	6,77	33,43
Echinococcosi (125) . . . . .	0,36	0,15	0,55	—	—	—	—	0,27
Tumori maligni (155) . . . . .	0,03	—	—	—	—	—	—	0,02
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	0,10	0,58	1,65	3,65	3,96	2,92	7,52	1,02
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) . . . . .	44,11	50,88	38,46	28,13	32,20	24,82	30,45	42,45
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	13,76	21,57	38,46	53,12	53,11	66,42	55,26	22,81
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

nendo valori sensibilmente alti, nelle altre età considerate. Lo stesso fenomeno con andamento inverso si osserva se consideriamo la morbosità secondo l'anzianità di servizio (tav. 13). L'incidenza percentuale massima di forme morbose infettive epatiche (38,89%) si riscontra infatti nei primi 4 anni di servizio e colpisce pertanto il periodo del servizio di leva. Essa discende sensibilmente nel secondo quinquennio di servizio (27,59%) e poi sensibilmente e con relativa gradualità fino ad incidere solamente per il 4,17% oltre i 35 anni di servizio.

Un fenomeno simile si riscontra per le insufficienze epatiche e le epatomegalie dove, tuttavia, le diverse influenze etiopatogenetiche dell'evento morboso fanno sì che i valori percentuali riscontrati, pur registrando una sensibile diminuzione dopo i primi 4 anni di servizio, si mantengano a livello piuttosto costante e con una sensibile incidenza per tutto l'arco della vita militare.

TAV. 13 — MALATI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E L'ANZIANITA' MILITARE

GRUPPO NOSOLOGICO	ANNI DI SERVIZIO							TOTALE	
	35 e +	30-34	25-29	20-24	15-19	10-14	5-9 fino a 4		
<b>DATI ASSOLUTI</b>									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	5	15	10	15	35	29	40	1.435	1.584
Echinococcosi (125) . . .	—	—	—	1	—	—	—	13	14
Tumori maligni (155) .	2	1	3	1	—	—	—	2	9
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	16	20	11	11	15	2	2	8	85
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	33	40	38	55	54	37	46	1.698	2.001
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	64	74	89	101	100	62	57	533	1.080
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>120</b>	<b>150</b>	<b>151</b>	<b>184</b>	<b>204</b>	<b>130</b>	<b>145</b>	<b>3.689</b>	<b>4.773</b>

## DISTRIBUZIONE PERCENTUALE

Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	4,17	10,00	6,62	8,15	17,16	22,31	27,59	38,89	33,19
Echinococcosi (125) . . .	—	—	—	0,54	—	—	—	0,35	0,29
Tumori maligni (155) .	1,67	0,67	1,99	0,54	—	—	—	0,05	0,19
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	13,33	13,33	7,28	5,98	7,35	1,54	1,38	0,21	1,78
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	27,50	26,67	25,17	29,89	26,47	28,46	31,72	46,02	41,92
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	53,33	49,33	58,94	54,90	49,02	47,69	39,31	14,48	22,63
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

L'analisi differenziale della mortalità per età è stata effettuata, come si è detto, sui dati relativi al decennio 1957-1966 (tav. 14). Su un totale di 158 morti riscontrati si è potuto osservare che l'incidenza percentuale nel complesso delle età risulta massima per le malattie epato-degenerative (63,29%), raggiunge il livello del 16,45% per le malattie epatiche infettive, il 12,66% per i tumori maligni, mentre la mortalità per forme morbose delle vie biliari è stata solo del 5,70%.

Considerando l'incidenza delle diverse forme morbose come cause di morte nei diversi gruppi di età, si è potuto constatare che le malattie epatiche infettive presentano valori del 30,43% e del 41,67% nei soggetti rispettivamente in età inferiore a 24 e da 25 a 34 anni. Mentre i tumori maligni mostrano un progressivo aumento percentuale con l'au-

TAV. 14 — MORTI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1957-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E L'ETA'

GRUPPO NOSOLOGICO	E T À (A N N I)									
	Valori assoluti					Distribuzione percentuale				
	fino a 24	25-34	35-44	45 e +	Totale	fino a 24	25-34	35-44	45 e +	Totale
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	7	5	5	9	26	30,43	41,67	14,71	10,11	16,45
Echinococcosi (125) . . .	2	—	1	—	3	8,70	—	2,94	—	1,90
Tumori maligni (155) .	1	1	2	16	20	4,35	8,33	5,88	17,98	12,66
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . .	12	4	26	58	100	52,17	33,33	76,47	65,17	63,29
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	1	2	—	6	9	4,35	16,67	—	6,74	5,70
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>23</b>	<b>12</b>	<b>34</b>	<b>89</b>	<b>158</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

mento dell'età, i dati relativi alle malattie della cistifellea e delle vie biliari mostrano una incidenza percentuale del 16,67% in età dai 25 ai 34 anni, mentre nel decennio di vita successivo non compare alcun caso di morte per le stesse malattie. Diversa invece appare la situazione nei confronti delle età più mature, cioè dai 35 ai 44 e oltre 45 anni. In questi gruppi di età l'incidenza maggiore si ha per le malattie degenerative, le quali raggiungono rispettivamente percentuali del 76,47% e del 65,17% contro il 5,88% ed il 17,98% dei tumori ed il 6,74% delle manifestazioni morbose delle vie biliari. Anche qui sembra trovare conferma il dato clinico generale che nell'ambiente militare le malattie degenerative del fegato (prime tra tutte le varie forme di cirrosi) sono appannaggio dell'età più matura e rappresentano l'espressione finale di un danno epatico progressivamente evolvente, anche se più o meno lentamente. La sensibile percentuale che si riscontra anche a carico delle età più giovani (fino a 24 e da 25 a 34 anni) per le stesse malattie può essere invece interpretata come l'espressione di un danno epatico acuto rapidamente letale conseguente alle malattie infettive virali (atrofia giallo-acuta).

Non va dimenticato, però, che ogni possibile interpretazione delle manifestazioni di mortalità differenziale risulta molto limitata dall'esiguo numero di casi, specie quando un gran numero di modalità dei caratteri esaminati comporta un frazionamento eccessivo dei dati.

L'analisi della mortalità per cause di morte ed anzianità militare mostra un aspetto simile a quella per età sia per quanto riguarda le malattie infettive che le forme degenerative per cui l'andamento del fenomeno ci

consente di pervenire alle stesse conclusioni data la stretta correlazione esistente tra anni di servizio ed età (tav. 15). Informazioni più analitiche si sarebbero potute avere effettuando classificazioni combinate tra i due aspetti.

TAV. 15 — MORTI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1957-1966, SECONDO LA CAUSA DI MORTE E L'ANZIANITA' MILITARE

GRUPPO NOSOLOGICO	ANNI DI SERVIZIO								TOTALE
	35 e +	30-34	25-29	20-24	15-19	10-14	5-9	fino a 4	
<b>DATI ASSOLUTI</b>									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	3	3	3	4	1	—	2	10	26
Echinococcosi (125) . . .	—	—	—	1	—	—	—	2	3
Tumori maligni (155) .	6	7	3	2	—	—	1	1	20
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	16	26	18	13	12	2	1	12	100
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	1	1	1	2	—	2	—	2	9
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>26</b>	<b>37</b>	<b>25</b>	<b>22</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>27</b>	<b>158</b>
<b>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE</b>									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	11,54	8,11	12,00	18,18	7,69	—	50,00	37,04	16,45
Echinococcosi (125) . . .	—	—	—	4,55	—	—	—	7,41	1,90
Tumori maligni (155) .	23,08	18,92	12,00	9,09	—	—	25,00	3,70	12,66
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	61,54	70,27	72,00	59,09	92,31	50,00	25,00	44,44	63,29
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	3,84	2,70	4,00	9,09	—	50,00	—	7,41	5,70
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

Anche nei riguardi della morbosità distinta per grado militare l'analisi differenziale ha messo in evidenza un diverso comportamento delle varie forme morbose (tav. 16).

Più elevate, come frequenza percentuale, sono risultate le malattie della cistifellea e delle vie biliari le quali colpiscono maggiormente la categoria degli Ufficiali in SPE, con una frequenza del 54,16%. Di poco inferiore appare la frequenza di casi nei sottufficiali e nel complesso di

TAV. 16 — MALATI DI MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E IL GRADO

GRUPPO NOSOLOGICO	L E V A					S P E			
	Soldati	Allievi Ufficiali	Allievi Sottuff.	Altri	Totale	C.C. e graduati C.C.	Sottuff.	Ufficiali	Totale

## DATI ASSOLUTI

Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	1.308	22	17	42	1.389	108	48	22	178
Echinococcosi (125) . . .	11	—	—	—	11	2	1	—	3
Tumori maligni (155) .	2	—	—	—	2	3	2	2	7
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	7	—	—	—	7	34	39	5	78
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	1.628	16	12	19	1.675	186	112	26	324
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	517	10	5	8	540	306	188	65	559
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>3.473</b>	<b>48</b>	<b>34</b>	<b>69</b>	<b>3.624</b>	<b>639</b>	<b>390</b>	<b>120</b>	<b>1.149</b>

## DISTRIBUZIONE PERCENTUALE

Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	37,66	45,84	50,00	60,87	38,33	16,90	12,31	18,33	15,49
Echinococcosi (125) . . .	0,32	—	—	—	0,30	0,31	0,25	—	0,26
Tumori maligni (155) .	0,06	—	—	—	0,05	0,47	0,51	1,67	0,61
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	0,20	—	—	—	0,20	5,32	10,00	4,17	6,79
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	46,88	33,33	35,29	27,53	46,22	29,11	28,72	21,67	28,20
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	14,88	20,83	14,71	11,60	14,90	47,89	48,21	54,16	48,65
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

graduati e militari appartenenti all'Arma dei Carabinieri le cui condizioni generali di ambiente e di servizio appaiono molto simili a quelle dei sottufficiali, anche sotto il profilo economico e sociale. Gli Ufficiali appaiono essere sfavoriti anche per i tumori maligni che incidono nella misura dell'1,67% contro lo 0,51% e lo 0,47% dei sottufficiali e dei graduati e militi dell'Arma dei Carabinieri. Le epatopatie degenerative, invece, colpiscono il gruppo dei sottufficiali (10%) con una frequenza pressoché doppia di quella riscontrata negli altri gruppi. Nei militari di leva le malattie infettive incidono con valori percentuali non molto differenti nei soldati (37,66%) negli allievi ufficiali (45,83%) e negli allievi sottufficiali (50%). I valori percentuali risultano molto vicini tra loro

anche nei confronti delle insufficienze epatiche e delle malattie delle vie biliari.

Le diverse incidenze percentuali che si riscontrano nei militari di leva, nei riguardi delle manifestazioni di insufficienza epatica, non sembrano essere legate a fattori differenziali apprezzabili, essendo noto che l'ambiente di vita, sia dei soldati che degli allievi ufficiali e sottufficiali, è pressappoco identico, come pure molto simile è l'età dei gruppi considerati e le prestazioni fisiche e psichiche richieste dalle esigenze di servizio fino al conseguimento del grado superiore.

Le fluttuazioni percentuali in ambedue i gruppi considerati sembrano pertanto essere più legate alla differente età del personale esaminato piuttosto che al grado militare, considerato quale espressione di diverse abitudini di vita. L'unica eccezione potrebbe essere rappresentata, come si è detto, dalla maggiore incidenza di forme biliari negli Ufficiali, quale conseguenza forse di abitudini di vita più sedentarie e di alimentazione qualitativamente e quantitativamente diversa. Tanto più rilevante appare questa differenza percentuale in quanto per una diversa capacità economica degli Ufficiali, si è portati a pensare che in questo gruppo si possono verificare quelle evasioni statistiche dovute ai più frequenti ricoveri presso Case di Cura private, specialmente per malattie come quelle delle vie biliari che, pur necessitando di costanti cure mediche, non presentano tuttavia una mortalità elevata.

Lo studio della mortalità per grado è stato effettuato per il triennio 1964-1966, causa la mancanza di notizie precise relative agli anni precedenti (tav. 17). L'analisi dei dati ci dà la dimostrazione che la classe dei sottufficiali presenta un tasso di mortalità molto più elevato ( $15,10\text{‰}/_{0000}$  di media) rispetto agli Ufficiali ( $64,04\text{‰}/_{0000}$ ) ed ai soldati ( $2,88\text{‰}/_{0000}$ ). Possiamo comprendere una minore frequenza di mortalità per il contingente di leva, nel quale incide certamente in senso favorevole la più giovane età, ma la stessa considerazione ovviamente non può essere fatta per gli Ufficiali per i quali, anzi, raggiungendo essi un'età limite più elevata, dovrebbe verificarsi il contrario. Questo sta a dimostrare una reale maggiore incidenza di mortalità per i sottufficiali, che aggrava ulteriormente una situazione di svantaggio già rilevata a proposito delle malattie cardiovascolari ed i tumori e che non può trovare, a differenza della morbosità, una spiegazione nelle evasioni statistiche che risultano nulle nella mortalità.

L'esiguità dei casi non ci consente di effettuare una analisi statisticamente valida per le singole cause di morte.

L'analisi della morbosità per ripartizione di nascita e di malattia presenta aspetti piuttosto complessi, perché non sempre la ripartizione da noi denominata di malattia corrisponde a quella d'insorgenza di malattia, bensì a quella dove si è manifestata. Per un'analisi più approfonda

TAV. 17 — MORTI E MORTALITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E IL GRADO

GRUPPO NOSOLOGICO	DATI ASSOLUTI				QUOZIENTI PER 100.000 (FORZA MEDIA)			
	Ufficiali	Sottufficiali	Truppa	Totale	Ufficiali	Sottufficiali	Truppa	Totale
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	4	7	15	26	1,86	1,65	0,53	0,75
Echinococcosi (125) . . . . .	—	1	2	3	—	0,24	0,07	0,09
Tumori maligni (155) . . . . .	2	12	6	20	0,93	2,84	0,21	0,58
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	6	39	55	100	2,79	9,22	1,96	2,90
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	1	5	3	9	0,46	1,18	0,11	0,26
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>13</b>	<b>64</b>	<b>81</b>	<b>158</b>	<b>6,04</b>	<b>15,13</b>	<b>2,88</b>	<b>4,58</b>

dita e per risultanze più certe si sarebbe dovuto disporre, pertanto, della classificazione combinata per i due caratteri.

Per operare su cifre più consistenti, le regioni italiane sono state raggruppate nelle quattro ripartizioni tradizionali: settentrionale, centrale, meridionale, insulare. Si è perduta in questo modo la possibilità di esaminare le differenze di comportamento nell'ambito regionale ma la esiguità dei dati non ci ha permesso di fare diversamente (tav. 18). L'esame delle incidenze percentuali delle varie voci nosologiche ci dimostra, nei confronti delle malattie epatiche infettive, la maggiore frequenza di malati nei militari nati nell'Italia settentrionale (44,09% contro il 25,21% dell'Italia insulare), mentre un maggior numero di casi di malattie infettive sembra verificarsi nell'Italia insulare (39,45%).

Una chiara relazione percentuale sembra interessare inoltre i nati nell'Italia meridionale ed insulare ai casi di malattia per insufficienza epatica ed epatomegalia verificatisi nelle regioni centro-settentrionali. Il dislocamento dei giovani settentrionali verso le Isole ed il Meridione e dei meridionali verso le regioni settentrionali fa parte di una politica di integrazione biologica, economica e sociale perseguita dalle Autorità Militari e può dare una spiegazione al fenomeno. Infatti un maggior numero di giovani settentrionali, forse per costituzione immunitaria meno resistenti alle infezioni virali perché vissuti in ambienti epidemiologicamente meno colpiti da quel tipo di infezione, potrà presentare una maggiore esposizione al rischio di contagio ed essere quindi colpito dalla malattia in quelle regioni dove essa presenta il maggior numero di focolai endemici.

Nei riguardi delle forme di insufficienza epatica, che risultano più frequenti nelle regioni centro-settentrionali e che sembrano prediligere i nati nel Meridione e nelle Isole, si potrebbe supporre che il cam-

TAV. 18 — MALATI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1964-1966 SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO, LA RIPARTIZIONE DI NASCITA E LA RIPARTIZIONE DI MALATTIA

GRUPPO NOSOLOGICO	RIPARTIZIONE DI NASCITA					RIPARTIZIONE DI MALATTIA				
	Italia settentrionale	Italia centrale	Italia meridionale	Italia insulare	Totale	Italia settentrionale	Italia centrale	Italia meridionale	Italia insulare	Totale
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) .	575	452	378	179	1.584	779	380	281	144	1.584
Echinococchi (125) . . . . .	—	1	8	5	14	7	4	1	2	14
Tumori maligni (155) . . . . .	4	3	2	—	9	5	2	2	—	9
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	27	20	29	9	85	34	38	7	6	85
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) . . . . .	477	482	698	344	2.001	1.052	562	244	143	2.001
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . .	221	264	422	173	1.080	395	326	289	70	1.080
<b>TOTALE . . . .</b>	<b>1.304</b>	<b>1.222</b>	<b>1.537</b>	<b>710</b>	<b>4.773</b>	<b>2.272</b>	<b>1.312</b>	<b>824</b>	<b>365</b>	<b>4.773</b>

## DATI ASSOLUTI

	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) .	44,09	36,99	24,59	25,21	33,19	34,29	28,96	34,10	39,45	33,19
Echinococchi (125) . . . . .	—	0,08	0,52	0,70	0,29	0,31	0,30	0,12	0,55	0,29
Tumori maligni (155) . . . . .	0,31	0,25	0,13	—	0,19	0,22	0,15	0,24	—	0,19
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	2,07	1,64	1,89	1,28	1,78	1,50	2,90	0,85	1,64	1,78
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) . . . . .	36,58	39,44	45,41	48,45	41,92	46,30	42,84	29,61	39,18	41,92
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . .	16,95	21,60	27,46	24,36	22,63	17,38	24,85	35,08	19,18	22,63
<b>TOTALE . . . .</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

biamento di abitudini climatiche ed alimentari possa avere un valore concausale predisponente a far sì che un maggior numero di giovani meridionali ed insulari venga colpito da tali manifestazioni patologiche. Concorda, inoltre, con il dato riscontrato l'osservazione che le manife-





è chiaro che per alcune voci nosologiche (specialmente le forme ad andamento cronico o sub-acuto, tumori, malattie delle vie biliari) il mese di malattia non corrisponde necessariamente al momento dell'insorgenza bensì a quello della sua manifestazione. Sempre per operare su dati numerici statisticamente più validi i mesi sono stati raggruppati nei periodi stagionali noti: inverno, primavera, estate, autunno (tav. 20).

Le malattie infettive non sembrano presentare variazioni stagionali degne di rilievo. In tutte le stagioni, infatti, i militari sembrano essere colpiti in misura pressappoco uguale con un'incidenza massima del 25,82% nella stagione autunnale rispetto ad una minima del 23,11% nella stagione estiva. Solo l'echinococcosi denuncia un'incidenza massima del 35,71% nei mesi estivi contro un minimo del 14,29% nella stagione autunnale, il che appare ovvio ove si pensi alla epidemiologia delle forme parassitarie. Le malattie delle vie biliari presentano un andamento pressoché costante in tutte le stagioni, mentre le insufficienze epatiche

TAV. 20 — MALATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E IL MESE DI MALATTIA

GRUPPO NOSOLOGICO	DICEMBRE GENNAIO FEBBRAIO	MARZO APRILE MAGGIO	GIUGNO LUGLIO AGOSTO	SETTEMBRE OTTOBRE NOVEMBRE	TOTALE
DATI ASSOLUTI					
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	402	407	366	409	1.584
Echinococcosi (125) . . . . .	4	3	5	2	14
Tumori maligni (155) . . . . .	1	2	4	2	9
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	30	23	20	12	85
Insuff. epatiche, epatomegalia . (583; 785.1) . . . . .	624	450	445	482	2.001
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	276	281	261	262	1.080
TOTALE . . . . .	<b>1.337</b>	<b>1.166</b>	<b>1.101</b>	<b>1.169</b>	<b>4.773</b>
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE					
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	25,38	25,69	23,11	25,82	100,00
Echinococcosi (125) . . . . .	28,57	21,43	35,71	14,29	100,00
Tumori maligni (155) . . . . .	11,11	22,22	44,45	22,22	100,00
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	35,29	27,06	23,53	14,12	100,00
Insuff. epatiche, epatomegalia . (583; 785.1) . . . . .	31,18	22,49	22,24	24,09	100,00
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	25,56	26,02	24,16	24,26	100,00
TOTALE . . . . .	<b>28,01</b>	<b>24,43</b>	<b>23,07</b>	<b>24,49</b>	<b>100,00</b>

sembrano aumentare, anche se in misura non molto sensibile, durante la stagione invernale. I tumori mostrano un'incidenza percentuale abbastanza evidente nella stagione estiva (44,45%) contro un minimo dell'11,11% in quella invernale, ma questo gruppo è presumibilmente quello nel quale la manifestazione esterna appare la più soggetta a quelle riserve di classificazione di cui si è detto in precedenza.

La mortalità presenta una stagionalità quasi nulla, piuttosto equidistribuita, con una tendenza ad una lieve maggiore frequenza primaverile ed autunnale per le malattie epatiche infettive e per quelle della cistifellea e delle vie biliari.

Passiamo infine ed esaminare la morbosità rispetto all'Arma o Servizio di appartenenza (tav. 21).

Le malattie epatiche infettive mostrano una incidenza percentuale elevata e con modeste oscillazioni differenziali nelle diverse Armi esaminate. Esse, come abbiamo visto, sono prevalentemente appannaggio della giovane età e per questo motivo siamo portati ad affermare che la bassa percentuale che si riscontra nell'Arma dei Carabinieri può risentire della differenza di età che vi si riscontra. L'Arma dei Carabinieri è infatti costituita da quadri in SPE e riunisce elementi giovani con elementi più anziani. Queste caratteristiche particolari di diversa struttura ambientale e diversa età ci portano a supporre che anche le possibilità di contagio tra i Carabinieri siano minori rispetto a quelle degli altri Corpi ed Armi costituenti il contingente di leva. La conferma delle nostre supposizioni ci può essere data dall'osservazione delle cifre percentuali relative alle malattie della cistifellea e delle vie biliari, le quali, contro un'incidenza massima che non supera mai il 23% nelle altre Armi, presenta invece per i Carabinieri, un valore percentuale del 46,24%. Lo stesso discorso può valere per le malattie degenerative del fegato che, rispetto ad un valore minimo dello 0,45% riscontrato nel Corpo degli Alpini, raggiunge nell'Arma dei Carabinieri il 6,08%.

Le professioni, le arti ed i mestieri antecedenti al servizio di leva sono stati raggruppati in otto categorie al fine di analizzarne la morbosità differenziale (tav. 22). L'analisi dei valori percentuali mostra una frequenza maggiore nei lavoratori addetti all'agricoltura e nei meccanici per le malattie infettive (rispettivamente il 44,73% ed il 40,81%). Anche le altre categorie sono comunque colpite in modo sensibile e con valori oscillanti tra il 32,75% ed il 38,32%. L'echinococcosi, pur nella limitatezza dei casi, incide nella maggior misura dello 0,64% nei lavoratori agricoli contro lo 0,13% degli impiegati e professionisti. Le forme epatodegenerative sembrano colpire maggiormente, pur con le necessarie riserve dovute al limitato numero di casi, il gruppo dei benestanti e studenti. Così pure le insufficienze epatiche sembrano prediligere percentualmente le categorie che conducono un sistema di vita meno movimentato e di tenore economico relativamente più alto, come gli impie-

TAV. 21 — MALATI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA E SPE NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E L'ARMA O SERVIZIO.

GRUPPO NOSOLOGICO	FANTERIA DI LINEA	GRANA- TIERI	BERSA- GLIERI	ALPINI	CARRISTI	PARACA- DUTISTI	CAVAL- LERIA	ARTI- GLIERIA	GENIO TRASMI- SSIONI	MOTORIZ- ZAZIONE	CARABI- NIERI	VARI ALLIEVI	VARI	TOTALE
<b>DATI ASSOLUTI</b>														
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	572	14	49	97	73	22	60	275	159	51	154	41	17	1.584
Echinococcosi (125) . . . . .	5	1	1	—	1	—	—	2	1	—	3	—	—	14
Tumori maligni (155) . . . . .	2	—	—	—	—	—	—	1	1	1	4	—	—	9
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	12	—	—	1	1	—	2	6	2	5	55	—	1	85
Insuff. epat., epatomegalia (583; 785.1) . . . . .	785	13	51	90	69	23	51	340	193	63	270	26	27	2.001
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	289	8	14	37	36	4	17	139	58	24	418	15	21	1.080
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>1.665</b>	<b>36</b>	<b>115</b>	<b>225</b>	<b>180</b>	<b>49</b>	<b>130</b>	<b>763</b>	<b>414</b>	<b>144</b>	<b>904</b>	<b>82</b>	<b>66</b>	<b>4.773</b>
<b>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE</b>														
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	34,35	38,89	42,61	43,11	40,55	44,90	46,15	36,04	38,41	35,42	17,04	50,00	25,76	33,19
Echinococcosi (125) . . . . .	0,30	2,78	0,87	—	0,56	—	—	0,26	0,24	—	0,33	—	—	0,29
Tumori maligni (155) . . . . .	0,12	—	—	—	—	—	—	0,13	0,24	0,69	0,44	—	—	0,19
Malattie degenerative del fegato (580; 581) . . . . .	0,72	—	—	0,45	0,56	—	1,54	0,79	0,48	3,47	6,08	—	1,51	1,78
Insuff. epat., epatomegalia (583; 785.1) . . . . .	47,15	36,11	44,35	40,00	38,33	46,94	39,23	44,56	46,62	43,75	29,87	31,71	40,91	41,92
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586) . . . . .	17,36	22,22	12,17	16,44	20,00	8,16	13,08	18,22	14,01	16,67	46,24	18,29	31,82	22,63
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

MALATTIE EPATOBILIARI NELL'ESERCITO

TAV. 22 — MALATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI MILITARI DI LEVA NEGLI ANNI 1964-1966, SECONDO IL GRUPPO NOSOLOGICO E LA PROFESSIONE ANTECEDENTE AL SERVIZIO MILITARE

GRUPPO NOSOLOGICO	ADDETTI AGRICOLTURA, CACCIA, PESCA	COMMERCIANTI, ALBERGATORI, CAFFETTIERI	LAVORATORI EDILI	OPERAI, MECCANICI	ARTIGIANI	IMPIEGATI PROFESSIONISTI	BENESTANTI, STUDENTI	ALTRI	TOTALE
<b>DATI ASSOLUTI</b>									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	140	89	200	384	37	250	136	201	1.437
Echinococcosi (125) . . .	2	—	2	3	—	1	1	3	12
Tumori maligni (155) .	—	—	1	—	—	1	—	—	2
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	1	—	1	2	—	1	2	2	9
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	121	128	246	423	63	373	194	161	1.709
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	49	40	72	129	13	118	61	65	547
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>313</b>	<b>257</b>	<b>522</b>	<b>941</b>	<b>113</b>	<b>744</b>	<b>394</b>	<b>432</b>	<b>3.716</b>

<b>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE</b>									
Malattie epatiche infettive e purulente (092; 582) . . . . .	44,73	34,63	38,32	40,81	32,75	33,60	34,52	46,53	38,67
Echinococcosi (125) . . .	0,64	—	0,38	0,32	—	0,13	0,25	0,69	0,33
Tumori maligni (155) .	—	—	0,19	—	—	0,13	—	—	0,05
Malattie degenerative del fegato (580; 581) .	0,32	—	0,19	0,21	—	0,13	0,51	0,46	0,24
Insuff. epatiche, epatomegalia (583; 785.1) .	38,66	49,81	47,13	44,95	55,75	50,14	49,24	37,27	45,99
Malattie della cistifellea e vie biliari (584-586)	15,65	15,56	13,79	13,71	11,50	15,87	15,48	15,05	14,72
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

gati ed i professionisti, gli artigiani, i commercianti, i benestanti e gli studenti. Il più basso valore in questa voce nosologica è dato dagli agricoltori. Trova conferma così anche dall'esame dei fattori professionali l'osservazione che le forme d'insufficienza epatica sono più frequenti nei Paesi più progrediti e quindi nelle professioni più elevate economicamente e socialmente.

#### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Al termine di questo lavoro ci sembra opportuno richiamare l'attenzione su alcuni elementi emersi dall'analisi della nostra indagine.

Innanzitutto possiamo notare che le malattie epatobiliari rappresentano, per l'ambiente militare, un gruppo di cause morbose interessanti per la loro incidenza, la loro mortalità e per le conseguenze medico-sociali legate al tasso di morbilità.

Dall'analisi dei dati di carattere generale emerge la considerazione che l'ambiente militare presenta una situazione di particolare svantaggio per le malattie infettive del fegato dovute, molto probabilmente, all'età, al tipo di ambiente. Una situazione più favorevole appare, invece, nella mortalità per malattie degenerative, le quali incidono in minor misura nei militari rispetto alla corrispondente popolazione italiana. Interessante, inoltre, ci pare l'aver osservato che i provvedimenti medico-legali che sono espressione di danno sociale più rilevante (riforme, morti) incidono nella collettività militare nella misura del solo 2% sul totale degli eventi morbosi epatobiliari. Su tale osservazione ci riproiettiamo di effettuare una ulteriore più approfondita valutazione, che al momento attuale non ci è possibile per mancanza di dati relativi ad altre collettività.

Degno di particolare attenzione ci sembra essere, inoltre, il riscontro di una più alta mortalità nei sottufficiali rispetto agli ufficiali; questo dato assume un particolare rilievo se si pensa che le stesse osservazioni erano state fatte nelle precedenti relazioni sulle malattie cardiovascolari e sui tumori.

Segnaliamo, inoltre, le correlazioni indirette esistenti tra forme morbose epatobiliari ed ambiente geografico e sociale, correlazioni che approfondite ed arricchite con materiale più numeroso e dettagliato potrebbero risultare di grande aiuto per indagare sui rapporti tra ambiente e manifestazione patologica.

Esprimiamo la speranza che la ricerca da noi effettuata possa dare risalto alle ipotesi di lavoro che, conseguenti all'analisi di dati generali, possano essere formulate su collettivi sia pure selezionati e ci auguriamo che esse siano approfondite per evidenziare il determinismo etiopatogenetico delle manifestazioni morbose, al fine di consentire una più efficace azione preventiva e curativa nella lotta contro le malattie.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno svolto un'analisi statistica sui malati e morti per malattie epatobiliari nell'Esercito. L'esame della morbosità è stato effettuato per il triennio 1964-1966, mentre la mortalità è stata studiata per il decennio 1957-1966.

Dall'analisi dei dati di carattere generale è emersa la considerazione che le malattie epatobiliari costituiscono un gruppo di cause morbose interessanti per la loro incidenza, per la mortalità, per le conseguenze medico-sociali. La morbosità e la mortalità sono state oggetto poi di una approfondita analisi differenziale riguardante l'età, il grado militare, la regione di nascita e di malattia, le stagioni, le professioni antecedenti al servizio, l'arma di appartenenza.

Si è notata nell'Esercito una situazione di svantaggio, dovuta probabilmente all'età e al tipo di ambiente, nei confronti delle malattie infettive epatiche, mentre

al contrario si è riscontrata una situazione favorevole nella mortalità per malattie epatodegenerative dei militari rispetto alla popolazione civile corrispondente. Degno di particolare attenzione sembra essere il riscontro di una più alta mortalità nei sottufficiali rispetto agli ufficiali, dato questo riscontrato anche nell'analisi sulle malattie cardiovascolari e sui tumori, che furono oggetto di precedenti relazioni.

## RESUME

Les Auteurs ont effectué une analyse statistique sur les malades et le décédés par maladies hépatobiliaires dans l'Armée. L'étude de la morbidité concerne la période 1964-1966; la mortalité, au contraire, a été observée pour les années 1957-1966.

Les Auteurs, ayant effectué l'analyse des données de caractère général ont abouti à la conclusion que les maladies hépatobiliaires revêtent un intérêt particulier pour leur incidence, pour la mortalité, et pour leurs conséquences médicales et sociales. La morbidité et la mortalité ont été l'objet d'une profonde analyse différentielle pour ce qui concerne l'âge, le rang militaire, la région de naissance et de maladie, les saisons, les professions précédentes, l'arme d'appartenance.

On a remarqué dans l'Armée une situation de désavantage (due probablement à l'âge et au type de milieu) pour ce qui concerne les maladies infectieuses hépatiques, tandis que la situation est favorable pour ce qui concerne la mortalité par maladies hépatodégénératives des militaires par rapport à la population civile correspondante. On estime digne d'une attention particulière la mortalité plus haute des sous-officiers par rapport aux officiers, une donnée qui a été relevée aussi dans l'analyse des maladies cardiovasculaires et des tumeurs, qui étaient l'objet de nos mémoires précédents.

## SUMMARY

The Authors carried out a statistical analysis on persons ill or dead from hepatic-bilious diseases in the Army. The analysis of morbidity was made with reference to the period 1964-1966, whereas the mortality was studied as for the period 1957-1966.

From the analysis of the general data, the hepatic-bilious diseases appeared to be a very interesting group of morbid causes due to their incidence, mortality, and medical-social consequences. Morbidity and mortality were studied by a differential analysis covering age, military rank, region of birth and disease, seasons, occupations before military service, etc.

An unfavourable situation was found in the Army as regards the infective hepatic diseases, due probably to age and background; on the contrary, the mortality from degenerative hepatic diseases was lower among the military than among the corresponding civil population. It is worth mentioning that the mortality of non-commissioned officers, was higher than that of officers; the same datum was recorded also in the analysis on cardiovascular diseases and on neoplasms, which were studied in the preceding reports.

Prof. FERNANDO DE RITIS - Prof. GIUSEPPE GIUSTI - Dott. BRUNO GALANTI  
Dott. GIUSEPPE RUGGIERO - Dott. FELICE PICCININO  
*della Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Napoli*

ANALISI STATISTICHE DI DATI CLINICI  
E DI LABORATORIO RILEVATI SU 909 CASI DI EPATITE  
VIRALE RICOVERATI NELLA CLINICA DELLE MALATTIE  
INFETTIVE DELL'UNIVERSITA' DI NAPOLI  
NEL QUINQUENNIO 1961-1966

P R E M E S S E

Sullo sfondo degli sconcertanti interrogativi etiologici derivanti dalla mancata coltivazione del virus, la cui esistenza è stata peraltro documentata, l'epatite virale presenta numerosi ed insoliti problemi clinici e patogenetici. Di rado nella patologia umana si osservano malattie le quali presentano, come l'epatite, una così notevole variabilità clinica. Questa è espressa dall'esistenza di vari quadri sintomatologici, alcuni dei quali profondamente differenti l'uno dall'altro ed altri rappresentanti sfumate situazioni intermedie. Consideriamo, ad esempio, nel quadro di tale variabilità sintomatologica, soltanto pochi parametri clinici fondamentali della malattia: l'ittero, la splenomegalia, la febbre, il tipo di decorso, l'esito.

L'ittero può essere assente, come nelle forme anitteriche, o essere presente ai più diversi livelli di intensità, fino a poter simulare la colostasi extraepatica. Per quanto riguarda la sua durata, l'ittero può essere fugacissimo o durare pochi giorni o qualche settimana o persistere per mesi, ad un livello stazionario oppure con episodi di recrudescenza alternati a periodi di deflessione.

La splenomegalia e l'episodio febbrile dello stadio pre-itterico sono sintomi non costanti e quando presenti possono assumere differente rilievo.

Il decorso può essere acuto, come nella maggior parte dei casi di media gravità, o subacuto, come nei casi con un decorso di qualche mese, oppure cronico. In quest'ultimo caso la malattia può essere ancora reversibile oppure progressivamente evolutiva.

Infine l'esito della malattia copre una gamma di possibilità diversissime e talora opposte tra di loro: guarigione completa ed a breve distanza dall'inizio; guarigione completa ma tardiva dopo lunghi decorsi subacuti; guarigione incompleta con normalizzazione di un certo

---

Gli Autori ringraziano l'Istituto Centrale di Statistica ed in particolare il Prof. Franco Giusti e il Dott. Renato Guarini dell'Ufficio Studi per la collaborazione data nella elaborazione statistica dei dati.



numero di segni clinici e di laboratorio, ma con persistente anormalità di altri; evoluzione in cirrosi postnecrotica; morte per atrofia acuta, che può presentarsi anche in fasi molto precoci della malattia.

Di fronte a tale variabilità è naturale che il clinico debba tentare, attraverso una valutazione dei dati emergenti dalle singole osservazioni, di formulare una prognosi. Ebbene, questo tentativo, qualora ci si riferisca ai singoli casi, può avere un insuccesso totale o essere spesso fortemente imbarazzante. Nessun giudizio prognostico formulato precocemente per i singoli casi di epatite ha una concreta validità: ciò significa che nessun tipo di sintomatologia clinica e nessun parametro umorale consentono di prevedere, con sufficiente attendibilità e costanza, le modalità del decorso successivo e l'esito cui andrà incontro un determinato caso. La nostra previsione potrà essere valida per un certo numero di casi, ma essere smentita dal decorso successivo in un certo numero di altri. Ad esempio, non è infrequente osservare come casi, iniziati con il quadro banale di una epatite itterica non complicata, possano scivolare verso il coma irreversibile per sopravvenuta acutissima, estesa necrosi epatica od avviarsi verso situazioni di epatite cronica attiva evolvente verso l'insufficienza epatica. La possibilità inversa, per quanto meno frequente, è anch'essa osservabile: quadri inizialmente presentanti segni di alta gravità con coma epatico ed insufficienza acuta possono imprevedibilmente sdrammatizzarsi con la regressione del coma e della sindrome da insufficienza ed evolvere verso la completa guarigione.

E' nei compiti e nelle possibilità dei metodi statistici evidenziare, in una massa di dati, associazioni fenomenologiche che non sono rilevabili all'esame dei singoli casi e dedurre pochi valori efficacemente indicativi di fenomeni generalmente validi.

Abbiamo perciò eseguito uno studio statistico della nostra casistica clinica, la quale si presenta idonea, non solo per il numero consistente dei casi (circa 1.000), quanto, soprattutto, per l'omogeneità ed accuratezza dei rilevamenti clinici e dei parametri umorali sistematicamente eseguiti.

#### COMPOSIZIONE DELLA CASISTICA E RILEVAZIONE DEI DATI

La presente casistica è composta di 909 casi di epatite virale ricoverati nella Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Napoli negli anni 1961-1966. Sono stati esclusi dalla casistica, per evitare vizi di campionamento:

— i pazienti che all'atto del ricovero presentavano coma o grave compromissione dello stato generale e che quindi erano stati indotti al ricovero dalla gravità della sintomatologia clinica;

— i pazienti nei quali vi era o deposizione anamnestica di prece-

denti episodi di ittero o documentata compromissione della funzionalità epatica già prima dell'inizio dell'epatite;

- i pazienti affetti da epatite virale anitterica;
- i pazienti con precedente anamnestico di trasfusioni di sangue o di plasma;
- le donne in stato di gravidanza.
- i pazienti nei quali la comparsa dell'ittero precedeva di oltre 120 giorni la data del ricovero in Clinica.

E' da precisare inoltre che nella Clinica delle Malattie Infettive non vengono ricoverati pazienti al di sotto dei due anni di età.

Tra i vari dati clinici e di laboratorio, rilevati alla data dell'ingresso in Clinica, sono stati utilizzati per l'elaborazione statistica i seguenti:

- a) *età*;
- b)  *sesso*;
- c) *temperatura corporea*: rilevazione o sicura deposizione anamnestica di movimento febbrile;
- d) *epatomegalia*;
- e) *splenomegalia*;
- f) *glutammico-ossalacetico transaminasi del siero (GOT)*: determinazioni eseguite con il metodo di Tonhazy e Collaboratori, modificato da De Ritis e Collaboratori. Valori espressi in UI/l (37° C);
- g) *glutammico-piruvico transaminasi del siero (GPT)*: determinazioni eseguite con il metodo di Tonhazy e Collaboratori, modificato da De Ritis e Collaboratori. Valori espressi in UI/l (37° C);
- h) *GOT/GPT ratio*;
- i) *bilirubina totale del siero*: determinazioni eseguite con la tecnica di Malloy ed Evelin. Valori espressi in mg% (a);
- l) *reazione di Mallen*: reazione di flocculazione in presenza di una soluzione iodoiodurata eseguita secondo la tecnica originale di Mallen. Valori espressi in: negatività; lieve positività; media positività; intensa positività (b).

All'atto della dimissione venivano rilevati i seguenti dati utilizzati per l'elaborazione statistica:

- a) *durata della degenza* (espressa in giorni);
- b) *esito della malattia*, schematicamente codificato secondo le seguenti modalità:

---

(a) In un certo numero di casi la determinazione della bilirubinemia non è stata eseguita entro i primi due giorni dalla data del ricovero in Clinica. Questi valori non sono stati utilizzati per la elaborazione statistica dei dati relativi ai pazienti del gruppo I e II. — (b) In alcuni pazienti invece della Mallen è stata eseguita la reazione di Takata Ara. Questi dati non sono stati utilizzati per l'elaborazione.

1) *guarigione*: rientrano in questo gruppo quei pazienti che in due controlli ripetuti a breve intervallo di tempo (5-6 giorni) presentavano i seguenti valori degli indici di laboratorio presi in esame:

GOT e GPT del siero:  $\leq 70$  UI/l ( $37^{\circ}$  C);

bilirubinemia totale:  $\leq 1.2$  mg%;

reazione di Mallen: negativa o lievemente positiva.

Tali reperti sono risultati quasi costantemente associati ad una completa regressione della sintomatologia clinica della malattia. Il residuo di una modesta epatosplenomegalia, dopo la normalizzazione dei reperti clinici e di laboratorio, non è stato considerato come segno di attività della malattia. I pazienti considerati « guariti » sono sempre stati dimessi il giorno successivo a quello del secondo controllo che documentava la normalizzazione dei dati di laboratorio;

2) *miglioramento assente o poco rilevante*: sono stati inclusi in questo gruppo quei pazienti che all'atto della dimissione presentavano valori di GOT e GPT del siero  $> 200$  UI/l ( $37^{\circ}$  C) associati ad intensa positività della reazione di Mallen. Tali reperti si accompagnavano frequentemente a segni clinici di attività della malattia (epatosplenomegalia e talvolta a iperbilirubinemia);

3) *decesso*;

4) *esito non valutabile*: sono inclusi in questo gruppo tutti i pazienti non compresi nei gruppi 1, 2 e 3.

I 909 casi osservati sono stati preliminarmente ripartiti in più gruppi in relazione all'intervallo di tempo esistente tra data d'insorgenza dell'ittero e data del ricovero in Clinica. Si è ritenuto necessario ripartire la casistica globale in differenti gruppi perché i vari intervalli di tempo tra insorgenza dell'ittero e ricovero in clinica implicano una differente selezione dei pazienti che si ricoverano in Clinica nell'ambito della popolazione globale dei malati. Quale riferimento convenzionale dell'inizio della malattia è stata adottata la data d'insorgenza dell'ittero, secondo la deposizione anamnestica dei malati. Ciò perché l'ittero rappresenta nella massima parte dei casi il sintomo più evidente del quadro clinico e quello che generalmente viene rilevato con maggiore immediatezza dagli infermi.

I 909 casi osservati sono stati quindi così ripartiti:

*gruppo I* - 668 casi ricoverati entro 10 giorni dal manifestarsi dell'ittero;

*gruppo II* - 143 casi ricoverati in Clinica tra l'11° ed il 20° giorno dal manifestarsi dell'ittero;

*gruppo III* - 52 casi ricoverati in Clinica tra il 21° ed il 30° giorno dal manifestarsi dell'ittero;

*gruppo IV* - 46 casi ricoverati in Clinica oltre il 31° e fino al 120° giorno dal manifestarsi dell'ittero.

Il gruppo I costituisce a nostro avviso il campione più rappresentativo dei caratteri della popolazione globale dei pazienti affetti da epatite virale. Ciò perché il ricovero in Clinica, avvenuto precocemente, è stato prevalentemente condizionato dalle prime manifestazioni cliniche della malattia e non è stato condizionato in maniera rilevante dalle modalità evolutive della stessa.

## RISULTATI

Vengono prima riportate, separatamente per ciascuno dei 4 gruppi, le caratteristiche distributive dei risultati rilevati, con una preliminare comparazione statistica tra i vari gruppi. In seguito saranno esposti i risultati di una più approfondita analisi probabilistica eseguita nei pazienti dei gruppi I e II (a).

### CARATTERISTICHE DISTRIBUTIVE

A) *Vengono riportati innanzitutto i risultati relativi al « gruppo I » costituito dai casi nei quali il ricovero in Clinica è avvenuto entro 10 giorni dall'insorgenza dell'ittero.*

#### *Rilievi eseguiti all'epoca dell'ingresso in Clinica*

*Rilievi anamnestici o clinici* - Nelle tavole 1, 2, 3, 4 e 5 sono riportate, per ciascun sesso e per il totale delle osservazioni, le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali in relazione ai caratteri: età; intervallo tra insorgenza dell'ittero e ricovero in Clinica; temperatura corporea; epatomegalia; splenomegalia. Inoltre nel grafico 1 è riportata la distribuzione dei casi osservati secondo l'età.

Dall'esame della tavola 1 e del grafico 1 appare evidente la chiara prevalenza dei pazienti di età inferiore ai 10 anni (che rappresentano circa il 40% della casistica); tale prevalenza è presumibilmente minore di quella esistente nella popolazione globale dei malati. Ciò sia perché nella Clinica non vengono ricoverati i pazienti di età inferiore ai 2 anni sia perché un'aliquota dei malati di età infantile non viene ricoverata per la particolare tenuità sintomatologica che frequentemente l'epatite virale presenta in età pediatrica. Si può anche rilevare che esiste una discreta percentuale di pazienti di età adulta ed anche avanzata.

---

(a) Le tavole e i grafici sono riportati in appendice.

Dall'esame della tavola 2 si osservano le alte frequenze in corrispondenza degli intervalli di 5 giorni (circa il 32%) e di 10 giorni (circa il 25%). Ciò è imputabile a fenomeni di distorsione che si presentano in molte rilevazioni statistiche, dovuti alla tendenza a dichiarare cifre terminanti per 0 e per 5.

Dall'esame della tavola 3 appare che nell'assoluta maggioranza dei malati (circa 72%) non vi è stata sicura deposizione anamnestica o rilevazione obbiettiva di temperatura febbrile. Nel 14% circa dei pazienti si è avuta temperatura febbrile di media entità. Il riscontro di febbre elevata risulta non molto frequente.

Dall'esame della tavola 4 appare che l'assenza di epatomegalia è un evento estremamente infrequente. Nella maggioranza dei casi è stata rilevata epatomegalia di lieve o media entità.

Dall'esame della tavola 5 appare che in circa il 63% della casistica è stata rilevata splenomegalia di lieve o media entità; infrequente il rilievo di cospicua splenomegalia (circa il 2%).

*Risultati degli accertamenti diagnostici* - Nelle tavole 6, 7, 8, 9 e 10 e nei grafici 2, 3, 4 e 5 sono riportate per ciascun sesso e per il totale delle osservazioni le distribuzioni delle frequenze assolute percentuali in relazione ai caratteri: GOT; GPT; GOT/GPT ratio; bilirubinemia; reazione di Mallen. Sono anche riportati alcuni parametri sintetici delle distribuzioni suddette e precisamente: media aritmetica, scarto quadratico medio, coefficiente di variazione, quartili ed indice di simmetria.

Come può osservarsi dall'esame della tavola 6 e del grafico 2, la distribuzione dei casi osservati secondo i valori di GOT è unimodale con lievissima asimmetria destra (indice di simmetria 0,42); l'incidenza percentuale di casi con valori di GOT inferiori a 200 UI/l è circa del 12%. Il valore modale cade nella classe 400-600 UI/l. La media è pari a 484,1 UI/l. Si rileva infine la presenza di circa il 2% di casi con valori superiori a 1.000 UI/l. La variabilità del fenomeno è rilevante, come appare dal valore del coefficiente di variazione pari a 49,5%.

Dalla tavola 7 e dal grafico 3 può osservarsi che la distribuzione dei casi in relazione ai valori di GPT del siero presenta due massimi di frequenza. Tuttavia, soltanto il primo può interpretarsi come effettivo massimante corrispondente al valore modale (classe 600-800 UI/l). Il secondo massimo di frequenza, corrispondente alla classe 1.000-1.200 UI/l, è invece da attribuirsi al fatto che la metodica di Tonhazy e Collaboratori ha l'optimum di sensibilità nell'ambito dei valori compresi tra le 100 e le 1.000 UI/l. Pertanto, poiché nella classe 1.000-1.200 UI/l vengono ad essere incluse anche delle unità aventi in realtà valori superiori, il suddetto massimante deve essere considerato come conse-

guenza di una limitazione tecnica (a). Ciò si riflette anche nel valore dell'indice di simmetria che deporrebbe per una distribuzione perfettamente simmetrica. Tenendo conto di quanto detto, la distribuzione dei casi in relazione alle classi di valori di GPT analogamente a quanto osservato per la GOT può essere considerata unimodale con lieve asimmetria destra. E' interessante inoltre osservare la bassissima percentuale (1,50%) di casi con valori di GPT inferiori a 200 UI/l. Il valore medio è stato di 800,1 UI/l con elevato coefficiente di variazione 40,4%.

Il grafico 4 e la tavola 8 evidenziano chiaramente l'unimodalità della distribuzione dei casi rispetto ai valori di GOT/GPT ratio ed il notevole grado di simmetria (indice di simmetria 0,32). Il valore modale cade nella classe 0,51-0,60; in questa stessa classe cade anche il valore della media, pari a 0,59. Si nota, altresì, un forte addensamento di casi intorno al suddetto valore medio, per cui la variabilità risulta notevolmente più bassa che nelle distribuzioni precedentemente esaminate. Il coefficiente di variazione è del 26,3%. La percentuale di casi con rapporto superiore a 0,80 è del 10% circa.

Il grafico 5 e la tavola 9 mostrano che la distribuzione dei casi del gruppo I in relazione alle classi dei valori della bilirubinemia totale è unimodale con notevole asimmetria destra dovuta alla presenza di un numero cospicuo di casi con valori elevati della bilirubinemia. Infatti la moda cade nella classe 2,1-4,0 mg%, mentre la media assume il valore di 6,54 mg%; molto elevati risultano, inoltre, lo scarto quadratico medio ed il coefficiente di variazione.

Nella tavola 10 è riportata la distribuzione dei casi in relazione ai risultati della reazione di Mallen. Dall'esame della tavola risulta una notevole incidenza di casi con negatività della reazione (circa il 33%); la massima percentuale dei casi presenta una lieve o media positività della reazione (circa il 58%). Lieve risulta infine l'incidenza dei casi con intensa positività della reazione.

#### *Rilievi eseguiti all'epoca della dimissione dalla Clinica*

Nella tavola 11 e nel grafico 6 sono riportate le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali dei pazienti del gruppo I in relazione al carattere « durata della degenza ».

Nella tavola 12 e nel grafico 7 sono riportate le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali in relazione alla durata della degenza dei soli pazienti del gruppo I dimessi con esito « guarigione ».

---

(a) Ai fini diagnostici questo errore di stima, che può essere ovviato ripetendo la determinazione con il metodo di Tonhazy utilizzando minori quantità di siero o avvalendosi del metodo spettrofotometrico, non ha nessuna rilevanza, in quanto i valori di GPT superiori a 1.000 UI/l sono di per sé probativi per la diagnosi di epatite virale.

Infine, nella tavola 13 sono riportate le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali dei pazienti del gruppo I in relazione al carattere « esito della malattia ».

La tavola 11 ed il grafico 6 mostrano che la distribuzione di tutti i pazienti del gruppo I, in relazione alle classi di valori di durata della degenza, è unimodale con notevole asimmetria destra. Ciò è dovuto alla presenza di un numero relativamente limitato di casi (circa il 4% dei pazienti con durata della degenza superiore a 80 giorni) nei quali la durata della degenza è di gran lunga superiore, tanto al valore modale (che ricade nella classe 21-30 giorni), tanto al valore medio (38,5 giorni).

L'esame della tavola 12 e del grafico 7 mostra che non vi sono sostanziali differenze tra le caratteristiche distributive in relazione alla durata della degenza di tutti i pazienti del gruppo I e dei soli pazienti dimessi con esito « guarigione ». In questi ultimi si nota solo un'incidenza inferiore di casi con durata della degenza superiore ai 90 giorni.

Dall'esame della tavola 13 appare evidente la preponderante percentuale di pazienti nei quali è stato rilevato l'esito « guarigione » (circa l'80%). L'incidenza di casi mortali è stata dello 0,75%. Inoltre per circa il 7% di pazienti al termine della degenza è stato rilevato l'esito codificato come « miglioramento assente o poco rilevante ». In relazione alla persistente compromissione di alcuni accertamenti diagnostici (come precedentemente precisato) in circa il 13% dei pazienti l'esito è stato codificato « non valutabile ».

*B) Vengono ora esposti i risultati relativi al gruppo II, costituito dai casi nei quali il ricovero in Clinica è avvenuto tra l'11° ed il 20° giorno dall'insorgenza dell'ittero.*

#### *Rilievi eseguiti all'epoca dell'ingresso in Clinica*

*Rilievi anamnestici e clinici* - Nelle tavole 14, 15, 16, 17 e 18 sono riportate, per ciascun sesso e per il totale delle osservazioni, le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali, in relazione ai caratteri: età; l'intervallo tra l'insorgenza dell'ittero ed il ricovero in Clinica; temperatura corporea, epatomegalia; splenomegalia. Nel grafico 8 si riporta la distribuzione dei casi osservati secondo l'età.

Appare evidente dai dati riportati nella tavola 14 e nel grafico 8 che in questo secondo gruppo di pazienti le caratteristiche distributive sono differenti da quelle del primo. Si osserva infatti una distribuzione bimodale con due massimi di frequenza (ciascuno pari a circa il 14%) nelle classi 6-10 anni e 36-40 anni. Notevolmente minore è la percentuale dei pazienti di età inferiore ai 10 anni.

Dall'esame della tavola 15 si rileva una frequenza notevolmente elevata in corrispondenza dell'intervallo « 15 giorni » (circa il 53%). Ciò



va interpretato in base ai già citati fenomeni di distorsione che si presentano in taluni tipi di rilevazioni statistiche.

Dall'esame delle tavole 16, 17 e 18 appare che le caratteristiche distributive dei pazienti del gruppo II in relazione ai caratteri « febbre; epatomegalia; splenomegalia » mostrano rispetto ai pazienti del gruppo I soltanto lievi variazioni, che peraltro risultano non significative, come appresso verrà precisato.

*Risultati degli accertamenti diagnostici* - Nelle tavole 19, 20, 21, 22 e 23 e nei grafici 9, 10, 11 e 12 sono riportate per ciascun sesso e per il totale delle osservazioni le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali in relazione ai caratteri: GOT; GPT; GOT/GPT ratio; bilirubinemia; reazione di Mallen.

Dall'esame delle tavole 19, 20 e 21 e dei grafici 9, 10 e 11 appare che le caratteristiche distributive dei pazienti del gruppo II in relazione ai caratteri GOT, GPT e GOT/GPT ratio sono analoghe a quelle dei pazienti del gruppo I. Si osserva uno spostamento, statisticamente non significativo, delle medie e delle mode verso valori lievemente inferiori di GOT e GPT. Il valore medio del GOT/GPT ratio è invece lievemente più elevato. La differenza è statisticamente significativa.

Dalla tavola 22 e dal grafico 12 appare che nei pazienti del gruppo II vi è una più elevata percentuale di casi con valori elevati o molto elevati della bilirubinemia; pertanto, pur non essendovi uno spostamento della moda, il valore medio della bilirubinemia totale è chiaramente più elevato; la differenza è statisticamente significativa ( $P < 0,001$ ).

Dall'esame della tavola 23 risulta che la distribuzione percentuale dei pazienti del gruppo II in relazione al risultato della reazione di Mallen è praticamente sovrapponibile a quello dei pazienti del gruppo I.

#### *Rilievi eseguiti all'epoca della dimissione*

Nella tavola 24 e nel grafico 13 sono riportate le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali dei pazienti del gruppo II in relazione al carattere « durata della degenza ».

Nella tavola 25 e nel grafico 14 sono riportate le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali dei soli pazienti del gruppo II dimessi con esito « guarigione » in relazione alla durata della degenza.

Infine, nella tavola 26 sono riportate le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali dei pazienti del gruppo II in relazione al carattere « esito della malattia ».

Non si osservano sostanziali differenze rispetto alle caratteristiche distributive dei pazienti del gruppo I in relazione agli stessi caratteri.

C) Vengono infine riportati i risultati relativi ai gruppi III e IV, i quali sono caratterizzati da una minore numerosità e, per quanto con-



cerne il gruppo IV, da una notevole variabilità dell'intervallo tra data d'insorgenza dell'ittero e data di ricovero in Clinica.

Nelle tavole 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 e 37 vengono riportate, per il totale delle osservazioni di ciascun gruppo, le distribuzioni delle frequenze assolute e percentuali in relazione ai caratteri: età; intervallo tra insorgenza dell'ittero e ricovero in Clinica; temperatura corporea; epatomegalia; splenomegalia; GOT; GPT; GOT/GPT ratio; bilirubinemia; risultato della reazione di Mallen; durata della degenza.

Nella tavola 38 vengono riportate le distribuzioni rispetto alla durata della degenza dei pazienti dei gruppi III e IV, nei quali all'atto della dimissione è stato rilevato l'esito « guarigione ».

Nella tavola 39 vengono riportate, per il totale delle osservazioni di ciascun gruppo, le caratteristiche distributive in relazione all'esito della malattia.

Dall'esame delle tavole illustranti i caratteri distributivi dei gruppi III e IV appare quanto segue:

— in relazione all'età (tavola 27), le caratteristiche distributive sono analoghe a quelle del gruppo II e, come queste, si differenziano da quelle del gruppo I;

— in relazione all'intervallo tra insorgenza dell'ittero e ricovero in Clinica (tavola 28), nei pazienti del gruppo III vi è notevole prevalenza delle frequenze corrispondenti a 30 giorni; nel gruppo IV invece vi è lieve prevalenza delle classi 31-40;

— in relazione alla temperatura corporea, epatomegalia e splenomegalia (tavola 29, 30 e 31), non vi sono rimarchevoli differenze rispetto ai gruppi precedenti;

— in relazione ai caratteri GOT e GPT (tavole 32 e 33), si osserva nei confronti dei gruppi precedenti, una progressiva diminuzione dei valori mediani e medi (statisticamente significativa nel IV gruppo);

— in relazione al carattere GOT/GPT ratio (tavola 34), le caratteristiche distributive sono analoghe a quelle del gruppo I;

— in relazione al carattere « bilirubinemia » (tavola 35), nei pazienti del gruppo III le caratteristiche distributive sono analoghe a quelle osservate nel gruppo I; nel gruppo IV vi è invece una diminuzione del valore medio, statisticamente significativa;

— in relazione al carattere « reazione di Mallen » (tavola 36), non si osservano differenze degne di rilievo nei riguardi dei precedenti gruppi;

— in relazione al carattere « durata » di tutti i casi di ciascun gruppo (tavola 37), si osserva una rilevante incidenza di casi a decorso protratto nei pazienti del gruppo IV; di conseguenza, la durata media della degenza è in questo gruppo notevolmente e significativamente più lunga che nei gruppi precedenti. Quando si consideri invece la distribuzione

in relazione alla durata dei soli casi dimessi « guariti » (tavola 38), non si osservano differenze tra i due gruppi;

— in relazione al carattere « esito » (tavola 39), è evidente nei pazienti del gruppo IV la maggiore incidenza percentuale di casi nei quali all'atto della dimissione è stato rilevato l'esito codificato come « miglioramento assente o poco rilevante ». La differenza è significativa rispetto ai pazienti del gruppo I, come verrà in seguito riportato.

#### COMPARAZIONE STATISTICA PRELIMINARE TRA I GRUPPI I, II, III E IV

E' stata eseguita l'analisi delle medie dei caratteri: GOT, GPT, GOT/GPT ratio, bilirubinemia, durata della degenza, durata della degenza nei pazienti dimessi con esito codificato come « guarigione », confrontando i risultati rilevati nel gruppo II, III e IV con quelli rilevati nel gruppo I. I dati ottenuti vengono riportati nella tavola 40.

Dall'esame della tavola appare evidente la progressiva diminuzione dei valori medi di GOT e GPT. Tale diminuzione è, per la GOT, altamente significativa nel gruppo IV; per la GPT, significativa nel gruppo III ed altamente significativa nel gruppo IV. La media dei valori di bilirubinemia è più elevata nei pazienti del gruppo II e più bassa nei pazienti del gruppo IV; entrambe le differenze sono altamente significative ( $P < 0,001$ ).

Per quanto riguarda la durata della degenza, questa appare in media notevolmente più lunga solo nei pazienti del gruppo IV; la differenza è altamente significativa ( $P < 0,001$ ). Quando però venga considerata la durata della degenza dei soli pazienti dimessi con esito « guarigione », non si osserva alcuna differenza tra i gruppi.

Per paragonare tra i vari gruppi i caratteri « temperatura corporea, epatomegalia, splenomegalia, risultato della reazione di Mallen, esito (rilevato al termine della degenza) » è stata utilizzata l'analisi delle frequenze. A tal fine è stato calcolato il  $\chi^2$  di Pearson in tabelle  $2 \times 2$ . I confronti sono stati eseguiti sempre tra il gruppo I e ciascuno degli altri gruppi. Ogni carattere è stato considerato con due modalità, così come precisato:

— *febbre*: « assente » o « presente » (rilevazione o sicura deposizione anamnestica di temperatura corporea pari o superiore a  $37^{\circ}5$  C);

— *epatomegalia*: « assente » o « presente » (fegato debordante di due o più dita dall'arcata costale);

— *splenomegalia*: « assente » o « presente » (milza debordante di un dito o più dall'arcata costale);

— *reazione di Mallen*: « negativa » (negatività o lieve positività) o « positiva » (media o intensa positività della reazione);

— *esito*: « guarigione » ossia esito codificato « guarigione » (a) o « non guarigione » ossia esito codificato nelle altre modalità.

Il risultato delle analisi delle frequenze è riportato nella tavola 41. Dall'esame della tavola si rileva la mancata significatività dei confronti relativi alle modalità considerate dei caratteri « febbre, epatomegalia, splenomegalia e risultato della reazione di Mallen ». Si osserva, invece, significatività dei confronti relativi al carattere « esito ». Ciò perché nei pazienti del gruppo III e IV si rileva una minore percentuale di pazienti dimessi con esito « guarigione », come appare dalle tavole 42 e 43.

Dalla valutazione complessiva dei dati che sono stati fino ad ora riportati risulta che i gruppi I, II, III e IV differiscono tra loro per alcuni dei caratteri considerati. Le differenze di maggior rilievo sono probabilmente la più elevata bilirubinemia nei casi del gruppo II; la più lunga durata di degenza nei casi del gruppo IV; la minore incidenza di esito di « guarigione » nei casi dei gruppi III e IV.

Appare logico presumere che i pazienti del gruppo I, il più numeroso, rispecchino con maggiore fedeltà le caratteristiche della popolazione globale dei malati, in quanto, come è stato precedentemente detto, il precoce ricovero è stato in massima parte condizionato dall'insorgenza della malattia e non in misura rilevante dalle modalità evolutive della stessa.

Nei pazienti dei gruppi II e III, oltre ai valori medi di bilirubinemia che sono più elevati di quelli del gruppo I, anche i valori delle transaminasi del siero, tenuto conto del sempre maggiore intervallo di tempo trascorso dall'inizio dell'ittero, si mantengono elevati.

Appare pertanto presumibile che alla formazione di questi gruppi, legata al ricovero in Clinica dei loro componenti in fase meno precoce, contribuiscono fattori di selezione derivanti dall'andamento relativamente protratto della malattia ed in particolare dalla persistenza del sintomo ittero e dei valori elevati delle transaminasi del siero.

Il gruppo IV è caratterizzato da una notevole eterogeneità. Esso infatti è composto di pazienti ricoverati in Clinica da 1 a 4 mesi dall'insorgenza dell'ittero (tav. 28). E' quindi evidente che esso non può essere assimilato ai primi tre gruppi perché alla sua formazione hanno contribuito fattori di selezione legati alla marcata atipia del decorso della malattia. Si è ritenuto pertanto di eseguire una più approfondita analisi probabilistica dei risultati nei pazienti del I e del II gruppo.

#### ANALISI PROBABILISTICHE

L'analisi probabilistica più valida che può condursi su un insieme di unità statistiche per le quali si disponga delle misure di caratteri qua-

---

(a) Vedi pag. 238.

litativi e quantitativi rilevati simultaneamente deve basarsi su uno schema complesso, in cui possibilmente siano prese in considerazione tutte le combinazioni delle modalità dei fattori che presentano un maggior interesse ai fini della ricerca. Detto schema multiplo va realizzato naturalmente in modo che il numero delle unità osservate ricadenti nelle celle corrispondenti alle diverse modalità considerate sia sufficiente a garantire stime valide dei parametri della massa (medie, varianze, ecc.). Detto vincolo impone necessariamente delle limitazioni sul numero dei fattori da considerare e delle relative modalità.

La tecnica adottata ai fini della suddetta analisi multipla è stata l'analisi delle medie (*a*), eseguita secondo i procedimenti sviluppati dal Prof. Pompilj con la « disposizione dicotomica » dei dati rilevati. Tale tecnica è già stata ampiamente utilizzata nella statistica applicata alle scienze mediche e biologiche.

Un primo gruppo di elaborazioni è stato effettuato per analizzare la dipendenza di alcuni caratteri rilevati alla data dell'ingresso in Clinica, da altri rilevati contemporaneamente. In un secondo gruppo di elaborazioni invece è stata analizzata la dipendenza della durata della degenza in Clinica da alcuni caratteri rilevati alla data dell'ingresso in Clinica.

Ai fini della costruzione degli schemi di tabelle, i vari caratteri presi in esame sono stati considerati ciascuno con due modalità, e precisamente:

- sesso: « maschile » e « femminile »;
- GPT: « molto alta » ( $> 900$  UI/1) ed « alta » ( $\leq 900$  UI/1);
- ratio: « alto » ( $> 0,50$ ) e « basso » ( $\leq 0,50$ );
- Mallen: « negativa » (negatività o lieve positività) e « positiva » (media positività o intensa positività della reazione);
- bilirubinemia totale: « alta » ( $> 7$  mg%) e « bassa » ( $\leq 7$  mg%);
- splenomegalia: « assente » e « presente » (milza debordante almeno un dito dall'arcata costale);
- epatomegalia: « assente » e « presente » (fegato debordante di due o più dita dall'arcata costale);
- febbre: « assente » e « presente » (sicura deposizione anamnestica o rilievo di temperatura corporea superiore al  $37^{\circ}4$  C).

#### *Analisi dei valori di bilirubinemia*

Una prima elaborazione dei valori di bilirubinemia è stata effettuata in relazione ai caratteri « sesso, GPT, ratio, Mallen » con le modalità precedentemente specificate (tavola 44).

---

(a) I valori della *t* di Student calcolati in base a tale analisi sono stati confrontati con i corrispondenti valori della distribuzione teorica a livelli di probabilità del 5%, dell'1% e dell'1‰; la significatività degli indici calcolati è indicata nelle tavole rispettivamente con uno, due o tre asterischi.

L'analisi ha mostrato che i valori medi di bilirubinemia sono significativamente più alti nei pazienti con GPT « molto alta », ratio « alto » e Mallen « positiva »; non significative sono risultate tutte le interazioni di qualunque ordine.

Tenendo conto di detti risultati, l'elaborazione è stata ripetuta in relazione ai soli caratteri « GPT, ratio e Mallen », eliminando il carattere « sesso » non influente: I risultati dell'analisi, riportati nella tavola 45, sono in pieno accordo con i dati della tavola 44. Anche in questa nuova elaborazione le interazioni non sono risultate significative.

E' stata anche eseguita un'analisi delle medie dei valori della bilirubinemia in relazione ai seguenti altri caratteri: febbre, epatomegalia, splenomegalia. I risultati dell'analisi, riportati nella tavola 46, non sono statisticamente significativi.

#### *Analisi dei valori di GPT*

Nelle tavole 47 e 48 sono riportati i risultati di due analisi delle medie dei valori di GPT. La prima in relazione ai caratteri: sesso, ratio, bilirubina, Mallen (tav. 47). La seconda in relazione ai caratteri: febbre, epatomegalia, splenomegalia (tav. 48). Dai dati delle due tavole non risulta alcuna dipendenza statisticamente significativa dei valori di GPT dai caratteri considerati.

#### *Analisi dei valori del GOT/GPT ratio*

I valori del rapporto GOT/GPT sono stati analizzati innanzi tutto con riferimento ai caratteri: bilirubinemia, GPT e Mallen (tav. 49). I risultati mostrano che i valori di GOT/GPT ratio sono significativamente più elevati nei pazienti con bilirubinemia « alta ».

I valori del GOT/GPT ratio sono anche stati analizzati con riferimento ai caratteri: sesso, epatomegalia, splenomegalia e febbre (tav. 50). I risultati mostrano che i valori del GOT/GPT ratio sono più alti nei pazienti splenomegalici. E' stata anche evidenziata significatività della interazione « epatomegalia-splenomegalia ».

#### *Analisi della durata della degenza in Clinica*

Si è ritenuto che la durata della degenza in Clinica sia indicativa della durata della malattia nei pazienti nei quali all'atto della dimissione è stato rilevato l'esito codificato « guarigione ». Ciò perché, come è stato precedentemente esposto, la dimissione dei pazienti « guariti » avveniva in coincidenza cronologica con il normalizzarsi delle prove di laboratorio. Pertanto l'analisi della durata della degenza è stata eseguita nei casi del gruppo I dimessi « guariti ».

Una prima analisi della durata della degenza è stata eseguita rispetto ai caratteri: sesso, febbre, GPT, bilirubinemia (tav. 51). Dai dati risulta che i valori medi di durata della degenza sono più elevati nei pazienti con GPT « molto alta » e bilirubinemia « alta », senza significatività delle interazioni. L'elaborazione è stata quindi ripetuta eliminando i caratteri non influenti (tav. 52). I risultati sono in pieno accordo con i risultati della tavola 51.

Inoltre, sempre nei pazienti del gruppo I, dimessi con esito « guarigione », la durata della degenza è stata analizzata con riferimento ai caratteri « febbre, Mallen ed epatomegalia » (tav. 53). I risultati non sono statisticamente significativi.

Per l'esecuzione dell'analisi delle medie secondo la tecnica di Pompilj nei pazienti del gruppo II è stato necessario limitare il numero dei caratteri da prendere in esame in ciascuna elaborazione, in rapporto alla minore numerosità di questo gruppo. Tutti i caratteri presi in esame sono stati sempre considerati con le stesse modalità precedentemente esposte (vedi pag. 245). Infine l'analisi è stata eseguita solo per lo studio di alcune più importanti correlazioni risultate significative nei pazienti del gruppo I.

#### *Analisi delle medie dei valori di bilirubinemia*

Una prima elaborazione è stata eseguita in relazione ai caratteri « GPT e Mallen » (tav. 54); una seconda elaborazione in relazione ai caratteri « ratio e Mallen » (tav. 55).

Dai dati esposti nelle due tavole risulta che anche nei pazienti del gruppo II la media dei valori di bilirubinemia è più elevata nei pazienti con GPT « molto alta » e con GOT/GPT ratio « alto ».

La durata della degenza nei pazienti del gruppo II dimessi con esito « guarigione » è stata analizzata in relazione rispettivamente ai caratteri « GPT e bilirubinemia » e, quindi, « febbre e Mallen ».

A differenza di quanto evidenziato nel gruppo I non sono state rilevate relazioni statisticamente significative. I dati relativi a queste elaborazioni per brevità non vengono riportati in tavole.

Dai risultati delle analisi delle medie fin qui esposti non è risultata alcuna relazione statisticamente significativa tra ciascuno dei caratteri: GPT; GOT/GPT ratio; bilirubinemia; durata della degenza ed il sesso.

Poiché però nelle analisi precedentemente citate non è stato studiato il carattere « età », si è ritenuto opportuno nei pazienti del gruppo I eseguire, rispetto al « sesso », un'analisi delle medie dei valori di GPT, GOT/GPT ratio, bilirubinemia e durata della degenza, rilevati in differenti classi di età. Per questo tipo di analisi le classi di età sono state così formate:

- da 2 a 6 anni;
- da 7 a 13 anni;
- da 14 a 40 anni;
- da 41 a 50 anni;
- 51 anni ed oltre.

Con tale tipo di classificazione si è ritenuto di poter costituire dei gruppi con caratteristiche differenti in relazione a varie fasi di maturità sessuale.

I risultati delle analisi delle medie così eseguite vengono riportati nella tavola 56.

Dai dati riportati appare che le medie di GPT, di GOT/GPT ratio, di bilirubinemia e di durata della degenza non mostrano differenze statisticamente significative tra i due sessi in nessuna delle classi di età prese in esame. Fa eccezione l'isolata significatività ( $P < 0,05$ ) tra le medie del GOT/GPT ratio rilevate nei pazienti di 41-50 anni.

Lo studio di alcuni caratteri rilevati (GPT, GOT/GPT ratio, bilirubinemia, durata della degenza) in relazione all'età è stato eseguito mediante l'analisi della varianza (*a*). L'analisi è stata condotta separatamente nei quattro gruppi di casi. In questa elaborazione le classi di età sono state così formate:

- da 2 a 6 anni;
- da 7 a 13 anni;
- da 14 a 30 anni;
- da 31 a 50 anni;
- 51 anni ed oltre.

I risultati ottenuti nei casi del gruppo I sono riportati nelle tavole 57, 58, 59, 60 e 61.

Si fa rilevare che l'analisi della varianza della durata della degenza è stata eseguita sia sul numero totale dei casi sia nei soli pazienti dimessi con esito « guarigione ».

Dall'esame delle tavole 57 e 58 appare la mancata significatività dell'analisi della varianza dei valori di GPT e di GOT/GPT ratio.

L'analisi della varianza dei valori di bilirubinemia in varie classi di età (tav. 59) ha dato risultato significativo ( $P < 0,01$ ). Dall'esame dei dati appare che il valore medio della bilirubinemia è progressivamente più elevato con il crescere dell'età.

Anche l'analisi della varianza della durata della degenza in relazione alle varie classi di età è risultata significativa ( $P < 0,01$ ) sia nel totale dei casi del gruppo I sia nei soli casi dimessi con esito « guarigione »

---

(*a*) I valori della F di Fisher calcolati in base a tale analisi sono stati confrontati con i corrispondenti valori della distribuzione teorica a livelli di probabilità del 5%, dell'1% e dell'1‰; la significatività degli indici calcolati è indicata nelle tavole rispettivamente con uno, due o tre asterischi.



(tavv. 60 e 61). Dall'esame delle tavole risulta che la durata della degenza appare progressivamente più lunga con il crescere dell'età.

In relazione alla positività dell'analisi della varianza dei valori di bilirubinemia e dei valori di durata della degenza in varie classi di età, si è ritenuto opportuno eseguire, per questi stessi valori, l'analisi della covarianza. Ciò anche perché l'analisi delle medie aveva mostrato che le medie dei valori di durata della degenza sono significativamente più elevate nei pazienti con valori di bilirubinemia alti. I risultati dell'analisi della covarianza sono riportati nella tavola 62. Dall'esame della tavola appare che il valore di  $F_2$  non mostra variazioni rispetto al valore di  $F_1$ . Pertanto l'influenza del carattere « età » sulla durata della degenza appare indipendente dall'effetto del carattere « bilirubinemia ».

I risultati ottenuti nei casi del gruppo II sono riportati nelle tavole 63, 64, 65, 66 e 67.

Dall'esame delle tavole 63, 64 e 65 si rileva la mancata significatività dell'analisi della varianza dei valori di GPT, GOT/GPT ratio e bilirubinemia in relazione alle varie classi di età.

Dall'esame delle tavole 66 e 67 appare, invece, che l'analisi della varianza della durata della degenza in relazione alle varie classi di età è statisticamente significativa sia nell'analisi eseguita su tutti i casi del gruppo II ( $P < 0,05$ ) sia nell'analisi eseguita nei soli casi del gruppo II dimessi con esito « guarigione » ( $P < 0,01$ ). La durata della degenza appare progressivamente più lunga con il crescere dell'età.

I risultati dell'analisi della varianza per gli stessi caratteri in relazione alle stesse classi di età sia nei pazienti del gruppo III sia nei pazienti del gruppo IV non hanno mostrato alcuna significatività. Pertanto non vengono riportati in tavole, per brevità.

Infine, sui casi del gruppo I è stata eseguita, mediante il calcolo del  $\chi^2$  di Pearson, l'analisi delle frequenze relative alle combinazioni tra differenti modalità dei vari caratteri rilevati.

I caratteri « GPT, sesso, GOT/GPT ratio, reazione di Mallen, bilirubinemia, splenomegalia, epatomegalia, febbre » sono stati considerati con le stesse due modalità precedentemente riportate (pag. 13).

Sempre con due modalità sono stati presi in esame i seguenti altri caratteri:

— *durata della degenza*:  $\leq 30$  giorni e  $> 30$  giorni;  $\leq 90$  giorni e  $> 90$  giorni; (è stato scelto il limite di 90 giorni per la rilevazione dell'incidenza dei casi a decorso protratto);

— *esito*: favorevole (casi dimessi con esito « guarigione ») e non favorevole (casi deceduti e casi dimessi con esito « miglioramento assente » dopo oltre 40 giorni di degenza).



I risultati di queste elaborazioni sono compendati nelle tavole 68, 69, 70, 71, 72 e 73, nelle quali vengono anche riportate, per le elaborazioni significative, le associazioni di modalità di caratteri osservate con frequenza superiore al teorico.

Infine, è stata anche eseguita, mediante il calcolo del  $\chi^2$  di Pearson, un'analisi delle frequenze relative alle combinazioni fra varie classi di età ed alcuni caratteri, la cui valutazione non si presta al calcolo dell'analisi della varianza.

Le classi di età considerate sono state tre, e precisamente:

- 2 - 13 anni;
- 14 - 30 anni;
- 31 anni ed oltre.

I caratteri considerati per questo tipo di confronto sono stati « febbre, epatomegalia, splenomegalia, reazione di Mallen, esito » considerati ciascuno con le due modalità precedentemente riportate. I risultati ottenuti sono compendati nella tavola 74.

Una valutazione complessiva dei risultati ottenuti mediante l'analisi delle frequenze permette di rilevare che le associazioni di modalità di caratteri risultate significative alle analisi delle frequenze sono in accordo con i risultati delle analisi delle medie eseguite con la disposizione dicotomica dei dati.

L'indice «  $\chi^2$  di Pearson » ha anche evidenziato la significatività di altre associazioni di modalità di caratteri. Riteniamo di segnalarne alcune tra le più interessanti.

Nei pazienti nei quali all'inizio della degenza è stata rilevata GPT « molto alta » o bilirubinemia « alta » vi è una più elevata incidenza di esito « non favorevole ».

Nei pazienti nei quali è stata rilevata, anamnesticamente o obiettivamente, « febbre » è più frequente il protrarsi della degenza oltre i trenta giorni.

Per contro, è da rilevare la mancata significatività delle correlazioni tra differenti modalità dei caratteri rilevati all'ingresso ed incidenza di casi a decorso protratto (durata della degenza superiore a 90 giorni), come appare dai dati riportati nella tavola 72.

## C O N C L U S I O N I

Una valutazione conclusiva dei risultati esposti permette di sottolineare alcuni interessanti fenomeni.

La differente lunghezza dell'intervallo tra l'insorgenza dell'ittero e data del ricovero in Clinica condiziona una differente selezione di casi. Tale fenomeno è particolarmente evidente nel gruppo IV, nel quale

sono presenti pazienti in cui il ricovero in Clinica avvenne dopo 1-4 mesi dall'insorgenza dell'ittero. Essi sono stati indotti al ricovero dal decorso atipico della malattia, rappresentano una selezione di casi a decorso protratto nell'ambito della popolazione di pazienti venuti a guarigione e, pertanto, non possono in alcun modo essere assimilati a quelli dei gruppi I, II e III.

Ma anche nell'ambito dei primi tre gruppi esistono evidenti differenze, prevalentemente legate alle differenti ragioni che hanno condizionato il ricovero in Clinica in diverse fasi della malattia. E' infatti evidente che, mentre nelle fasi molto precoci di essa i malati sono indotti al ricovero dall'insorgenza della malattia stessa, nelle fasi relativamente più avanzate sono indotti al ricovero dalle modalità evolutive del processo morboso ed in particolare dal persistere o dall'incrementarsi dell'ittero o di altri segni clinici e di laboratorio di attività della malattia. Ciò appare particolarmente evidente nei malati del gruppo II, nei quali la bilirubinemia è nettamente più elevata che in quelli del gruppo I (differenza altamente significativa:  $P < 0,001$ ).

La differenza di composizione fra i gruppi è anche confermata dalla diversa durata della malattia, quale si ricava sommando alla durata della degenza, che rimane praticamente costante, l'intervallo progressivamente più lungo dal I al III gruppo tra insorgenza dell'ittero e data del ricovero in Clinica.

Dall'analisi delle medie eseguita secondo Pompilj nei pazienti del gruppo I risulta che i valori medi di bilirubinemia sono più alti nei malati i quali presentano valori di GPT « molto alti » o valori di GOT/GPT ratio « alti » oppure reazione di Mallen « positiva », senza interazioni reciproche di nessun tipo tra i caratteri « GPT », « ratio » e « Mallen ». Non si osservano invece differenze statisticamente significative dei valori medi di bilirubinemia in rapporto con le differenti modalità esaminate di « sesso, febbre, epatomegalia e splenomegalia ».

I valori medi della GPT non sono statisticamente differenti in rapporto alle differenti modalità esaminate dei seguenti caratteri: sesso, GOT/GPT ratio, bilirubinemia, reazione di Mallen, febbre, epatomegalia, splenomegalia. Lo stesso è risultato per i valori del GOT/GPT ratio, con l'unica eccezione che i valori medi di esso sono più elevati nei soggetti con bilirubinemia « alta ».

La durata della degenza è indicativa della durata della malattia solo nei pazienti dimessi con esito « guarigione », nei quali, quindi, come è stato precedentemente esposto, la dimissione ha coinciso cronologicamente con la guarigione. L'analisi delle medie della durata della degenza dei pazienti dimessi « guariti » ha permesso di evidenziare alcune interessanti associazioni. La durata media della degenza è stata significativamente più lunga nei malati con GPT « molto alta » e con

bilirubinemia « alta » senza interazione tra i caratteri, mentre non ha mostrato alcuna correlazione con il sesso, la febbre o con l'epatomegalia.

Il sesso non appare correlato in alcun modo con nessuno dei caratteri studiati.

L'analisi della varianza secondo Fisher, eseguita sui valori di GPT, GOT/GPT ratio, bilirubinemia, durata della degenza in relazione alle varie classi di età è risultata significativa per i valori di bilirubinemia e di durata della degenza.

Sia i valori medi di bilirubinemia sia quelli della durata della degenza appaiono progressivamente più elevati con il crescere dell'età.

I risultati delle analisi delle frequenze sono in accordo con i risultati delle analisi delle medie. Inoltre l'analisi delle frequenze che ha consentito il confronto di numerosi dati non parametrici ha evidenziato alcune altre associazioni significative.

La positività della reazione di Mallen e la presenza di febbre sono più frequenti nel sesso femminile.

Nei pazienti con splenomegalia è più frequente una durata della degenza superiore ai 30 giorni.

Una maggiore incidenza percentuale di esito « non favorevole » è stata osservata nei malati con GPT « molto alta » e bilirubinemia « alta ».

#### RIASSUNTO

Su 919 casi di epatite virale ricoverati nella Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Napoli sono stati rilevati i seguenti caratteri: età, sesso, temperatura corporea, epatomegalia, splenomegalia, transaminasi GOT e GPT del siero, GOT/GPT ratio, bilirubinemia totale, reazione di Mallen, durata della degenza, esito della malattia. Il numero totale dei casi è stato ripartito in 4 gruppi in base al differente intervallo di tempo tra l'insorgenza dell'ittero e la data del ricovero in Clinica: gruppo I: ricovero entro 10 giorni dal manifestarsi dell'ittero; gruppo II: ricovero tra l'11° e il 20° giorno; gruppo III: ricovero tra il 21° e il 30° giorno; gruppo IV: ricovero oltre il 30° giorno.

I dati rilevati sono stati elaborati con differenti metodi di analisi statistica: distribuzioni di frequenze, analisi delle medie, analisi della varianza, analisi delle frequenze.

Dall'analisi delle medie eseguite secondo Pompilj nei pazienti del gruppo I risulta che i valori medi di bilirubinemia sono più alti nei malati i quali presentano valori di GPT « molto alti » o valori di GOT/GPT ratio « alti » oppure reazione di Mallen « positiva », senza interazioni reciproche di nessun tipo tra i caratteri « GPT », « ratio » e « Mallen ». I valori medi di GOT/GPT ratio sono più elevati nei soggetti con bilirubinemia « alta ».

L'analisi delle medie della durata della degenza nei pazienti dimessi « guariti » ha evidenziato che la durata media della degenza è significativamente più lunga nei malati con GPT « molto alta » e con bilirubinemia « alta » senza interazione fra i caratteri.

L'analisi della varianza secondo Fisher, eseguita sui valori di « GPT, GOT/GPT ratio, bilirubinemia, durata della degenza », in relazione alle varie classi di età è risultata significativa per i valori di bilirubinemia e di durata della degenza. Sia i valori medi di bilirubinemia, sia quelli della durata della degenza, appaiono più elevati nei pazienti di maggiore età.

I risultati delle analisi delle frequenze sono in pieno accordo con i risultati delle analisi delle medie. Inoltre l'analisi delle frequenze ha evidenziato alcune altre interessanti associazioni. La positività della reazione di Mallen e la presenza di febbre sono più frequenti nel sesso femminile. Nei pazienti con splenomegalia è

più frequente una durata della degenza superiore ai 30 giorni. Una maggiore incidenza percentuale di esito « non favorevole » è stata osservata nei malati con GPT « molto alta » e bilirubinemia « alta ».

## RESUME

Sur 919 cas de hépatite à virus hospitalisés chez la Clinique des Maladies Infectieuses de l'Université de Naples, on a dénombré les caractères suivants: âge, sexe, température corporelle, hépatomégalie, splénomégalie, transaminase GOT et GPT du sérum, GOT/GPT ratio, bilirubinémie totale, réaction de Mallen, durée de l'hospitalisation, issue de la maladie. Le nombre total des cas a été réparti en 4 groupes sur la base du divers intervalle de temps entre le commencement de l'ictère et la date de l'hospitalisation; groupe I: hospitalisation dans 10 jours de la manifestation de l'ictère; groupe II: hospitalisation entre le 11<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> jour; groupe III: hospitalisation entre le 21<sup>e</sup> et le 30<sup>e</sup> jour; groupe IV: hospitalisation après le 30<sup>e</sup> jour. Les données dénombrées ont été exploitées par des méthodes différentes d'analyse statistique: distribution des fréquences, analyse des moyennes, analyse de la variance, analyse des fréquences.

De l'analyse des moyennes effectuée suivant Pompilj chez les malades du groupe I on voit que les valeurs moyennes de bilirubinémie sont plus élevées » ou des valeurs de GOT/GPT ratio « élevées », ou bien réaction de Mallen « positive », sans interactions réciproques entre les caractères « GPT », « ratio », et « Mallen ». Les valeurs moyennes de GOT/GPT ratio sont plus élevées chez les personnes ayant une bilirubinémie « élevée ».

L'analyse de la durée moyenne de l'hospitalisation pour les patients sortis « guéris » a fait ressortir que la durée moyenne de l'hospitalisation est plus longue, de façon significative, chez les malades ayant GPT « très élevés » et bilirubinémie « élevée » sans interaction entre les caractères.

L'analyse de la variance suivant Fisher, effectuée sur les valeurs « GPT, GOT/GPT ratio, bilirubinémie, durée de l'hospitalisation » par rapport aux diverses classes d'âge a été significative pour les valeurs de bilirubinémie et de durée de l'hospitalisation. Les valeurs moyennes de bilirubinémie si bien que celles de la durée de l'hospitalisation sont plus élevées chez les patients plus âgés.

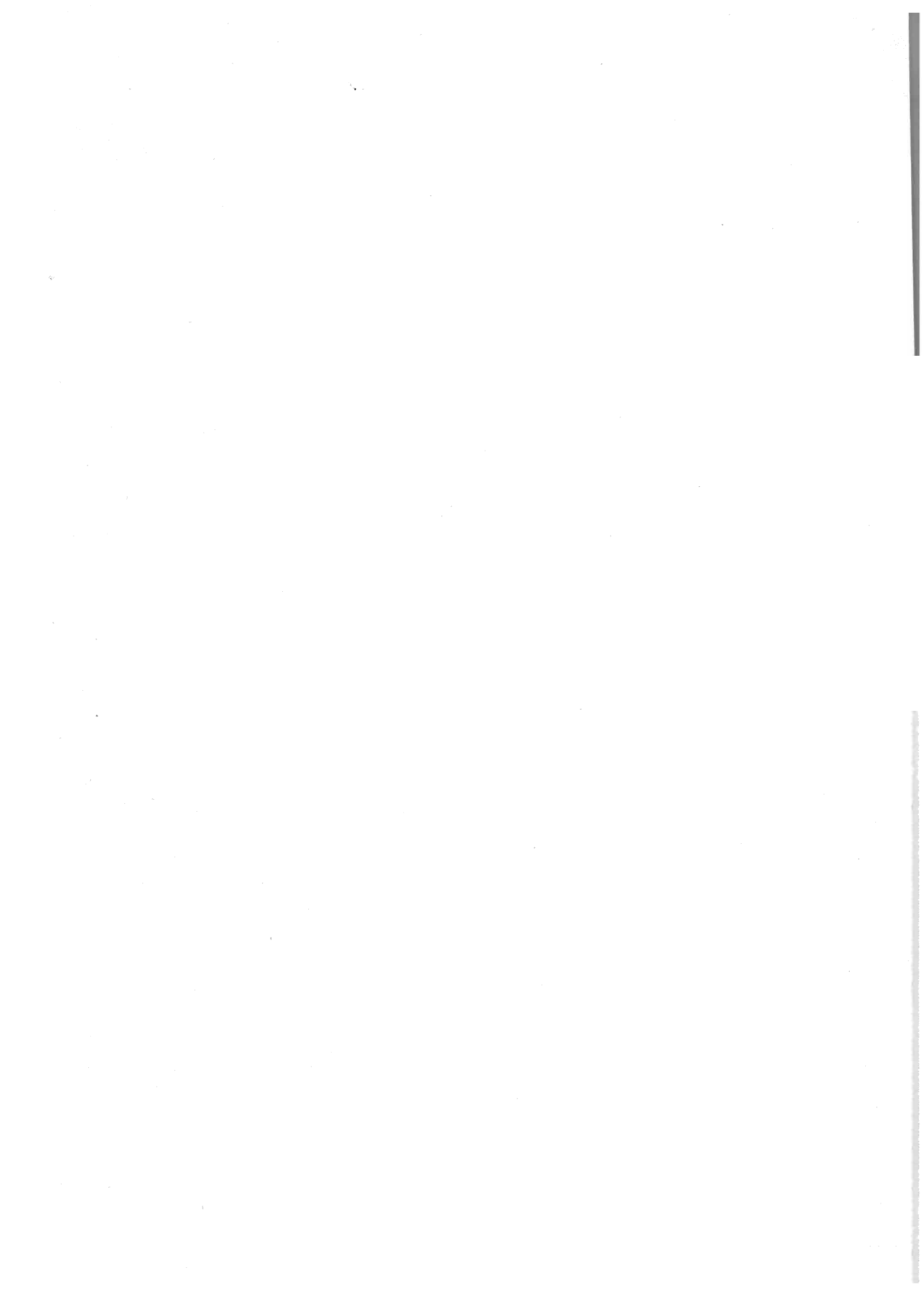
Les résultats des analyses des fréquences concordent tout à fait avec les résultats des analyses des moyennes. En outre, l'analyse des fréquences a fait ressortir des autres associations intéressantes. La positivité de la réaction de Mallen et la présence de fièvre sont plus fréquentes chez les femmes. Chez les patients avec splénomégalie on observe plus souvent une durée de l'hospitalisation au-dessus de 30 jours. On a constaté une plus haute incidence pour-cent de issue « non favorable » chez les malades ayant une GPT « très haute » et bilirubinémie « haute ».

## SUMMARY

The following clinical findings and the results of laboratory tests from about 1000 patients admitted with viral hepatitis to the Clinic of Infectious Diseases at the University of Naples were statistically analyzed: serum glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), serum-glutamic-pyruvic transaminase (GPT, GOT/GPT ratio, serum bilirubin, Mallen test, hepatomegaly, splenomegaly, duration of hospitalization, outcome of the disease.

Each one of the above figures was statistically analyzed against most of the others. The following significance tests were used: analysis of variance, contingency tables and  $\chi^2$ , and t-test.

The following most impressive correlations were found statistically significant. Serum bilirubin levels are significantly higher in older patients. The duration of the disease is shorter in children as compared with adults. Higher serum transaminase and bilirubin levels at the onset of the disease are statistically correlated with long duration of illness. Serum bilirubin values are significantly higher in patients with very high GPT levels or with positivity of Mallen test or with higher GOT/GPT ratio values.



## APPENDICE



TAV. 1 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALL'ETA' ED AL SESSO

CLASSI DI ETA' (anni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
2- 5 . . . . .	68	17,44	58	20,86	126	18,86
6-10 . . . . .	85	21,79	56	20,14	141	21,11
11-15 . . . . .	42	10,77	31	11,15	73	10,93
16-20 . . . . .	34	8,72	25	8,99	59	8,83
21-25 . . . . .	20	5,13	16	5,76	36	5,39
26-30 . . . . .	18	4,62	18	6,47	36	5,39
31-35 . . . . .	26	6,67	15	5,40	41	6,14
36-40 . . . . .	27	6,92	13	4,68	40	5,99
41-45 . . . . .	22	5,64	11	3,95	33	4,94
46-50 . . . . .	13	3,33	10	3,60	23	3,44
51-55 . . . . .	13	3,33	7	2,52	20	2,99
56-60 . . . . .	11	2,82	6	2,16	17	2,54
61-65 . . . . .	5	1,28	8	2,88	13	1,95
66-70 . . . . .	5	1,28	1	0,36	6	0,90
71-75 . . . . .	1	0,26	3	1,08	4	0,60
TOTALE . . .	<b>390</b>	<b>100,00</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>668</b>	<b>100,00</b>

TAV. 2 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALL'INTERVALLO TRA INSORGENZA DELL'ITTERO E RICOVERO IN CLINICA

INTERVALLO (giorni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
1 . . . . .	8	2,05	11	3,96	19	2,84
2 . . . . .	13	3,33	17	6,12	30	4,49
3 . . . . .	37	9,49	28	10,07	65	9,73
4 . . . . .	35	8,97	17	6,12	52	7,78
5 . . . . .	120	30,77	94	33,81	214	32,04
6 . . . . .	17	4,36	20	7,19	37	5,54
7 . . . . .	32	8,21	15	5,39	47	7,04
8 . . . . .	20	5,13	13	4,68	33	4,94
9 . . . . .	5	1,28	2	0,72	7	1,05
10 . . . . .	103	26,41	61	21,94	164	24,55
TOTALE . . .	<b>390</b>	<b>100,00</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>668</b>	<b>100,00</b>

TAV. 3 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALLA TEMPERATURA CORPOREA

TEMPERATURA CORPOREA	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 37°4 . . . . .	294	75,39	187	67,27	481	72,01
37°5 - 38°4 . . . . .	45	11,54	48	17,27	93	13,92
38°1 - 39°0 . . . . .	41	10,51	26	9,35	67	10,03
39°1 - 40°0 . . . . .	8	2,05	17	6,11	25	3,74
40°1 - 41°0 . . . . .	2	0,51	—	—	2	0,30
TOTALE . . . . .	<b>390</b>	<b>100,00</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>668</b>	<b>100,00</b>

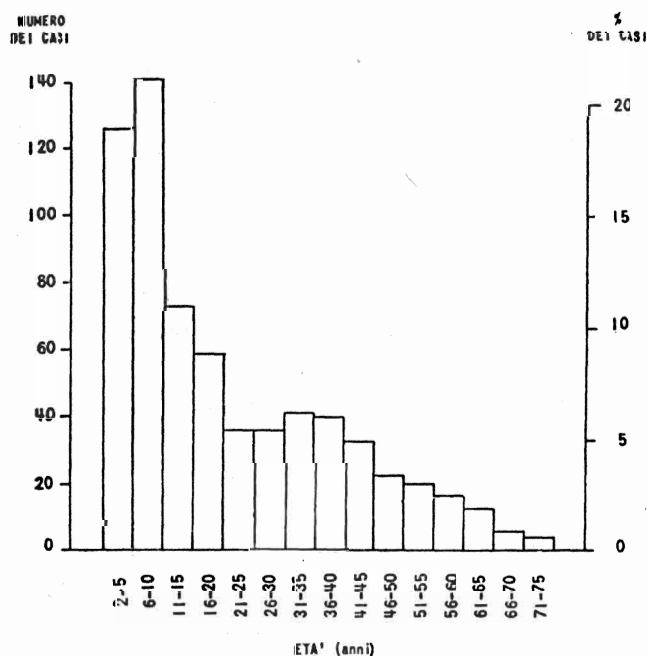


TAV. 4 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALLA EPATOMEGALIA

FEGATO	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Non debordante dall'arcata costale . . . . .	2	0,51	1	0,36	3	0,45
Debordante 1 dito . . . . .	39	10,00	37	13,31	76	11,38
Debordante 2 dita . . . . .	177	45,38	147	52,88	324	48,50
Debordante 3 dita . . . . .	135	34,62	74	26,62	209	31,29
Debordante 4 dita . . . . .	36	9,23	18	6,47	54	8,08
Debordante oltre 4 dita	1	0,26	1	0,36	2	0,30
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>390</b>	<b>100,00</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>668</b>	<b>100,00</b>

TAV. 5 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALLA SPLENOMEGALIA

MILZA	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Non debordante dall'arcata costale . . . . .	131	33,59	104	37,41	235	35,18
Debordante 1 dito . . . . .	147	37,69	120	43,17	267	39,97
Debordante 2 dita . . . . .	104	26,67	47	16,90	151	22,60
Debordante 3 dita . . . . .	7	1,79	6	2,16	13	1,95
Debordante 4 dita . . . . .	1	0,26	1	0,36	2	0,30
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>390</b>	<b>100,00</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>668</b>	<b>100,00</b>



Graf. 1 — Distribuzione dei casi del Gruppo I in relazione alle classi di età.

TAV. 6 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE A CLASSI DI VALORI DELLA ATTIVITA' GOT DEL SIERO

GOT (UI/1)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 200 . . . . .	44	11,29	38	13,67	82	12,28
201 - 400 . . . . .	102	26,15	75	26,98	177	26,50
401 - 600 . . . . .	125	32,05	84	30,22	209	31,28
601 - 800 . . . . .	83	21,28	52	18,70	135	20,21
801 - 1000 . . . . .	25	6,41	24	8,63	49	7,33
1001 - 1200 . . . . .	8	2,05	5	1,80	13	1,95
1201 - 1400 . . . . .	3	0,77	—	—	3	0,45
TOTALE . . . . .	390	100,00	278	100,00	668	100,00

Media:  $M = 484,1$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 239,5$ Coefficiente di variazione:  $\sigma/M = 49,5\%$ Quartili:  $q_1 = 316,5$ ;  $q_2 = 453,0$ ;  $q_3 = 663,0$ Indice di simmetria:  $\alpha = \frac{2(q_1 + q_3 - 2q_2)}{q_3 - q_1} = 0,42$ 

TAV. 7 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DELL'ATTIVITA' GPT DEL SIERO

GPT (UI/1)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 200 . . . . .	6	1,54	4	1,44	10	1,50
201 - 400 . . . . .	39	10,00	35	12,59	74	11,08
401 - 600 . . . . .	55	14,10	55	19,78	110	16,47
601 - 800 . . . . .	89	22,82	64	23,02	153	22,90
801 - 1000 . . . . .	68	17,44	43	15,47	111	16,61
1001 - 1200 . . . . .	89	22,82	55	19,78	144	21,56
1201 - 1400 . . . . .	28	7,18	14	5,04	42	6,29
1401 - 1600 . . . . .	10	2,56	6	2,16	16	2,39
1601 - 1800 . . . . .	6	1,54	2	0,72	8	1,20
TOTALE . . . . .	390	100,00	278	100,00	668	100,00

Media:  $M = 800,1$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 323,1$ Coefficiente di variazione:  $\sigma/M = 40,4\%$ Quartili:  $q_1 = 587,0$ ;  $q_2 = 797,0$ ;  $q_3 = 1007,0$ Indice di simmetria:  $\alpha = 0$

TAV. 8 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DI GOT/GPT RATIO

GOT/GPT ratio	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 0,20 . . . . .	1	0,26	1	0,36	2	0,30
0,21 - 0,30 . . . . .	7	1,79	2	0,72	9	1,35
0,31 - 0,40 . . . . .	37	9,49	20	7,19	57	8,53
0,41 - 0,50 . . . . .	79	20,26	48	17,27	127	19,01
0,51 - 0,60 . . . . .	102	26,15	69	24,82	171	25,60
0,61 - 0,70 . . . . .	79	20,26	64	23,02	143	21,41
0,71 - 0,80 . . . . .	53	13,59	53	19,06	106	15,86
0,81 - 0,90 . . . . .	26	6,67	15	5,40	41	6,14
0,91 - 1,00 . . . . .	4	1,02	4	1,44	8	1,20
1,01 - 1,10 . . . . .	—	—	1	0,36	1	0,15
1,11 - 1,20 . . . . .	—	—	—	—	—	—
1,21 - 1,30 . . . . .	—	—	—	—	—	—
1,31 - 1,40 . . . . .	—	—	1	0,36	1	0,15
1,41 - 1,50 . . . . .	2	0,51	—	—	2	0,30
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>390</b>	<b>100,00</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>668</b>	<b>100,00</b>

Media:  $M = 0,594$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 0,156$ Coefficiente di variazione:  $\sigma / M = 26,3\%$ Quartili:  $q_1 = 0,500$ ;  $q_2 = 0,580$ ;  $q_3 = 0,690$ Indice di simmetria:  $\alpha = 0,32$ 

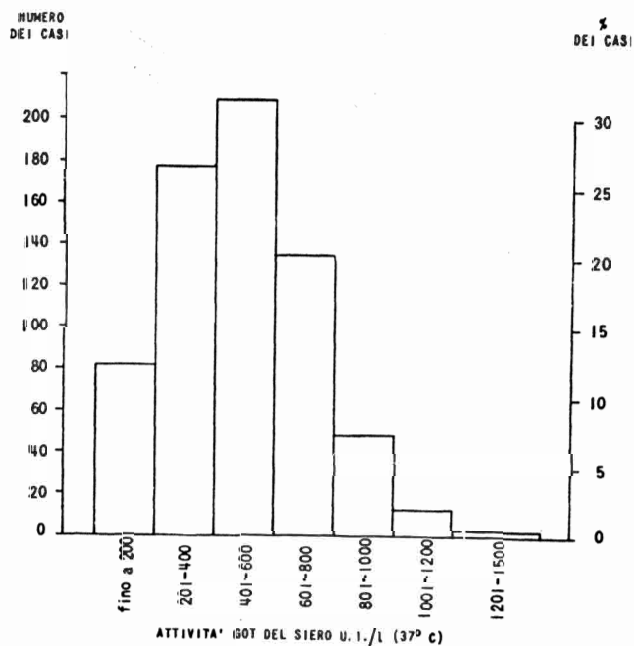
TAV. 9 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DELLA BILIRUBINEMIA TOTALE

BILIRUBINEMIA (mg%)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 2,0 . . . . .	53	18,40	27	12,86	80	16,06
2,1 - 4,0 . . . . .	79	27,43	53	25,24	132	26,51
4,1 - 6,0 . . . . .	44	15,28	46	21,90	90	18,07
6,1 - 8,0 . . . . .	33	11,46	39	18,57	72	14,46
8,1 - 10,0 . . . . .	22	7,64	12	5,71	34	6,83
10,1 - 12,0 . . . . .	11	3,82	7	3,33	18	3,61
12,1 - 14,0 . . . . .	10	3,47	10	4,76	20	4,02
14,1 - 16,0 . . . . .	12	4,17	9	4,29	21	4,22
16,1 - 18,0 . . . . .	6	2,08	2	0,95	8	1,61
18,1 - 20,0 . . . . .	7	2,43	2	0,95	9	1,81
20,1 - 22,0 . . . . .	4	1,39	1	0,48	5	1,00
22,1 - 24,0 . . . . .	2	0,69	1	0,48	3	0,60
24,1 - 26,0 . . . . .	2	0,69	1	0,48	3	0,60
26,1 - 28,0 . . . . .	1	0,35	—	—	1	0,20
28,1 - 30,0 . . . . .	1	0,35	—	—	1	0,20
30,1 ed oltre . . . . .	1	0,35	—	—	1	0,20
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>288</b>	<b>100,00</b>	<b>210</b>	<b>100,00</b>	<b>498</b>	<b>100,00</b>

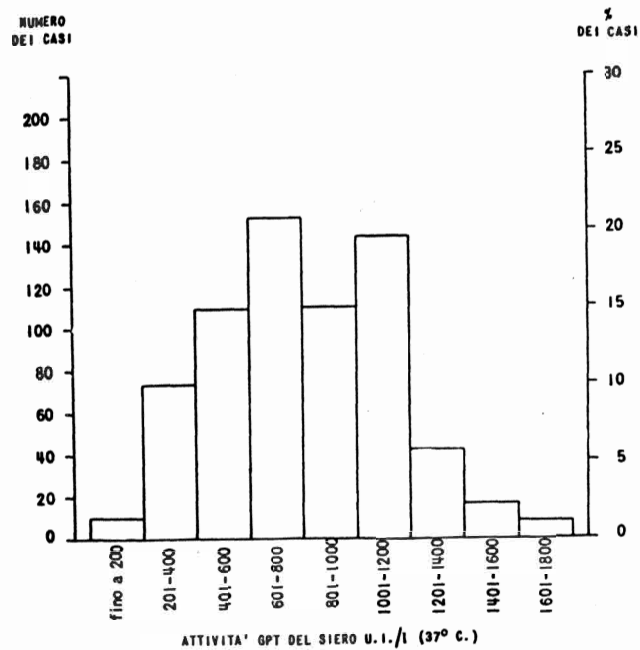
Media:  $M = 6,54$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 5,34$ Coefficiente di variazione:  $\sigma / M = 81,54\%$ Quartili:  $q_1 = 2,8$ ;  $q_2 = 4,7$ ;  $q_3 = 8,0$ Indice di simmetria:  $\alpha = 0,54$

TAV. 10 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE AL RISULTATO DELLA REAZIONE DI MALLÉN

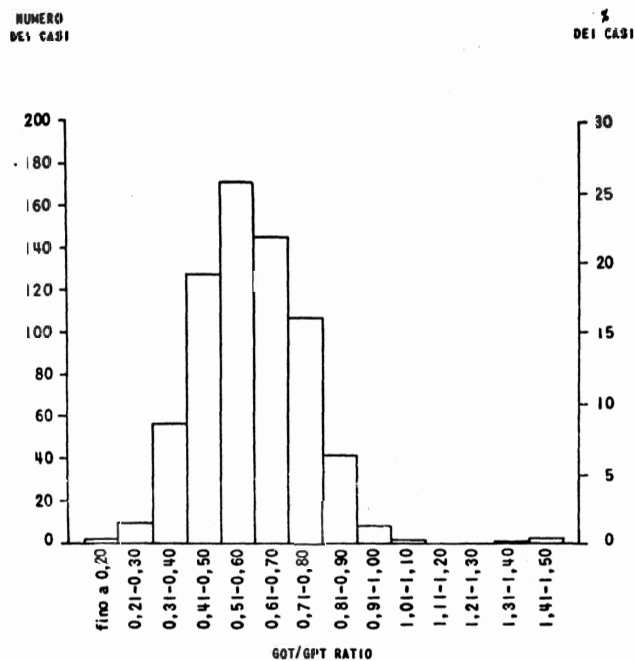
REAZIONE DI MALLÉN	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Negativa . . . . .	126	37,17	66	27,97	192	33,39
Lievemente positiva . .	115	33,92	66	27,97	181	31,48
Mediamente positiva . .	76	22,42	79	33,47	155	26,96
Intensamente positiva .	22	6,49	25	10,59	47	8,17
TOTALE . . . . .	<b>339</b>	<b>100,0</b>	<b>236</b>	<b>100,00</b>	<b>575</b>	<b>100,00</b>



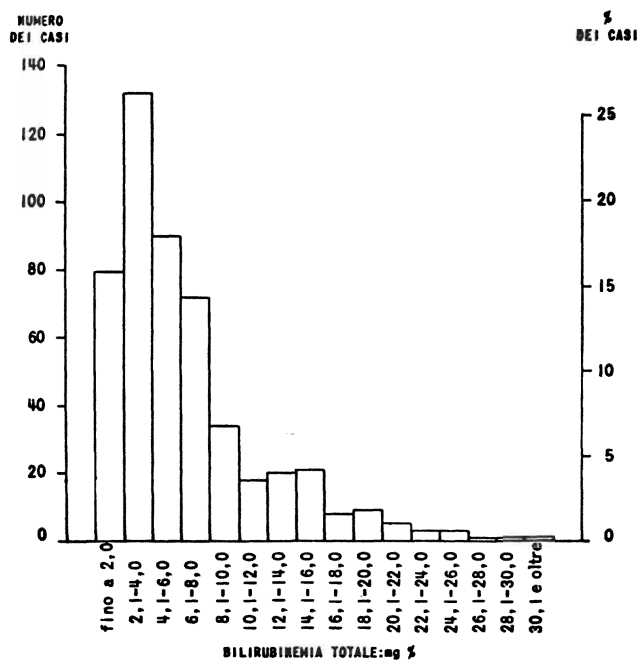
Graf. 2 — Distribuzione dei casi del Gruppo I in relazione a classi di valori dell'attività GOT del siero.



Graf. 3 — Distribuzione dei casi del Gruppo I in relazione alle classi di valori della attività GPT del siero.



Graf. 4 — Distribuzione dei casi del Gruppo I in relazione alle classi di valori del GOT/GPT ratio.

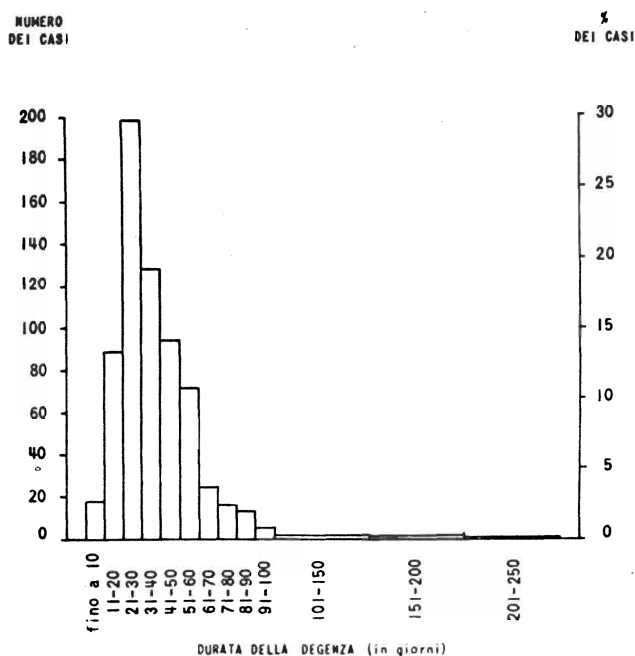


Graf. 5 — Distribuzione dei casi del Gruppo I in relazione alle classi di valori della bilirubinemia totale.

TAV. II — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI DURATA DELLA DEGENZA

DURATA DELLA DEGENZA (giorni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 10 . . . . .	12	3,08	6	2,16	18	2,69
11 - 20 . . . . .	48	12,31	41	14,75	89	13,32
21 - 30 . . . . .	109	27,95	90	32,37	199	29,79
31 - 40 . . . . .	74	18,97	54	19,42	128	19,16
41 - 50 . . . . .	65	16,67	29	10,43	94	14,07
51 - 60 . . . . .	43	11,02	29	10,43	72	10,78
61 - 70 . . . . .	13	3,33	12	4,32	25	3,74
71 - 80 . . . . .	10	2,56	6	2,16	16	2,40
81 - 90 . . . . .	9	2,31	4	1,44	13	1,95
91 - 100 . . . . .	3	0,77	2	0,72	5	0,75
101 - 110 . . . . .	—	—	1	0,36	1	0,15
111 - 120 . . . . .	2	0,51	1	0,36	3	0,45
121 - 130 . . . . .	—	—	—	—	—	—
131 - 140 . . . . .	1	0,26	1	0,36	2	0,30
141 - 150 . . . . .	—	—	—	—	—	—
151 - 160 . . . . .	—	—	—	—	—	—
161 - 170 . . . . .	1	0,26	—	—	1	0,15
171 - 180 . . . . .	—	—	—	—	—	—
181 - 190 . . . . .	—	—	1	0,36	1	0,15
191 - 200 . . . . .	—	—	—	—	—	—
201 - 210 . . . . .	—	—	—	—	—	—
211 - 220 . . . . .	—	—	—	—	—	—
221 - 230 . . . . .	—	—	1	0,36	1	0,15
TOTALE . . . . .	<b>390</b>	<b>100,00</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>668</b>	<b>100,00</b>

Media:  $M = 38,5$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 22,3$ Coefficiente di variazione:  $\sigma / M = 57,8\%$ Quartili:  $q_1 = 24,0$ ;  $q_2 = 33,5$ ;  $q_3 = 47,0$ Indice di simmetria:  $\alpha = 0,35$



Graf. 6 — Distribuzione dei casi del Gruppo I in relazione alle classi di durata della degenza.

TAV. 12 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I DIMESSI CON ESITO « GUARIGIONE » IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI DURATA DELLA DEGENZA

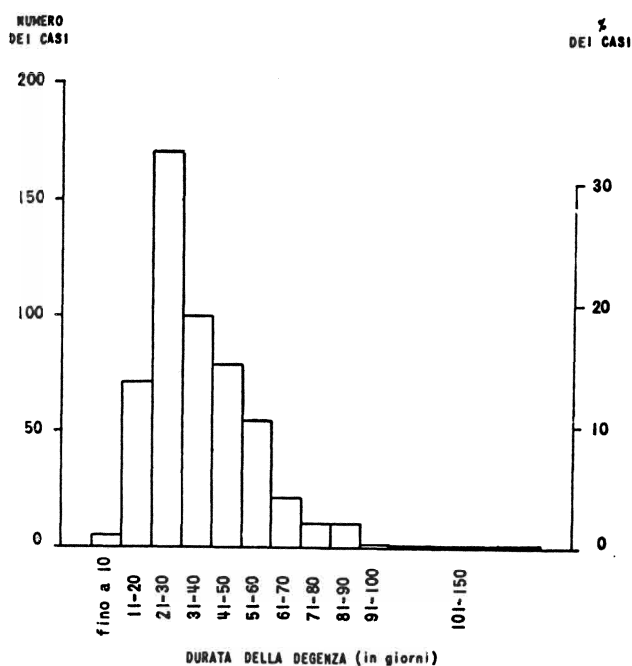
DURATA DELLA DEGENZA (giorni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 10 . . . . .	3	0,99	2	0,89	5	0,95
11 - 20 . . . . .	42	13,82	30	13,39	72	13,63
21 - 30 . . . . .	89	29,28	82	36,61	171	32,39
31 - 40 . . . . .	57	18,75	43	19,20	100	18,94
41 - 50 . . . . .	54	17,76	25	11,16	79	14,96
51 - 60 . . . . .	32	10,52	23	10,27	55	10,42
61 - 70 . . . . .	13	4,28	9	4,02	22	4,17
71 - 80 . . . . .	5	1,64	5	2,23	10	1,89
81 - 90 . . . . .	7	2,30	3	1,33	10	1,89
91 - 100 . . . . .	—	—	1	0,45	1	0,19
101 - 150 . . . . .	2	0,66	1	0,45	3	0,57
TOTALE . . . . .	<b>304</b>	<b>100,00</b>	<b>224</b>	<b>100,00</b>	<b>528</b>	<b>100,00</b>

Media:  $M = 37,41$

Scarto quadratico medio:  $\sigma = 17,99$

Coefficiente di variazione:  $\sigma/M = 48,1\%$





Graf. 7 — Distribuzione dei casi del Gruppo I, dimessi con esito « guarigione », in relazione alle classi di durata della degenza.

TAV. 13 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE ALL'ESITO DELLA MALATTIA

Esito	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Guarigione . . . . .	304	77,95	224	80,58	528	79,04
Non valutabile . . . . .	56	14,36	31	11,15	87	13,02
Miglioramento assente .	26	6,67	22	7,91	48	7,19
Decesso . . . . .	4	1,02	1	0,36	5	0,75
TOTALE . . . . .	390	100,00	278	100,00	668	100,00

TAV. 14 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALL'ETA' ED AL SESSO

CLASSI DI ETA' (anni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
2-5 .....	5	6,76	7	10,14	12	8,38
6-10 .....	12	16,21	8	11,59	20	13,99
11-15 .....	7	9,45	4	5,80	11	7,69
16-20 .....	3	4,05	3	4,35	6	4,20
21-25 .....	4	5,41	6	8,70	10	6,99
26-30 .....	5	6,76	5	7,25	10	6,99
31-35 .....	5	6,76	12	17,39	17	11,89
36-40 .....	12	16,21	8	11,58	20	13,99
41-45 .....	6	8,11	2	2,90	8	5,59
46-50 .....	4	5,41	5	7,25	9	6,29
51-55 .....	1	1,35	3	4,35	4	2,80
56-60 .....	4	5,41	—	—	4	2,80
61-65 .....	4	5,41	2	2,90	6	4,20
66-70 .....	2	2,70	2	2,90	4	2,80
71-75 .....	—	—	1	1,45	1	0,70
76-80 .....	—	—	1	1,45	1	0,70
<b>TOTALE .....</b>	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

TAV. 15 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALL'INTERVALLO TRA INSORGENZA DELL'ITTERO E RICOVERO IN CLINICA

INTERVALLO (giorni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
11 .....	1	1,35	—	—	1	0,70
12 .....	4	5,41	9	13,04	13	9,09
13 .....	5	6,76	4	5,80	9	6,29
14 .....	4	5,41	4	5,80	8	5,59
15 .....	40	54,05	36	52,17	76	53,15
16 .....	1	1,35	2	2,90	3	2,10
17 .....	1	1,35	—	—	1	0,70
18 .....	2	2,70	3	4,35	5	3,50
19-20 .....	16	21,62	11	15,94	27	18,88
<b>TOTALE .....</b>	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

TAV. 16 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLA TEMPERATURA CORPOREA

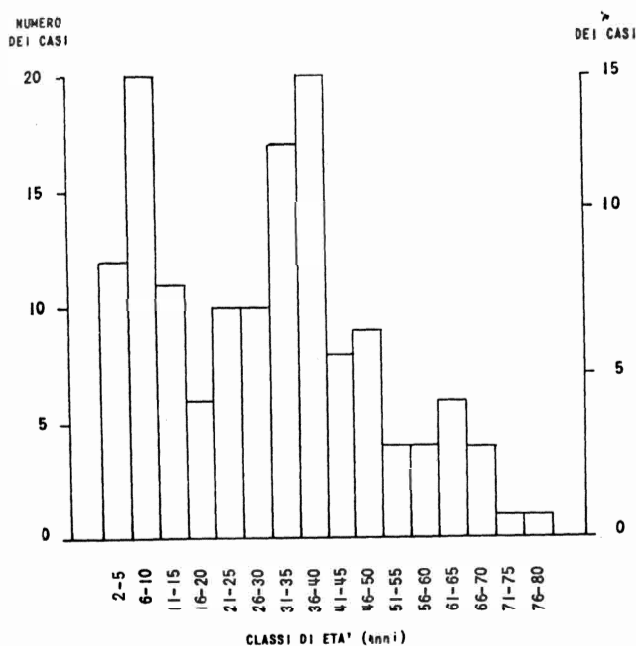
TEMPERATURA CORPOREA	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 37°.4 . . . . .	60	81,07	47	68,12	107	74,82
37°.5 - 38°.0 . . . . .	5	6,76	12	17,39	17	11,89
38°.1 - 39°.0 . . . . .	8	10,82	8	11,59	16	11,19
29°.1 - 40°.0 . . . . .	1	1,35	2	2,90	3	2,10
TOTALE . . . . .	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

TAV. 17 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLA EPATOMEGALIA

FEGATO	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Non debordante dall'ar- cata costale . . . . .	3	4,05	—	—	3	2,10
Debordante 1 dito . . . .	4	5,41	10	14,49	14	9,79
Debordante 2 dita . . . .	24	32,43	24	34,78	48	33,57
Debordante 3 dita . . . .	37	50,00	26	37,69	63	44,05
Debordante 4 dita . . . .	6	8,11	9	13,04	15	10,49
TOTALE . . . . .	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

TAV. 18 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLA SPLENOMEGALIA

MILZA	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Non debordante dall'ar- cata costale . . . . .	18	24,32	28	40,57	46	32,17
Debordante 1 dito . . . .	27	36,49	20	28,99	47	32,86
Debordante 2 dita . . . .	26	35,13	18	26,09	44	30,77
Debordante 3 dita . . . .	2	2,71	3	4,35	5	3,50
Debordante 4 dita . . . .	1	1,35	—	—	1	0,70
TOTALE . . . . .	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>



Graf. 8 — Distribuzione dei casi del Gruppo II in relazione alle classi di età.

TAV. 19 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DI GOT DEL SIERO

GOT (UI/l)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
0 - 200 . . . . .	16	21,62	10	14,49	26	18,18
201 - 400 . . . . .	20	27,03	16	23,78	36	25,17
401 - 600 . . . . .	19	25,68	17	24,64	36	25,17
601 - 800 . . . . .	16	21,62	17	24,64	33	23,08
801 - 1000 . . . . .	3	4,05	4	5,80	7	4,90
1001 - 1200 . . . . .	—	—	4	5,80	4	2,80
1201 - 1400 . . . . .	—	—	1	1,45	1	0,70
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

Media:  $M = 479,69$

Scarto quadratico medio:  $\sigma = 249,90$

Coefficiente di variazione:  $\sigma / M = 52,1\%$

TAV. 20 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DI GPT DEL SIERO

GPT (UI/l)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
0 - 200 .....	1	1,35	1	1,45	2	1,40
201 - 400 .....	14	18,92	12	17,39	26	18,18
401 - 600 .....	14	18,92	15	21,74	29	20,28
601 - 800 .....	11	14,86	13	18,84	24	16,78
801 - 1000 .....	17	22,97	9	13,04	26	18,18
1001 - 1200 .....	11	14,86	10	14,49	21	14,59
1201 - 1400 .....	2	2,71	6	8,70	8	5,59
1401 ed oltre .....	4	5,41	3	4,35	7	4,90
TOTALE .....	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

Media:  $M = 749,80$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 346,81$ Coefficiente di variazione:  $\sigma/M = 46,3\%$ 

TAV. 21 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DEL GOT/GPT RATIO

GOT/GPT RATIO	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 0,20 .....	—	—	—	—	—	—
0,21 - 0,30 .....	2	2,70	—	—	2	1,40
0,31 - 0,40 .....	4	5,41	4	5,80	8	5,59
0,41 - 0,50 .....	22	29,73	2	2,90	24	16,78
0,51 - 0,60 .....	16	21,63	12	17,39	28	19,58
0,61 - 0,70 .....	17	22,97	17	24,64	34	23,78
0,71 - 0,80 .....	8	10,81	19	27,53	27	18,88
0,81 - 0,90 .....	3	4,05	10	14,49	13	9,09
0,91 - 1,00 .....	—	—	4	5,80	4	2,80
1,01 - 1,10 .....	1	1,35	1	1,45	2	1,40
1,11 - 1,20 .....	—	—	—	—	—	—
1,21 - 1,30 .....	1	1,35	—	—	1	0,70
TOTALE .....	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

Media:  $M = 0,64$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 0,17$ Coefficiente di variazione:  $\sigma/M = 26,6\%$

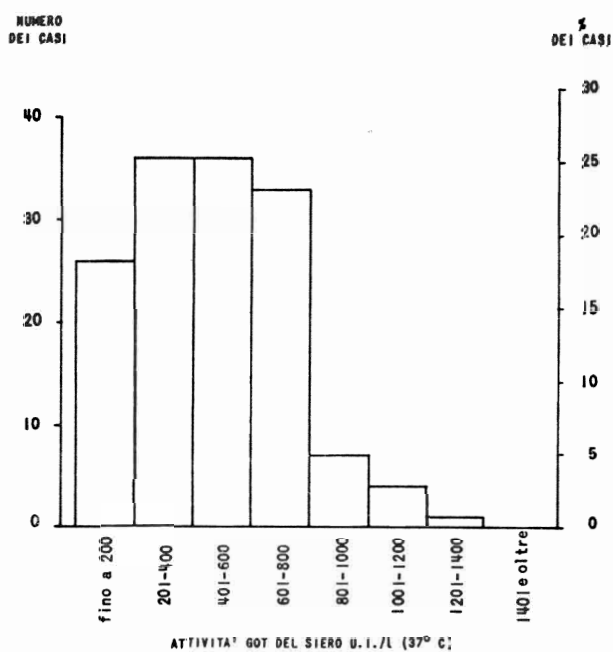
TAV 22 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DELLA BILIRUBINEMIA TOTALE

BILIRUBINEMIA (mg%)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 2,0 . . . . .	9	17,65	5	9,26	14	13,33
2,1- 4,0 . . . . .	9	17,65	12	22,22	21	20,00
4,1- 6,0 . . . . .	9	17,65	1	1,85	10	9,53
6,1- 8,0 . . . . .	5	9,81	5	9,26	10	9,53
8,1-10,0 . . . . .	2	3,92	6	11,11	8	7,62
10,1-12,0 . . . . .	6	11,76	5	9,26	11	10,48
12,1-14,0 . . . . .	3	5,88	3	5,56	6	5,71
14,1-16,0 . . . . .	1	1,96	4	7,42	5	4,76
16,1-18,0 . . . . .	—	—	2	3,70	2	1,90
18,1-20,0 . . . . .	—	—	3	5,56	3	2,86
20,1-22,0 . . . . .	3	5,88	—	—	3	2,86
22,1-24,0 . . . . .	—	—	2	3,70	2	1,90
24,1-26,0 . . . . .	1	1,96	2	3,70	3	2,86
26,1-28,0 . . . . .	1	1,96	1	1,85	2	1,90
28,1-30,0 . . . . .	1	1,96	2	3,70	3	2,86
30,1 ed oltre . . . . .	1	1,96	1	1,85	2	1,90
TOTALE . . . . .	<b>51</b>	<b>100,00</b>	<b>54</b>	<b>100,00</b>	<b>105</b>	<b>100,00</b>

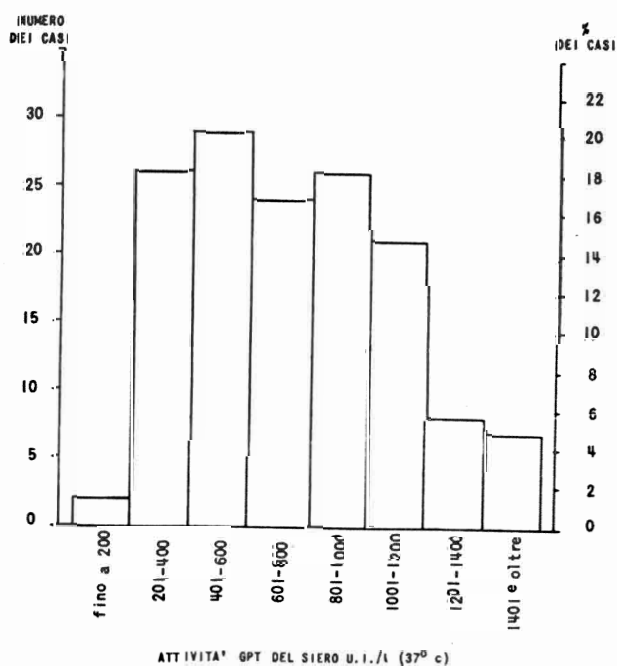
Media:  $M = 9,92$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 8,34$ Coefficiente di variazione:  $\sigma/M = 84,1\%$ 

TAV. 23 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE AL RISULTATO DELLA REAZIONE DI MALLÉN

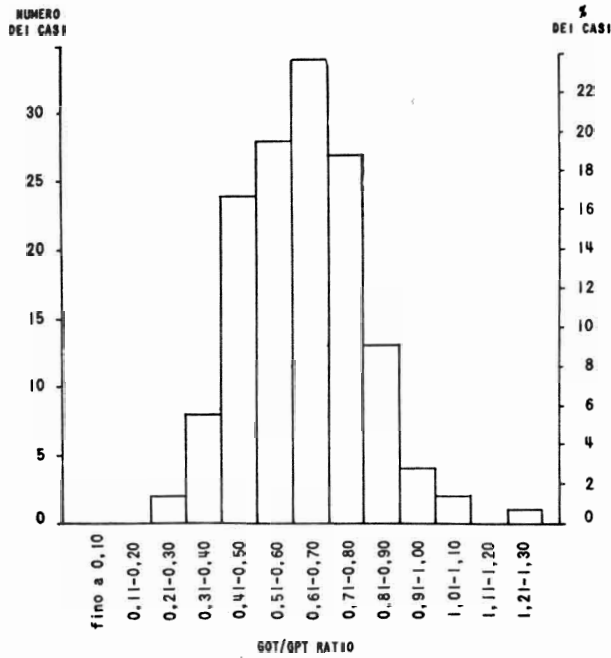
REAZIONE DI MALLÉN	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Negativa . . . . .	28	46,67	16	27,12	44	36,97
Lievemente positiva . .	16	26,67	21	35,59	37	31,09
Mediamente positiva . .	7	11,66	16	27,12	23	19,33
Intensamente positiva .	9	15,00	6	10,17	15	12,61
TOTALE . . . . .	<b>60</b>	<b>100,00</b>	<b>59</b>	<b>100,00</b>	<b>119</b>	<b>100,00</b>



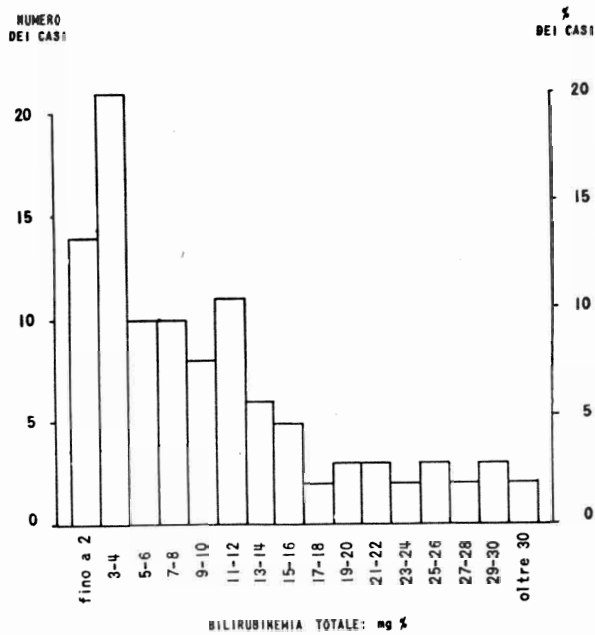
Graf. 9 — Distribuzione dei casi del Gruppo II in relazione alle classi di valori dell'attività GOT del siero.



Graf. 10 — Distribuzione dei casi del Gruppo II in relazione alle classi di valori dell'attività GPT del siero.



Graf. 11 — Distribuzione dei casi del Gruppo II in relazione alle classi di valori del GOT/GPT ratio.

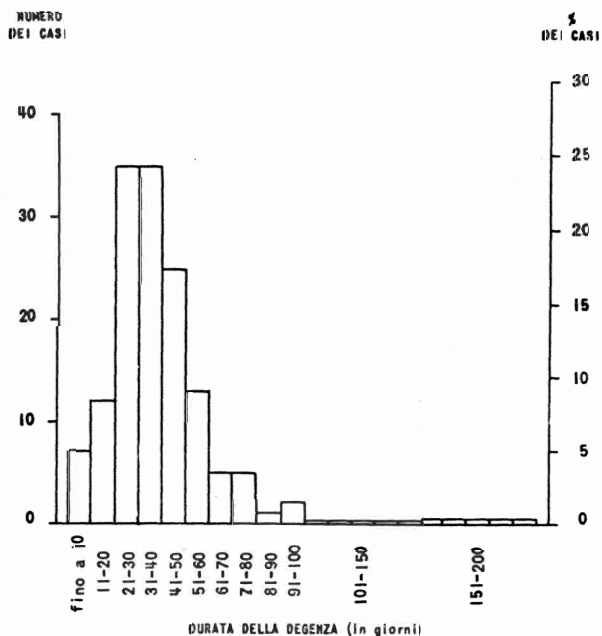


Graf. 12 — Distribuzione dei casi del Gruppo II in relazione alle classi dei valori della bilirubinemia totale.



TAV. 24 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI DURATA DELLA DEGENZA

DURATA DELLA DEGENZA (giorni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 10 . . . . .	3	4,05	4	5,80	7	4,90
11 - 20 . . . . .	8	10,81	4	5,80	12	8,39
21 - 30 . . . . .	16	21,62	19	27,53	35	24,47
31 - 40 . . . . .	16	21,62	19	27,53	35	24,47
41 - 50 . . . . .	13	17,57	12	17,39	25	17,48
51 - 60 . . . . .	9	12,17	4	5,80	13	9,09
61 - 70 . . . . .	3	4,05	2	2,90	5	3,50
71 - 80 . . . . .	4	5,41	1	1,45	5	3,50
81 - 90 . . . . .	—	—	1	1,45	1	0,70
91 - 100 . . . . .	—	—	1	1,45	2	1,40
101 - 110 . . . . .	—	—	2	2,90	1	0,70
111 - 120 . . . . .	—	—	—	—	—	—
121 - 130 . . . . .	—	—	—	—	—	—
131 - 140 . . . . .	—	—	—	—	—	—
141 - 150 . . . . .	—	—	—	—	—	—
151 - 160 . . . . .	2	2,70	—	—	2	1,40
TOTALE . . . . .	74	100,00	69	100,00	143	100,00

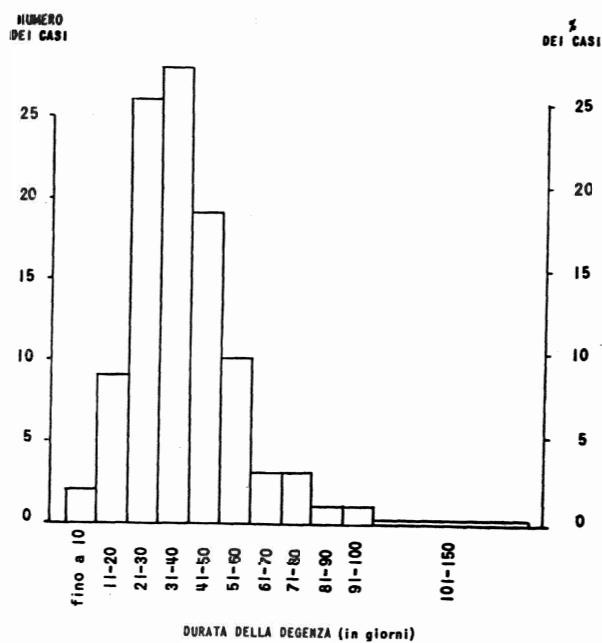
Media:  $M = 39,96$ Scarto quadratico medio:  $\sigma = 23,36$ Coefficiente di variazione:  $\sigma/M = 58,5\%$ 

Graf. 13 — Distribuzione dei casi del Gruppo II in relazione alle classi di durata della degenza.

TAV. 25 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II DIMESSI CON ESITO « GUARIGIONE » IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI DURATA DELLA DEGENZA

DURATA DELLA DEGENZA (giorni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Fino a 10 . . . . .	2	3,57	—	—	2	1,94
11- 20 . . . . .	7	12,00	2	4,25	9	8,74
21- 30 . . . . .	14	25,00	12	25,53	26	25,24
31- 40 . . . . .	13	23,21	15	31,91	28	27,19
41- 50 . . . . .	10	17,86	9	19,15	19	18,45
51- 60 . . . . .	6	10,72	4	8,51	10	9,71
61- 70 . . . . .	2	3,57	1	2,13	3	2,91
71- 80 . . . . .	2	3,57	1	2,13	3	2,91
81- 90 . . . . .	—	—	1	2,13	1	0,97
91-100 . . . . .	—	—	1	2,13	1	0,97
101-110 . . . . .	—	—	1	2,13	1	0,97
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>56</b>	<b>100,00</b>	<b>47</b>	<b>100,00</b>	<b>103</b>	<b>100,00</b>

Media:  $M = 38,80$ ;  $\sigma = 18,33$ ;  $\sigma/M = 46,7\%$



Graf. 14 — Distribuzione dei casi del Gruppo II, dimessi con esito « guarigione », in relazione alle classi di durata della degenza.

TAV. 26 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE ALL'ESITO DELLA MALATTIA

ESITO	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Guarigione . . . . .	56	75,68	47	68,11	103	72,03
Non valutabile . . . . .	10	13,51	15	21,74	25	17,48
Miglioramento assente .	7	9,46	6	8,70	13	9,09
Decesso . . . . .	1	1,35	1	1,45	2	1,40
TOTALE . . . . .	<b>74</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>100,00</b>	<b>143</b>	<b>100,00</b>

TAV. 27 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI ETA'

CLASSI DI ETA' (anni)	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Fino a 5 . . . . .	5	9,62	4	8,70
6-10 . . . . .	8	15,37	7	15,22
11-15 . . . . .	3	5,77	5	10,87
16-20 . . . . .	3	5,77	5	10,87
21-25 . . . . .	4	7,69	3	6,51
26-30 . . . . .	2	3,85	1	2,17
31-35 . . . . .	7	13,46	7	15,22
36-40 . . . . .	7	13,46	4	8,70
41-45 . . . . .	2	3,85	7	15,22
46-50 . . . . .	1	1,92	—	—
51-55 . . . . .	5	9,62	2	4,35
56-60 . . . . .	3	5,77	—	—
61-65 . . . . .	2	3,85	1	2,17
TOTALE . . . . .	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

TAV. 28 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALL'INTERVALLO TRA INSORGENZA DELL'ITTERO E RICOVERO IN CLINICA

INTERVALLO (giorni)	GRUPPO III		INTERVALLO (giorni)	GRUPPO IV	
	N	%		N	%
21 . . . . .	3	5,77	31-40 . . . . .	13	28,26
22 . . . . .	2	3,85	41-50 . . . . .	6	13,04
23 . . . . .	2	3,85	51-60 . . . . .	7	15,22
25 . . . . .	6	11,54	61-70 . . . . .	—	—
28 . . . . .	1	1,92	71-80 . . . . .	—	—
30 . . . . .	38	73,07	81-90 . . . . .	8	17,39
TOTALE . . . . .	<b>52</b>	<b>100,00</b>	91-100 . . . . .	5	10,87
			101-110 . . . . .	—	—
			111-120 . . . . .	7	15,22
			TOTALE . . . . .	<b>46</b>	<b>100,00</b>

TAV. 29 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLA TEMPERATURA CORPOREA

TEMPERATURA CORPOREA	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Fino a 37°.4 . . . . .	41	78,85	31	67,40
37°.5 - 38°.0 . . . . .	7	13,46	11	23,91
38°.1 - 39°.0 . . . . .	3	5,77	3	6,52
39°.1 - 40°.0 . . . . .	1	1,92	1	2,17
TOTALE . . . . .	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

TAV. 30 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLA EPATOMEGALIA

FEGATO	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Non debordante dall'arcata co- stale . . . . .	2	3,85	2	4,35
Debordante 1 dito . . . . .	8	15,38	7	15,22
Debordante 2 dita . . . . .	19	36,54	18	39,13
Debordante 3 dita . . . . .	20	38,46	13	28,26
Debordante 4 dita . . . . .	3	5,77	6	13,04
TOTALE . . . . .	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

TAV. 31 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEL GRUPPO III E IV IN RELAZIONE ALLA SPLENOMEGALIA

MILZA	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Non debordante dall'arcata co- stale . . . . .	19	36,54	16	34,78
Debordante 1 dito . . . . .	21	40,39	20	43,48
Debordante 2 dita . . . . .	11	21,15	7	15,22
Debordante 3 dita . . . . .	1	1,92	2	4,35
Debordante 4 dita . . . . .	—	—	1	2,17
TOTALE . . . . .	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

TAV. 32 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DI GOT DEL SIERO

GOT (UI/l)	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
0 - 200 .....	14	26,93	16	34,79
201 - 400 .....	13	25,00	12	26,09
401 - 600 .....	11	21,15	11	23,91
601 - 800 .....	10	19,23	5	10,87
801 - 1.000 .....	3	5,77	1	2,17
1.001 - 1.200 .....	1	1,92	1	2,17
<b>TOTALE .....</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

GRUPPO III:  $M = 418,46$ ;  $\sigma = 261,21$ ;  $\sigma/M = 62,4\%$ GRUPPO IV:  $M = 360,59$ ;  $\sigma = 242,19$ ;  $\sigma/M = 67,2\%$ 

TAV. 33 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DI GPT DEL SIERO

GPT (UI/l)	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
0 - 200 .....	3	5,77	5	10,87
201 - 400 .....	11	21,15	13	28,26
401 - 600 .....	12	23,08	7	15,22
601 - 800 .....	8	15,38	9	19,56
801 - 1.000 .....	5	9,62	5	10,87
1.001 - 1.200 .....	9	17,31	7	15,22
1.201 - 1.400 .....	3	5,77	—	—
1.401 - 1.600 .....	1	1,92	—	—
<b>TOTALE .....</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

GRUPPO III:  $M = 676,04$ ;  $\sigma = 347,23$ ;  $\sigma/M = 51,4\%$ GRUPPO IV:  $M = 574,50$ ;  $\sigma = 311,02$ ;  $\sigma/M = 54,1\%$

TAV. 34 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DI GOT/GPT RATIO

GOT/GPT RATIO	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Fino a 0,10 . . . . .	—	—	—	—
0,11 - 0,20 . . . . .	—	—	—	—
0,21 - 0,30 . . . . .	2	3,85	—	—
0,31 - 0,40 . . . . .	4	7,69	4	8,70
0,41 - 0,50 . . . . .	9	17,31	11	23,91
0,51 - 0,60 . . . . .	12	23,08	13	28,26
0,61 - 0,70 . . . . .	8	15,38	7	15,22
0,71 - 0,80 . . . . .	13	25,00	4	8,70
0,81 - 0,90 . . . . .	4	7,69	6	13,04
0,91 - 1,00 . . . . .	—	—	1	2,17
1,01 - 1,10 . . . . .	—	—	—	—
1,11 - 1,20 . . . . .	—	—	—	—
1,21 - 1,30 . . . . .	—	—	—	—
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

GRUPPO III:  $M = 0,60$ ;  $\sigma = 0,16$ ;  $\sigma/M = 26,6\%$ GRUPPO IV:  $M = 0,60$ ;  $\sigma = 0,16$ ;  $\sigma/M = 26,6\%$ 

TAV. 35 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI VALORI DELLA BILIRUBINEMIA TOTALE

BILIRUBINEMIA (mg%)	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Fino a 2,0 . . . . .	12	23,09	14	30,44
2,1 - 4,0 . . . . .	11	21,15	12	26,10
4,1 - 6,0 . . . . .	10	19,23	6	13,04
6,1 - 8,0 . . . . .	4	7,69	6	13,04
8,1 - 10,0 . . . . .	5	9,62	4	8,70
10,1 - 12,0 . . . . .	2	3,85	1	2,17
12,1 - 14,0 . . . . .	3	5,77	—	—
14,1 - 16,0 . . . . .	—	—	1	2,17
16,1 - 18,0 . . . . .	1	1,92	—	—
18,1 - 20,0 . . . . .	1	1,92	1	2,17
20,1 - 22,0 . . . . .	1	1,92	—	—
22,1 - 24,0 . . . . .	—	—	—	—
24,1 - 26,0 . . . . .	—	—	1	2,17
26,1 - 28,0 . . . . .	—	—	—	—
28,1 - 30,0 . . . . .	1	1,92	—	—
Oltre 30,0 . . . . .	1	1,92	—	—
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

GRUPPO III:  $M = 6,86$ ;  $\sigma = 6,8$ ;  $\sigma/M = 104,0\%$ GRUPPO IV:  $M = 5,12$ ;  $\sigma = 4,9$ ;  $\sigma/M = 95,7\%$

TAV. 36 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE AL RISULTATO DELLA REAZIONE DI MALLÉN

REAZIONE DI MALLÉN	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Negativa . . . . .	16	34,79	16	38,10
Lievemente positiva . . . . .	14	30,44	11	26,19
Mediamente positiva . . . . .	10	21,73	5	11,90
Intensamente positiva . . . . .	6	13,04	10	23,81
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>	<b>42</b>	<b>100,00</b>

TAV. 37 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI DURATA DELLA DEGENZA

DURATA (giorni)	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Fino a 10 . . . . .	2	3,85	1	2,17
11 - 15 . . . . .	3	5,77	2	4,35
16 - 20 . . . . .	4	7,69	3	6,52
21 - 25 . . . . .	4	7,69	3	6,52
26 - 30 . . . . .	12	23,08	8	17,46
31 - 35 . . . . .	4	7,69	5	10,88
36 - 40 . . . . .	6	11,54	3	6,52
41 - 45 . . . . .	4	7,69	2	4,35
46 - 50 . . . . .	2	3,85	5	10,88
51 - 55 . . . . .	2	3,85	—	—
56 - 60 . . . . .	3	5,77	1	2,17
61 - 65 . . . . .	—	—	1	2,17
66 - 70 . . . . .	2	3,85	2	4,35
71 - 75 . . . . .	1	1,92	1	2,17
76 - 80 . . . . .	—	—	—	—
81 - 85 . . . . .	1	1,92	—	—
86 - 90 . . . . .	1	1,92	1	2,17
91 - 95 . . . . .	—	—	—	—
96 - 100 . . . . .	—	—	—	—
101 - 125 . . . . .	1	1,92	3	6,52
126 - 150 . . . . .	—	—	2	4,35
151 - 175 . . . . .	—	—	—	—
176 - 200 . . . . .	—	—	1	2,17
201 - 225 . . . . .	—	—	—	—
226 - 250 . . . . .	—	—	1	2,17
251 - 275 . . . . .	—	—	—	—
276 - 300 . . . . .	—	—	1	2,17
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>

GRUPPO III:  $M = 38,88$ ;  $\sigma = 21,51$ ;  $\sigma/M = 55,3\%$ GRUPPO IV:  $M = 59,94$ ;  $\sigma = 56,95$ ;  $\sigma/M = 95,0\%$

TAV. 38 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV DIMESSI CON ESITO « GUARIGIONE » IN RELAZIONE ALLE CLASSI DI DURATA DELLA DEGENZA

DURATA DELLA DEGENZA (giorni)	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Fino a 10 . . . . .	1	2,86	1	4,17
11- 20 . . . . .	5	14,28	5	20,83
21- 30 . . . . .	9	25,72	8	33,34
31- 40 . . . . .	8	22,86	2	8,33
41- 50 . . . . .	6	17,14	4	16,67
51- 60 . . . . .	3	8,57	—	—
61- 70 . . . . .	1	2,86	2	8,33
71- 80 . . . . .	—	—	—	—
81- 90 . . . . .	2	5,71	—	—
91-100 . . . . .	—	—	—	—
101-150 . . . . .	—	—	2	8,33
TOTALE . . . . .	<b>35</b>	<b>100,00</b>	<b>24</b>	<b>100,00</b>

GRUPPO III:  $M = 37,60$ ;  $\sigma = 18,93$ ;  $\sigma/M = 50,3\%$ GRUPPO IV:  $M = 38,67$ ;  $\sigma = 27,20$ ;  $\sigma/M = 70,3\%$ 

TAV. 39 — DISTRIBUZIONE DEI CASI DEI GRUPPI III E IV IN RELAZIONE ALL'ESITO DELLA MALATTIA

ESITO	GRUPPO III		GRUPPO IV	
	N	%	N	%
Guarigione . . . . .	35	67,31	24	52,18
Non valutabile . . . . .	11	21,15	8	17,39
Miglioramento assente . . . . .	5	9,62	14	30,43
Decesso . . . . .	1	1,92	—	—
TOTALE . . . . .	<b>52</b>	<b>100,00</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>



TAV. 40 — MEDIE E DEVIAZIONI STANDARD DEI VALORI DI ALCUNI CARATTERI DEI GRUPPI I, II, III E IV. SIGNIFICATIVITA' DEI CONFRONTI CON IL GRUPPO I ESEGUITI MEDIANTE LA « t » DI STUDENT

CARATTERI	GRUPPO I	GRUPPO II	GRUPPO III	GRUPPO IV
GOT (UI/1) . . . . .	484,1 ± 239,5	479,7 ± 249,9 P > 0,05	418,5 ± 261,2 P > 0,05	360,6 ± 242,2 P < 0,001
GPT (UI/1) . . . . .	800,1 ± 323,1	749,8 ± 346,8 P > 0,05	676,0 ± 347,2 P < 0,01	574,5 ± 311,0 P < 0,001
GOT/GPT ratio . . . . .	0,59 ± 0,16	0,64 ± 0,17 P < 0,01	0,60 ± 0,16 P > 0,05	0,60 ± 0,16 P > 0,05
Bilirubinemia (mg%)	6,5 ± 5,3	9,9 ± 8,3 P < 0,001	6,9 ± 6,8 P > 0,05	5,1 ± 4,9 P < 0,001
Durata della degenza in giorni . . . . .	38,5 ± 22,3	40,0 ± 23,4 P > 0,05	38,9 ± 21,5 P > 0,05	59,9 ± 56,9 P < 0,001
Durata della degenza nei casi dimessi « guariti » . . . . .	37,4 ± 18,0	38,8 ± 18,1 P > 0,05	37,6 ± 18,9 P > 0,05	38,7 ± 27,2 P > 0,05

TAV. 41 — CONFRONTO TRA I VARI GRUPPI DELLE FREQUENZE DI RILIEVO DI DIFFERENTI MODALITÀ RELATIVE AI CARATTERI: « TEMPERATURA CORPOREA, EPATOMEGALIA, SPLENOMEGALIA, RISULTATO DELLA REAZIONE DI MALLÉN, ESITO »

CARATTERI	MODALITA' (a)	CONFRONTI TRA I GRUPPI		
		I - II	I - III	I - IV
Febbre . . . . .	presente	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
	assente			
Epatomegalia . . . . .	assente	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
	presente			
Splénomegalia . . . . .	assente	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
	presente			
Reazione di Mallén .	negatività	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
	positività			
Esito . . . . .	guarigione	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001
	non guarigione			

(a) Vedi pag. 245.

TAV. 42 — CONFRONTO DELLE FREQUENZE DI « GUARIGIONE » RILEVATE NEL GRUPPO I E NEL GRUPPO III

GRUPPI	GUARIGIONE	NON GUARIGIONE	TOTALE
I . . . . .	528 (522)	140 (146)	668
III . . . . .	35 (41)	17 (11)	52
TOTALE . . . . .	<b>563</b>	<b>157</b>	<b>720</b>

$$\chi^2 = 3,89 \quad P < 0,05$$

TAV. 43 — CONFRONTO DELLE FREQUENZE DI « GUARIGIONE » RILEVATE NEL GRUPPO I E NEL GRUPPO IV

GRUPPI	GUARIGIONE	NON GUARIGIONE	TOTALE
I . . . . .	528 (516)	140 (152)	668
IV . . . . .	24 (36)	22 (10)	46
TOTALE . . . . .	<b>552</b>	<b>162</b>	<b>714</b>

$$\chi^2 = 17,71 \quad P < 0,001$$

TAV. 44 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DELLA BILIRUBINEMIA DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE AI CARATTERI « SESSO, GPT, RATIO, REAZIONE DI MALLÉN », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

$A_1$ = sesso maschile	$A_2$ = sesso femminile
$B_1$ = GPT $\leq$ 900 UI/l	$B_2$ = GPT $>$ 900 UI/l
$C_1$ = ratio $\leq$ 0,50	$C_2$ = ratio $>$ 0,50
$D_1$ = Mallen: negatività o lieve positività	$D_2$ = Mallen: media o intensa positività

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ }	7,86	1,457
2	{ $B_1-B_2$ }	-11,66	-2,161*
3	{ $C_1-C_2$ }	-16,72	-3,099**
4	{ $D_1-D_2$ }	-11,72	-2,172*
INTERAZIONI DOPPIE TRA I CARATTERI			
5	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ )}	- 3,60	-0,667
6	{( $A_1-A_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	- 1,54	-0,285
7	{( $A_1-A_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	- 9,38	-1,739
8	{( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	4,82	0,893
9	{( $B_1-B_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	3,82	0,708
10	{( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	- 0,68	-0,126
INTERAZIONI TRIPLE TRA I CARATTERI			
11	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	0,28	0,052
12	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	5,48	1,016
13	{( $A_1-A_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	- 4,94	-0,916
14	{( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	- 7,54	-1,397
INTERAZIONE QUADRUPLA TRA I CARATTERI			
15	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	- 1,36	-0,252

Gradi di libertà:  $g = 428$

$t_{5\%} = 1,97$ ;  $t_{1\%} = 2,59$ ;  $t_{1\%} = 3,31$



TAV. 47 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DI GPT DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE AI CARATTERI « SESSO, RATIO, BILIRUBINEMIA E REAZIONE DI MALLÉN », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

$A_1$ = sesso maschile	$A_2$ = sesso femminile
$B_1$ = ratio $\leq 0,50$	$B_2$ = ratio $> 0,50$
$C_1$ = bilirubinemia $\leq 7$ mg %	$C_2$ = bilirubinemia $> 7$ mg %
$D_1$ = Mallen: negatività o lieve positività	$D_2$ = Mallen: media o intensa positività

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ }	562,2	0,518
2	{ $B_1-B_2$ }	-1.121,4	-1,033
3	{ $C_1-C_2$ }	-863,4	-0,795
4	{ $D_1-D_2$ }	313,6	0,289
INTERAZIONI DOPPIE TRA I CARATTERI			
5	{{ $(A_1-A_2) (B_1-B_2)$ }	389,2	0,359
6	{{ $(A_1-A_2) (C_1-C_2)$ }	10,4	0,010
7	{{ $(A_1-A_2) (D_1-D_2)$ }	-153,0	-0,141
8	{{ $(B_1-B_2) (C_1-C_2)$ }	-132,8	-0,122
9	{{ $(B_1-B_2) (D_1-D_2)$ }	641,0	0,591
10	{{ $(C_1-C_2) (D_1-D_2)$ }	48,2	0,044
INTERAZIONI TRIPLE TRA I CARATTERI			
11	{{ $(A_1-A_2) (B_1-B_2) (C_1-C_2)$ }	-83,0	-0,076
12	{{ $(A_1-A_2) (B_1-B_2) (D_1-D_2)$ }	-118,4	-0,109
13	{{ $(A_1-A_2) (C_1-C_2) (D_1-D_2)$ }	72,8	0,067
14	{{ $(B_1-B_2) (C_1-C_2) (D_1-D_2)$ }	-304,8	-0,281
INTERAZIONE QUADRUPLA TRA I CARATTERI			
15	{{ $(A_1-A_2) (B_1-B_2) (C_1-C_2) (D_1-D_2)$ }	-1,62	-0,015

Gradi di libertà:  $g = 428$

$t_{5\%} = 1,97$ ;  $t_{1\%} = 2,59$ ;  $t_{1\%} = 3,31$

TAV. 48 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DI GPT DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE AI CARATTERI « FEBBRE, EPATOMEGALIA E SPLENOMEGALIA » CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

 $A_1$  = febbre assente $B_1$  = epatomegalia assente $C_1$  = splenomegalia assente $A_2$  = febbre presente ( $> 37,4$ ) $B_2$  = epatomegalia presente (fegato debordante due dita o più dall'arcata costale) $C_2$  = splenomegalia presente (milza debordante un dito o più dall'arcata costale)

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ } . . . . .	51,20	0,271
2	{ $B_1-B_2$ } . . . . .	-311,50	-1,648
3	{ $C_1-C_2$ } . . . . .	88,88	0,470
INTERAZIONI DOPPIE TRA I CARATTERI			
4	{ ( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) } . . . . .	273,34	1,446
5	{ ( $A_1-A_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) } . . . . .	-101,36	-0,536
6	{ ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) } . . . . .	146,34	0,774
INTERAZIONE TRIPLA TRA I CARATTERI			
7	{ ( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) } . . . . .	-123,02	-0,651
Gradi di libertà: $g = 660$			
$t_{5\%} = 1,965$ ; $t_{1\%} = 2,586$ ; $t_{1\%} = 3,310$			

TAV. 49 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DEL GOT/GPT RATIO DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE AI CARATTERI « BILIRUBINEMIA, GPT E REAZIONE DI MALLÉN », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

 $A_1$  = bilirubinemia  $\leq 7$  mg % $B_1$  = GPT  $\leq 900$  U I / l $C_1$  = Mallén: negatività o lieve positività $A_2$  = bilirubinemia  $> 7$  mg % $B_2$  = GPT  $> 900$  U I / l $C_2$  = Mallén: media o intensa positività

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ } . . . . .	-0,2155	-3,333***
2	{ $B_1-B_2$ } . . . . .	-0,0671	-1,038
3	{ $C_1-C_2$ } . . . . .	0,0981	1,517
INTERAZIONI DOPPIE TRA I CARATTERI			
4	{ ( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) } . . . . .	-0,0721	-1,115
5	{ ( $A_1-A_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) } . . . . .	-0,0741	-1,146
6	{ ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) } . . . . .	0,0767	1,186
INTERAZIONE TRIPLA TRA I CARATTERI			
7	{ ( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) } . . . . .	-0,1083	-1,675
Gradi di libertà: $g = 436$			
$t_{5\%} = 1,967$ ; $t_{1\%} = 2,589$ ; $t_{1\%} = 3,316$			

TAV. 50 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DEL GOT/GPT RATIO DEI CASI DEL GRUPPO I IN RELAZIONE AI CARATTERI « SESSO, EPATOMEGALIA, SPLENOMEGALIA E FEBBRE », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

$A_1$ = sesso maschile	$A_2$ = sesso femminile
$B_1$ = epatomegalia assente	$B_2$ = epatomegalia presente (fegato debordante due dita o più dall'arcata costale)
$C_1$ = splenomegalia assente	$C_2$ = splenomegalia presente (milza debordante un dito o più dall'arcata costale)
$D_1$ = febbre assente	$D_2$ = febbre presente ( $> 37,4$ )

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ }	0,15	0,818
2	{ $B_1-B_2$ }	-0,03	-0,164
3	{ $C_1-C_2$ }	-0,45	-2,455
4	{ $D_1-D_2$ }	-0,23	-1,255
INTERAZIONI DOPPIE TRA I CARATTERI			
5	{{ $A_1-A_2$ ( $B_1-B_2$ )}}	0,23	1,255
6	{{ $A_1-A_2$ ( $C_1-C_2$ )}}	-0,23	-1,255
7	{{ $A_1-A_2$ ( $D_1-D_2$ )}}	-0,29	-1,582
8	{{ $B_1-B_2$ ( $C_1-C_2$ )}}	-0,41	-2,237*
9	{{ $B_1-B_2$ ( $D_1-D_2$ )}}	-0,27	-1,473
10	{{ $C_1-C_2$ ( $D_1-D_2$ )}}	0,11	0,600
INTERAZIONI TRIPLE TRA I CARATTERI			
11	{{ $A_1-A_2$ ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}}	-0,27	-1,473
12	{{ $A_1-A_2$ ( $B_1-B_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}}	-0,17	-0,927
13	{{ $A_1-A_2$ ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}}	0,25	1,364
14	{{ $B_1-B_2$ ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}}	-0,05	-0,273
INTERAZIONE QUADRUPLA TRA I CARATTERI			
15	{{ $A_1-A_2$ ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}}	0,09	0,491

Gradi di libertà:  $g = 652$

$t_{5\%} = 1,965$ ;  $t_{1\%} = 2,586$ ;  $t_{1\%} = 3,310$

TAV. 51 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DI DURATA DELLA DEGENZA DEI CASI DEL GRUPPO I DIMESSI « GUARITI », IN RELAZIONE AI CARATTERI « SESSO, FEBBRE, GPT, BILIRUBINEMIA », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

$A_1$ = sesso maschile	$A_2$ = sesso femminile
$B_1$ = febbre assente	$B_2$ = febbre presente ( $> 37^{\circ},4$ )
$C_1$ = GPT $\leq 900$ UI/l	$C_2$ = GPT $> 900$ UI/l
$D_1$ = bilirubinemia $\leq 7$ mg %	$D_2$ = bilirubinemia $> 7$ mg %

N. D'ORDINE DEL CON- FRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ }	15,25	0,794
2	{ $B_1-B_2$ }	-20,11	-1,047
3	{ $C_1-C_2$ }	-59,87	-3,118**
4	{ $D_1-D_2$ }	-45,31	-2,360
INTERAZIONI DOPPIE TRA I CARATTERI			
5	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ )}	8,91	0,464
6	{( $A_1-A_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	0,71	0,037
7	{( $A_1-A_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	-12,13	-0,632
8	{( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	32,47	1,691
9	{( $B_1-B_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	-10,45	-0,544
10	{( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	10,63	0,522
INTERAZIONI TRIPLE TRA I CARATTERI			
11	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	-11,07	-0,576
12	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	5,57	0,290
13	{( $A_1-A_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	-8,39	-0,437
14	{( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	-25,67	-1,337
INTERAZIONE QUADRUPLA TRA I CARATTERI			
15	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ ) ( $D_1-D_2$ )}	0,75	0,039

Gradi di libertà:  $g = 379$  $t_{5\%} = 1,968$ ;  $t_{1\%} = 2,592$ ;  $t_{1\%} = 3,322$



TAV. 52 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DI DURATA DELLA DEGENZA DEI CASI DEL GRUPPO I DIMESSI « GUARITI », IN RELAZIONE AI CARATTERI « GPT, BILIRUBINEMIA », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITA':

$A_1 = \text{GPT} \leq 900 \text{ UI/l}$

$A_2 = \text{GPT} > 900 \text{ UI/l}$

$B_1 = \text{bilirubinemia} \leq 7 \text{ mg \%}$

$B_2 = \text{bilirubinemia} > 7 \text{ mg \%}$

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
---------------------------	-----------	--------------------------------------	------------------------------------

CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI

1	{ $A_1-A_2$ }	-12,23	-2,982**
2	{ $B_1-B_2$ }	-13,45	-3,279**

INTERAZIONE DOPPIA TRA I CARATTERI

3	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ )}	0,09	0,022
---	-------------------------------	------	-------

Gradi di libertà:  $g = 391$

$t_{5\%} = 1,968$ ;  $t_{1\%} = 2,591$ ;  $t_{1\%} = 3,321$

TAV. 53 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DI DURATA DELLA DEGENZA DEI CASI DEL GRUPPO I DIMESSI « GUARITI » IN RELAZIONE AI CARATTERI: « FEBBRE, REAZIONE DI MALLÉN, EPATOMEGALIA », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITA':

$A_1 = \text{febbre assente}$

$A_2 = \text{febbre presente} (> 37,4)$

$B_1 = \text{Mallén: negatività o lieve positività}$

$B_2 = \text{Mallén: media o intensa positività}$

$C_1 = \text{epatomegalia assente}$

$C_2 = \text{epatomegalia presente (fegato debordante due dita o più dall'arcata costale)}$

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
---------------------------	-----------	--------------------------------------	------------------------------------

CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI

1	{ $A_1-A_2$ }	-15,16	-1,082
2	{ $B_1-B_2$ }	-13,16	-0,939
3	{ $C_1-C_2$ }	6,90	0,492

INTERAZIONI DOPPIE TRA I CARATTERI

4	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ )}	1,18	0,084
5	{( $A_1-A_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	0,16	0,011
6	{( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	0,36	0,026

INTERAZIONE TRIPLA TRA I CARATTERI

7	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ ) ( $C_1-C_2$ )}	-1,66	-0,118
---	---	-------	--------

Gradi di libertà:  $g = 447$

$t_{5\%} = 1,966$ ;  $t_{1\%} = 2,589$ ;  $t_{1\%} = 3,315$

TAV. 54 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DELLA BILIRUBINEMIA DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE AI CARATTERI « GPT, REAZIONE DI MALLÉN », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

$A_1 = \text{GPT} \leq 900 \text{ UI/l}$                        $A_2 = \text{GPT} > 900 \text{ UI/l}$   
 $B_1 = \text{Mallen: negatività o lieve positività}$        $B_2 = \text{Mallen: media o intensa positività}$

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ } .....	— 11,26	—2,934**
2	{ $B_1-B_2$ } .....	— 7,42	—1,933
INTERAZIONE DOPPIA TRA I CARATTERI			
3	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ )} .....	0,20	0,052
Gradi di libertà: $g = 82$ $t_{5\%} = 1,989$ ; $t_{1\%} = 2,638$ ; $t_{1\%} = 3,41$			

TAV. 55 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DELLA BILIRUBINEMIA DEI CASI DEL GRUPPO II IN RELAZIONE AI CARATTERI « GOT/GPT RATIO, REAZIONE DI MALLÉN », CONSIDERATI CON LE SEGUENTI MODALITÀ:

$A_1 = \text{ratio} \leq 0,50$                                        $A_2 = \text{ratio} > 0,50$   
 $B_1 = \text{Mallen: negatività o lieve positività}$        $B_2 = \text{Mallen: media o intensa positività}$

N. D'ORDINE DEL CONFRONTO	CONFRONTI	VALORI DEI CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
CONFRONTI RELATIVI AI SINGOLI CARATTERI			
1	{ $A_1-A_2$ } .....	—10,57	—2,302*
2	{ $B_1-B_2$ } .....	— 2,07	—0,451
INTERAZIONE DOPPIA TRA I CARATTERI			
3	{( $A_1-A_2$ ) ( $B_1-B_2$ )} .....	6,23	1,357
Gradi di libertà: $g = 82$ $t_{5\%} = 1,989$ ; $t_{1\%} = 2,638$ ; $t_{1\%} = 3,412$			

TAV. 56 — ANALISI DELLE MEDIE DEI VALORI DI GPT, GOT/GPT RATIO, BILIRUBINEMIA E DURATA DELLA DEGENZA DEI CASI DEL GRUPPO I: CONFRONTO DEI VALORI RILEVATI NEI DUE SESSI IN DIVERSE CLASSI DI ETÀ

CLASSI DI ETÀ' (anni)	NUMERO CASI		MEDIE		SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI		CONFRONTI (Indici grezzi)	« t » DI STUDENT (Indici relativi)
	M	F	M	F	M	F		
<b>GPT (UI/1)</b>								
2- 6 . . . . .	80	72	814,65	711,30	8.922.374,55	6.717.081,38	103,34	1,97
7-13 . . . . .	102	64	814,78	822,61	10.526.877,51	8.379.691,11	-7,82	-0,14
14-40 . . . . .	138	96	852,17	771,68	15.795.623,24	8.447.882,60	80,49	1,87
41-50 . . . . .	35	21	750,86	718,19	2.487.118,36	1.608.317,20	32,67	0,43
51 e oltre . . .	35	25	823,51	818,68	3.053.378,90	2.352.471,36	4,83	0,06
<b>GOT/GPT RATIO</b>								
2- 6 . . . . .	80	72	0,5886	0,6092	2,153777	1,391529	-0,0226	-0,90
7-13 . . . . .	102	64	0,6128	0,6067	2,622465	1,878219	0,0061	0,23
14-40 . . . . .	138	96	0,5700	0,5910	3,545560	1,919285	-0,0210	-1,03
41-50 . . . . .	35	21	0,5417	0,6381	0,673506	0,472520	-0,0964	-2,40(a)
51 e oltre . . .	35	25	0,6440	0,6356	0,798626	0,499824	0,0084	0,21
<b>BILIRUBINEMIA (mg%)</b>								
2- 6 . . . . .	50	51	3,86	4,37	410,5367	485,7750	-0,50	-0,84
7-13 . . . . .	69	46	4,67	5,17	864,0808	320,3010	-0,50	-0,80
14-40 . . . . .	108	78	8,18	6,90	4.678,4252	1.664,0470	1,28	1,47
41-50 . . . . .	32	17	8,95	7,11	1.606,5192	389,6384	1,84	0,94
51 e oltre . . .	29	18	8,73	11,16	1.086,0780	699,0247	-2,43	-1,28
<b>DURATA DELLA DEGENZA (giorni)</b>								
2- 6 . . . . .	80	72	30,59	32,32	31.269,78	52.271,62	-1,73	-0,45
7-13 . . . . .	102	64	38,15	42,75	45.848,95	50.590,26	-4,60	-1,19
14-40 . . . . .	138	96	42,33	40,18	49.539,20	46.613,65	2,16	0,80
41-50 . . . . .	35	21	37,40	32,95	13.780,54	1.885,00	4,45	0,95
51 e oltre . . .	35	25	45,37	42,12	17.084,32	8.668,56	3,25	0,59

(a)  $P < 0,05$

TAV. 57 — ANALISI DELLA VARIANZA DEI VALORI DELL'ATTIVITÀ GPT DEL SIERO IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO I)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					TOTALE
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	
Numerosità . . . . .	152	166	153	137	60	668
Medie . . . . .	765,70	817,80	814,04	791,92	821,50	800,11
Varianze . . . . .	106.252,81	114.599,86	114.838,92	83.767,22	91.325,27	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	298.312,71	74.578,18	0,71
Entro i gruppi . . . . .	663	69.699.982,54	105.128,18	
TOTALE . . . . .	<b>667</b>	<b>69.998.295,25</b>		

 $F_{0,05} = 2,39$  $F_{0,01} = 3,35$ 

TAV. 58 — ANALISI DELLA VARIANZA DEI VALORI DI GOT/GPT RATIO IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO I)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					TOTALE
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	
Numerosità . . . . .	152	166	153	137	60	668
Medie . . . . .	0,597	0,610	0,578	0,579	0,617	0,594
Varianze . . . . .	0,023607	0,027286	0,023915	0,022961	0,022255	

VARIAZIONI	LIBERTÀ GRADI DI	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	0,148898	0,037225	1,52
Entro i gruppi . . . . .	663	16,257692	0,024521	
TOTALE . . . . .	<b>667</b>	<b>16,406590</b>		

 $F_{0,05} = 2,39$  $F_{0,01} = 3,35$

TAV. 59 — ANALISI DELLA VARIANZA DEI VALORI DI BILIRUBINEMIA IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO I)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	TOTALE
Numerosità . . . . .	101	115	121	114	47	498
Medie . . . . .	4,12	4,87	6,82	8,80	9,66	6,54
Varianze . . . . .	9,0274	10,4928	30,5400	40,4732	40,2299	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	1.964,9812	491,25	19,66**
Entro i gruppi . . . . .	493	12.318,5314	24,99	
TOTALE . . . . .	497	14.283,5126		

$$F_{0,05} = 2,39$$

$$F_{0,01} = 3,36$$

TAV. 60 — ANALISI DELLA VARIANZA DELLA DURATA DELLA DEGENZA IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO I)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	TOTALE
Numerosità . . . . .	152	166	153	137	60	668
Medie . . . . .	31,41	39,92	41,56	38,99	44,02	38,54
Varianze . . . . .	550,36	585,98	445,42	335,58	431,78	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	11.267,69	2816,92	5,82**
Entro i gruppi . . . . .	663	320.957,45	484,10	
TOTALE . . . . .	667	332.225,14		

$$F_{0,05} = 2,39$$

V

$$F_{0,01} = 3,35$$

TAV. 61 — ANALISI DELLA VARIANZA DELLA DURATA DELLA DEGENZA IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO I DIMESSI CON ESITO « GUARIGIONE »)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					TOTALE
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	
Numerosità . . . . .	118	135	127	108	40	528
Medie . . . . .	29,20	37,81	39,75	40,30	45,00	37,40
Varianze . . . . .	173,19	362,34	328,22	307,50	364,41	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	11.866,70	2.966,67	9,77**
Entro i gruppi . . . . .	523	158.822,22	303,68	
TOTALE . . . . .	527	170.688,92		

$$F_{0,05} = 2,39$$

$$F_{0,01} = 3,36$$

TAV. 62 — ANALISI DELLA COVARIANZA DELLA DURATA DELLA DEGENZA IN RELAZIONE AI VALORI DI BILIRUBINEMIA, IN PAZIENTI DI VARIE CLASSI DI ETÀ (ANALISI EFFETTUATA CON I DATI RIPORTATI NELLE TAVOLE 59 E 60)

ANALISI	VALORI DURATA Y			CALCOLO DELLA REGRESSIONE			VALORI CORRETTI		
	Devianza	g.l.	Varianza	M <sup>2</sup> <sub>x</sub>	M <sup>2</sup> <sub>y</sub>	b	M <sup>2</sup> <sub>y</sub>	g	Varianza
Tra i gruppi . .	6.585,31	4	1.646,33	1.369,08	2.460,19	—	6.189,8	4	1.647,45
Entro i gruppi .	130.419,15	390	334,41	91.548,76	5.801,5	0,06	130.071,1	389	334,37
TOTALE . . . . .	137.004,46	394		92.917,84	8.261,7	0,09	136.260,9	393	

$$F_1 = 4,92 **$$

$$F_2 = 4,63 **$$

$$F_{0,05} = 2,62$$

$$F_{0,01} = 3,83$$

TAV. 63 — ANALISI DELLA VARIANZA DEI VALORI DI GPT DEL SIERO IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO II)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	TOTALE
Numerosità . . . . .	16	26	27	54	20	143
Medie . . . . .	753,94	790,46	742,92	780,18	620,90	749,80
Varianze . . . . .	62.677,26	186.517,62	129.490,30	114.966,95	83.650,73	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	426.697,30	106.674,32	0,85
Entro i gruppi . . . . .	138	17.229.762,05	124.853,35	
TOTALE . . . . .	142	17.656.459,35		

 $F_{0,05} = 2,44$  $F_{0,01} = 3,46$ 

TAV. 64 — ANALISI DELLA VARIANZA DEI VALORI DI GOT/GPT RATIO IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO II)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	TOTALE
Numerosità . . . . .	16	26	27	54	20	143
Medie . . . . .	0,699	0,704	0,595	0,624	0,590	0,637
Varianze . . . . .	0,036092	0,032801	0,028157	0,016394	0,036952	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	0,277511	0,069378	2,51
Entro i gruppi . . . . .	138	3,814853	0,027644	
TOTALE . . . . .	142	4,092364		

 $F_{0,05} = 2,89$  $F_{0,01} = 3,91$

TAV. 65 — ANALISI DELLA VARIANZA DEI VALORI DI BILIRUBINEMIA IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO II)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					TOTALE
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	
Numerosità . . . . .	11	14	20	44	16	105
Medie . . . . .	6,19	8,48	10,94	10,98	9,54	9,92
Varianze . . . . .	24,8089	61,8105	68,5563	87,7293	56,4093	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	254,87	63,72	0,88
Entro i gruppi . . . . .	100	7.272,01	72,72	
TOTALE . . . . .	104	7.526,88		

 $F_{0,05} = 2,46$  $F_{0,01} = 3,51$ 

TAV. 66 — ANALISI DELLA VARIANZA DELLA DURATA DELLA DEGENZA IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO II)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					TOTALE
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	
Numerosità . . . . .	16	26	27	54	20	143
Medie . . . . .	21,75	41,46	41,22	41,91	45,60	39,96
Varianze . . . . .	110,73	848,98	879,26	355,48	348,88	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	6.248,28	1.562,07	2,92*
Entro i gruppi . . . . .	138	73.758,80	534,48	
TOTALE . . . . .	142	80.007,08		

 $F_{0,05} = 2,44$  $F_{0,01} = 3,46$



TAV. 67 — ANALISI DELLA VARIANZA DELLA DURATA DELLA DEGENZA IN VARIE CLASSI DI ETÀ (CASI DEL GRUPPO II DIMESSI CON ESITO « GUARIGIONE »)

PARAMETRI	CLASSI DI ETÀ (anni)					TOTALE
	2 - 6	7 - 13	14 - 30	31 - 50	Oltre 50	
Numerosità . . . . .	13	18	22	38	12	103
Medie . . . . .	22,77	34,22	38,64	45,53	42,00	38,80
Varianze . . . . .	125,52	144,30	387,86	312,96	275,82	

VARIAZIONI	GRADI DI LIBERTÀ	SOMME DEI QUADRATI DEGLI SCARTI	VARIANZE	F
Fra i gruppi . . . . .	4	5.560,73	1.390,18	4,87**
Entro i gruppi . . . . .	98	27.964,45	285,35	
TOTALE . . . . .	<b>102</b>	<b>33.525,18</b>		

 $F_{0,05} = 2,46$  $F_{0,01} = 3,51$ 

TAV. 68 — ANALISI DELLE FREQUENZE RELATIVE ALL'INCIDENZA DELLE DIFFERENTI MODALITÀ DI CARATTERI, RILEVATE RISPETTIVAMENTE NEI PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E DI SESSO FEMMINILE (CASI DEL GRUPPO I)

CARATTERI	MODALITÀ (a)	P	ASSOCIAZIONI DI MODALITÀ DI CARATTERI OSSERVATE CON FREQUENZA SUPERIORE AL TEORICO	$\left( \frac{\text{OBSERVED}}{\text{EXPECTED}} \right) \cdot 100$
Febbre . . . . .	assente presente	< 0,05	Nel sesso femminile più elevata incidenza di casi con febbre	117
Epatomegalia . . .	assente presente	> 0,05		
Splenomegalia . .	assente presente	> 0,05		
GPT . . . . .	alta molto alta	< 0,05	Nel sesso maschile più elevata incidenza di casi con GPT « molto alta »	109
GOT/GPT ratio .	basso alto	> 0,05		
Bilirubinemia . .	bassa alta	> 0,05		
Reazione di Mal- len . . . . .	negativa positiva	< 0,001	Nel sesso femminile più elevata incidenza di casi con reazione di Mal- « positiva »	125
Durata della de- genza . . . . .	≤ 30 gg. > 30 gg.	> 0,05		
Durata della de- genza . . . . .	≤ 90 gg. > 90 gg.	> 0,05		
Esito . . . . .	favorevole non favore- vole	> 0,05		

(a) Vedi pag. 245.

Tav. 69 — ANALISI DELLE FREQUENZE RELATIVE ALL'INCIDENZA DELLE DIFFERENTI MODALITÀ DI CARATTERI, RILEVATE RISPETTIVAMENTE NEI PAZIENTI CON GPT « ALTA » E CON GPT « MOLTO ALTA » (CASI DEL GRUPPO I)

CARATTERI	MODALITÀ (a)	P	ASSOCIAZIONI DI MODALITÀ DI CARATTERI OSSERVATE CON FREQUENZA SUPERIORE AL TEORICO	$\left( \frac{\text{OBSERVED}}{\text{EXPECTED}} \right) \cdot 100$
Sesso . . . . .	maschile femminile	< 0,05	Più elevata incidenza di casi con GPT « molto alta » nel sesso maschile	109
Febbre . . . . .	assente presente	> 0,05		
Epatomegalia . . .	assente presente	> 0,05		
Splenomegalia . .	assente presente	> 0,05		
GOT/GPT ratio .	basso alto	< 0,001	Più elevata incidenza di GPT « molto alta » nei casi con ratio « alto »	113
Bilirubinemia . . .	bassa alta	< 0,001	Più elevata incidenza di GPT « molto alta » nei casi con bilirubinemia « alta »	127
Reazione di Mal- len . . . . .	negativa positiva	> 0,05		
Durata della de- genza . . . . .	≤ 30 gg. > 30 gg.	< 0,001	Più elevata incidenza di GPT « molto alta » nei casi con durata della de- genza > 30 gg.	126
Durata della de- genza . . . . .	≤ 90 gg. > 90 gg.	> 0,05		
Esito . . . . .	favorevole non favore- vole	< 0,05	Più elevata incidenza di GPT « molto alta » nei casi con esito « non fa- vorevole ».	170

(a) Vedi pag. 245.

TAV. 70 — ANALISI DELLE FREQUENZE RELATIVE ALL'INCIDENZA DELLE DIFFERENTI MODALITÀ DI CARATTERI, RILEVATE RISPETTIVAMENTE NEI PAZIENTI CON BILIRUBINEMIA « BASSA » E CON BILIRUBINEMIA « ALTA » (CASI DEL GRUPPO I)

CARATTERI	MODALITÀ (a)	P	ASSOCIAZIONI DI MODALITÀ DI CARATTERI OSSERVATE CON FREQUENZA SUPERIORE AL TEORICO	$\left( \frac{\text{OBSERVED}}{\text{EXPECTED}} \right) \cdot 100$
Sesso . . . . .	maschile femminile	> 0,05		
Febbre . . . . .	assente presente	> 0,05		
Epatomegalia . . .	assente presente	> 0,05		
Splenomegalia . .	assente presente	> 0,05		
GPT . . . . .	alta molto alta	< 0,001	Maggior incidenza di bilirubinemia « alta » nei casi con GPT « molto alta »	127
GOT/GPT ratio .	basso alto	< 0,01	Maggiore incidenza di bilirubinemia « alta » nei casi con GOT/GPT ratio « alto »	111
Reazione di Mal- len . . . . .	negativa positiva	> 0,05		
Durata della de- genza . . . . .	≤ 30 gg. > 30 gg.	< 0,001	Maggiore incidenza di bilirubinemia « alta » nei casi con durata della degenza > 30 gg.	130
Durata della de- genza . . . . .	≤ 90 gg. > 90 gg.	> 0,05		
Esito . . . . .	favorevole non favorevole	< 0,05	Maggiore incidenza di bilirubinemia « alta » nei casi con esito « non favorevole »	157

(a) Vedi pag. 245.

TAV. 71 — ANALISI DELLE FREQUENZE RELATIVE ALL'INCIDENZA DELLE DIFFERENTI MODALITÀ DI CARATTERI, RILEVATE RISPETTIVAMENTE NEI PAZIENTI CON DURATA DELLA DEGENZA  $\leq 30$  GG. E CON DURATA DELLA DEGENZA  $> 30$  GG. (CASI DEL GRUPPO I)

CARATTERI	MODALITÀ (a)	P	ASSOCIAZIONI DI MODALITÀ DI CARATTERI OSSERVATE CON FREQUENZA SUPERIORE AL TEORICO	$\left( \frac{\text{OBSERVED}}{\text{EXPECTED}} \right) \cdot 100$
Sesso . . . . .	maschile femminile	$> 0,05$		
Febbre . . . . .	assente presente	$< 0,01$	Maggiore incidenza di durata della degenza $> 30$ gg. nei casi con febbre « presente »	115
Epatomegalia . . . . .	assente presente	$> 0,05$		
Splenomegalia . . . . .	assente presente	$< 0,05$	Maggiore incidenza di durata della degenza $> 30$ gg. nei casi con splenomegalia « presente »	106
GPT . . . . .	alta molto alta	$< 0,001$	Maggiore incidenza di durata della degenza $> 30$ gg. nei casi con GPT « molto alta »	126
GOT/GPT ratio . . . . .	basso alto	$< 0,001$	Maggiore incidenza di durata della degenza $> 30$ gg. nei casi con GOT/GPT ratio « alto »	109
Bilirubinemia . . . . .	bassa alta	$< 0,001$	Maggiore incidenza di durata della degenza $> 30$ gg. nei casi con bilirubinemia « alta »	130
Reazione di Mallen . . . . .	negativa positiva	$> 0,05$		

(a) Vedi pag. 245.

TAV. 72 — ANALISI DELLE FREQUENZE RELATIVE ALL'INCIDENZA DELLE DIFFERENTI MODALITÀ DI CARATTERI, RILEVATE RISPETTIVAMENTE NEI PAZIENTI CON DURATA DELLA DEGENZA  $\leq 90$  GG. E CON DURATA DELLA DEGENZA  $> 90$  GG. (CASI DEL GRUPPO I)

CARATTERI	MODALITÀ (a)	P
Sesso . . . . .	maschile femminile	$> 0,05$
Febbre . . . . .	assente presente	$> 0,05$
Epatomegalia . . . . .	assente presente	$> 0,05$
Splenomegalia . . . . .	assente presente	$> 0,05$
GPT . . . . .	alta molto alta	$> 0,05$
GOT/GPT ratio . . . . .	basso alto	$> 0,05$
Bilirubinemia . . . . .	bassa alta	$> 0,05$
Reazione di Mallen . . . . .	negativa positiva	$> 0,05$

(a) Vedi pag. 245.

TAV. 73 — ANALISI DELLE FREQUENZE RELATIVE ALL'INCIDENZA DELLE DIFFERENTI MODALITÀ DI CARATTERI, RILEVATE RISPETTIVAMENTE NEI PAZIENTI NEI QUALI È STATO RILEVATO « ESITO FAVOREVOLE » E NEI PAZIENTI NEI QUALI È STATO RILEVATO « ESITO NON FAVOREVOLE » (CASI DEL GRUPPO I)

CARATTERI	MODALITÀ (a)	P	ASSOCIAZIONI DI MODALITÀ DI CARATTERI OSSERVATE CON FREQUENZA SUPERIORE AL TEORICO	$\left(\frac{\text{OBSERVED}}{\text{EXPECTED}}\right) \cdot 100$
Sesso . . . . .	maschile femminile	> 0,05		
Febbre . . . . .	assente presente	> 0,05		
Epatomegalia . . .	assente presente	> 0,05		
Splenomegalia . .	assente presente	> 0,05		
GPT . . . . .	alta molto alta	< 0,01	Più elevata incidenza di esito « non favorevole » nei casi con GPT « mol- to alta »	170
GOT/GPT ratio .	basso alto	> 0,05		
Bilirubinemia . . .	bassa alta	< 0,05	Più elevata incidenza di esito « non favorevole » nei casi con bilirubine- mia « alta »	157
Reazione di Mal- len . . . . .	negativa positiva	> 0,05		

(a) Vedi pag. 245.

TAV. 74 — ANALISI DELLE FREQUENZE RELATIVE ALL'INCIDENZA DELLE DIFFERENTI MODALITÀ DI CARATTERI, RILEVATE RISPETTIVAMENTE IN PAZIENTI DI TRE CLASSI DI ETÀ (2-13; 14-30; 31 ED OLTRE) - (CASI DEL GRUPPO I)

CARATTERI	MODALITÀ (a)	P	ASSOCIAZIONI DI MODALITÀ DI CARATTERI OSSERVATE CON FREQUENZA SUPERIORE AL TEORICO	$\left(\frac{\text{OBSERVED}}{\text{EXPECTED}}\right) \cdot 100$
Febbre . . . . .	assente presente	> 0,05		
Epatomegalia . . .	assente presente	< 0,01	Nella classe 2-13 si os- serva una maggiore inci- denza di epatomegalia	105
Splenomegalia . .	assente presente	> 0,05		
Reazione di Mal- len . . . . .	negativa positiva	> 0,05		
Esito . . . . .	favorevole non favore- vole	> 0,05		

(a) Vedi pag. 245.

Prof. GIUSEPPE GIUSTI - Dott. FELICE PICCININO  
Dott. GIOVANNI G. BALESTRIERI  
*dell'Istituto di Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Napoli*

## L'ANALISI DISCRIMINANTE APPLICATA ALLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE TRA EPATITE VIRALE ED ITTERO COLOSTATICO

### P R E M E S S E

Problema comune alla medicina ed alla biologia è quello di stabilire a quale di due categorie appartenga un individuo. In alcuni casi questa differenziazione è agevole, se esiste un carattere fortemente differenziato e quindi dotato di elevato potere discriminante (1). Quando, come è frequente, non si dispone di un singolo carattere fortemente differenziato, per l'assegnazione di un individuo ad una delle due categorie è opportuna la rilevazione di due o più caratteri differenziali.

L'analisi discriminante è un processo matematico ideato da Fisher (2), applicabile a caratteri quantitativamente enumerabili, il quale conduce al calcolo della « funzione discriminante », che rappresenta una valutazione globale e bilanciata di tutti i caratteri presi in esame e conduce alla discriminazione con un'efficacia notevolmente superiore di quella dei singoli caratteri unitariamente considerati o di quella del complesso dei caratteri empiricamente valutati (3-4-5).

I primi dati relativi all'applicazione dell'analisi discriminante alla diagnosi differenziale di malattie epatiche sono quelli di Zieve e Collaboratori (6-11), i quali hanno rilevato in soggetti normali ed in pazienti affetti da cirrosi epatica e da epatite virale numerosi indici di laboratorio, espressivi della funzionalità epatica (bilirubinemia; colesterolemia; urobilinogeno e coproporfirine urinarie; prove da carico con acido ippurico e con galattosio; ritenzione ematica di bromosulfoleina; prove di sierolabilità colloidale). Essi hanno applicato l'analisi discriminante a questi dati di laboratorio, variamente tra loro combinati, per la differenziazione tra soggetti normali e pazienti affetti da cirrosi epatica e tra soggetti normali e pazienti affetti da epatite virale.

I dati di Zieve precedono le ricerche di De Ritis e Collaboratori (12-16), i quali hanno dimostrato l'utilità della determinazione contem-

poranea delle attività GOT e GPT (a) del siero nella diagnostica delle epatopatie. In particolare la determinazione contemporanea delle attività GOT e GPT del siero e del rapporto GOT/GPT consente di differenziare la quasi totalità dei casi di epatite virale dai soggetti normali e consente la diagnosi differenziale tra epatite virale ed ittero colostatico in una elevatissima percentuale di casi.

Coltorti e Collaboratori (17-18) hanno applicato l'analisi discriminante alla diagnosi differenziale tra ittero epatocellulare ed ittero colostatico, mediante la determinazione di diverse attività enzimatiche del siero (GPT, FA e LAP) e del test di Jirgl, evidenziando un'alta significatività della funzione discriminante applicata sia alla determinazione delle attività GPT e FA sia, ed in pari misura, alla determinazione contemporanea delle attività GPT, FA e LAP ed all'esecuzione del test di Jirgl. La casistica di Coltorti e Collaboratori era costituita da 28 casi di epatite virale osservati entro 15 giorni dall'inizio dell'ittero e da 28 casi di ittero colostatico, nei quali l'ittero era insorto, nella maggioranza dei casi, oltre 45 giorni prima della determinazione delle attività enzimatiche del siero.

Nella Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Napoli affluiscono numerosi malati itterici nelle fasi precoci della malattia. E' stato quindi possibile constatare come, proprio nelle fasi iniziali della colostasi, sia relativamente più difficile la diagnosi differenziale con la epatite virale attraverso lo studio dei livelli sierici delle attività GOT, GPT, FA e LAP. Infatti, nelle fasi precoci della colostasi di solito i valori delle attività FA e LAP del siero sono relativamente non molto elevati e, per contro, non è eccezionale il reperto di valori GOT e GPT alquanto elevati, vicini a quelli osservati nei pazienti affetti da epatite virale.

In un nostro precedente lavoro (19) abbiamo applicato l'analisi discriminante alla diagnosi differenziale tra epatite virale ed ittero colostatico nelle fasi precoci di questa malattia, utilizzando come caratteri nell'elaborazione statistica i valori di alcune attività enzimatiche del siero (GOT, GPT, FA, LAP) variamente associati tra di loro. E' stata evidenziata l'alta significatività statistica di tutte le funzioni discriminanti relative ai vari modelli studiati ed in particolare la migliore discriminazione, per la diagnosi differenziale tra epatite virale ed ittero colostatico nelle fasi precoci di questa malattia, è stata ottenuta utilizzando la funzione discriminante calcolata sui valori delle attività GOT, GPT e FA del siero.

---

(a) Saranno usate le seguenti abbreviazioni: GOT = glutammico-ossalacetico transaminasi (E.C.2.6.1.1.); GPT = glutammico-piruvico transaminasi (E.C.2.6.1.2.); FA = fosfatasi alcalina (E.C.3.1.3.1.); LAP = leucin-aminopeptidasi (E.C.3.4.1.1.); MCL = reazione di torbidità al timolo secondo Maclagan.

Scopo della presente relazione è stato quello di calcolare nuove funzioni discriminanti su di una differente e più numerosa casistica (55 casi di epatite virale e 39 casi di ittero colostatico), rilevando, quali caratteri da utilizzare per il calcolo, oltre ai valori delle attività GOT, GPT, FA e LAP del siero, anche il risultato della prova di intorbidamento al timolo secondo Maclagan.

I vari caratteri sono stati variamente combinati a formare differenti « modelli » per il calcolo di numerose funzioni discriminanti. Su ciascun modello è stata eseguita sia una stima dell'errore teorico sia una misura dell'errore reale di discriminazione.

## MATERIALI E METODI

### *Composizione della casistica clinica*

La presente sperimentazione è stata condotta su 55 casi di epatite virale e 39 casi di ittero colostatico. Tutti i pazienti presi in esame avevano età superiore a 20 anni. L'ittero era insorto non oltre 15 giorni dalla data del rilievo dei vari caratteri presi in esame. Nella casistica sono stati inclusi solo quei casi nei quali l'assoluta certezza diagnostica è stata ottenuta con criteri indipendenti dalla determinazione delle attività enzimatiche del siero prese in esame e del test di Maclagan. Tali criteri diagnostici includevano sempre la biopsia epatica nei casi di epatite virale ed il reperto operatorio nei casi di ittero colostatico.

Sono stati inclusi nel gruppo « ittero colostatico » sia gli itteri colostatici da calcolosi del coledoco che quelli da ostruzione extraepatica neoplastica e non. Sono stati invece esclusi gli itteri colostatici da neoplasia intraepatica e quelli con sovrapposta epatocolangite batterica.

### *Determinazione delle attività enzimatiche e del test di intorbidamento al timolo*

In ciascuno dei pazienti presi in esame, su un unico campione di siero prelevato non oltre 15 giorni dall'insorgenza dell'ittero, sono state eseguite le determinazioni delle attività GOT, GPT, FA e LAP ed il test di intorbidamento al timolo.

Le attività GOT e GPT sono state determinate con il metodo di Tonhazy White e Umbreit (20) modificato secondo De Ritis e Collaboratori (21). I substrati sono stati ottenuti dalla Biochemica-Boehringer (a), ad eccezione della L(+)-alanina che è stata ottenuta dalla Sigma (b).

---

(a) C.F. Boehringer & Soehne - Gmbh. Mannheim (Germania). — (b) Sigma Chemical Company - 3500 De Kalb St. St. Louis M.O. 31118 USA.



L'attività della fosfatasi alcalina è stata determinata con il metodo di Bessey e Collaboratori con i reagenti secondo le indicazioni della Biochemica Boehringer (22). L'attività leucin-aminopeptidasi è stata determinata con il metodo colorimetrico, che utilizza come substrato la L-leucin-paranitroanilide con i reagenti e secondo le indicazioni della Biochemica Boehringer (23). La prova di intorbidamento al timolo è stata eseguita secondo la tecnica originale di Maclagan (24), utilizzando i reagenti della Sclavo (a). Gli altri reagenti erano della ditta Merck (b). Le determinazioni delle attività enzimatiche sono state effettuate a 37°C. Le misure della densità ottica sono state eseguite con uno spettrofotometro Beckmann DU mod. G 4700.

I risultati delle attività enzimatiche sono stati espressi in Unità Internazionali/litro (a 37°C) = micromoli/minuto/litro di substrato modificato a 37°C (19). Questo criterio è stato adottato, oltre che per le attività GOT e GPT, anche per la FA e la LAP, i cui valori vengono di solito espressi in unità arbitrarie. I risultati della reazione di Maclagan sono stati espressi in « Unità timolo ».

#### *Elaborazione statistica*

Sono stati prescelti come caratteri i valori delle attività GOT, GPT, FA, LAP del siero ed il risultato della reazione di Maclagan. Sono stati determinati i coefficienti di correlazione relativi a tutte le associazioni possibili tra i vari caratteri presi in esame, sia nel gruppo dei pazienti affetti da epatite virale che in quello dei pazienti affetti da ittero colostatico.

Sono state calcolate 15 differenti funzioni discriminanti, ciascuna caratterizzata dalla combinazione di due o più caratteri, variamente associati tra di loro a formare differenti « modelli », come verrà in seguito riportato. Il calcolo delle funzioni discriminanti è stato eseguito secondo le indicazioni di Maccacaro (loc. cit. 3-4).

In ciascuno dei modelli sono stati calcolati:

- le funzioni discriminanti  $L_{ev}$  e  $L_{ic}$ , e la loro significatività;
- la soglia discriminante ottimale  $L_o$  ed il suo rischio di errore percentuale;
- le soglie discriminanti  $L_{oev}$  e  $L_{oic}$ , corrispondenti al rischio di errore del 2%.

Infine, per ottenere una misura comparativa dell'errore pratico di discriminazione in ogni modello studiato, sono stati calcolati per tutti i casi di epatite virale e di ittero colostatico i singoli valori di « L ».

---

(a) Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano « Sclavo » - Siena (Italia). — (b) F. Merck A.G. - Darmstadt (Germania).

## RISULTATI

### *Caratteri rilevati*

Nelle tavole 1 e 2 (a) sono riportati i valori delle attività GOT, GPT, FA e LAP del siero ed il risultato della reazione di intorbidamento al timolo nei pazienti di epatite virale e di ittero colostatico.

Nel grafico 1 sono riportati i singoli valori delle attività enzimatiche del siero rilevate nei due gruppi di pazienti studiati. Nello stesso grafico sono anche rappresentati, per le differenti attività enzimatiche singolarmente considerate, i valori critici dotati di maggiore efficacia discriminante e le zone nelle quali il rischio di errore teorico di discriminazione è superiore al 2%.

Nel grafico 2 sono riportate le distribuzioni di frequenza dei risultati della prova di intorbidamento al timolo.

Dall'esame dei grafici 1 e 2 appare evidente come l'accertamento di laboratorio che, singolarmente considerato, è dotato della maggiore efficacia discriminante sia la determinazione dell'attività GPT del siero. L'attività fosfatasi alcalina è dotata di una buona efficacia discriminante solo per i casi di ittero colostatico.

### *Coefficienti di correlazione tra i vari caratteri*

Nelle tavole 3 e 4 sono rispettivamente riportati i valori dei coefficienti di correlazione tra i vari caratteri rilevati nei pazienti di epatite virale e nei pazienti di ittero colostatico.

Coefficienti di correlazione positivi e significativi ( $P < 0,01$ ) sono stati evidenziati tra i caratteri GOT e GPT e tra i caratteri FA e LAP, sia nella casistica di pazienti di epatite virale sia nella casistica di pazienti di ittero colostatico. In questa ultima casistica è stata anche evidenziata correlazione positiva tra GOT e MCL e tra GPT e MCL ( $P < 0,05$ ).

### *Analisi discriminante*

Come è stato precedentemente esposto sono state calcolate le funzioni discriminanti relative a quindici «modelli» formati dall'associazione di due o più «caratteri». Per completezza di indagine, oltre ai modelli formati da caratteri tra loro non correlati, sono stati anche considerati modelli comprendenti caratteri tra loro variamente correlati.

Nella tavola 5 vengono riportati i valori dei coefficienti « $\lambda$ », relativi a ciascuno dei caratteri presi in esame nei differenti modelli.

---

(a) Tavole e grafici sono riportati in appendice.

Nella tavola 6 sono riportati per ciascuno dei modelli studiati i valori di  $L_0$ ;  $L_{0ev}$  ( $P = 0,02$ )  $L_{0ic}$  ( $P = 0,02$ );  $\bar{L}_{ev}$ ;  $L_{ic}$  e la significatività delle funzioni discriminanti. Dall'esame della tavola appare evidente l'alta significatività di tutte le funzioni discriminanti studiate.

Nella tavola 7 vengono riportati, per ciascuno dei modelli presi in esame, i valori di « D » e la stima dell'errore teorico di discriminazione delle  $L_0$ . Dall'esame della tavola appare evidente che il sistema dotato di minore capacità discriminante è quello composto dai caratteri « FA-MCL », infatti il valore di D è il più basso e l'errore teorico di discriminazione è compreso tra il 14% ed il 15%.

Il carattere, il cui inserimento nei modelli condiziona un marcato aumento del valore di « D » ed una notevole riduzione della percentuale teorica di errore, è rappresentato dal valore dell'attività GPT del siero. Infatti tutti i modelli comprendenti « GPT » tra i caratteri presi in esame hanno un errore di discriminazione compreso tra il 5% ed il 3,5%.

L'inserimento nei modelli, oltre che del carattere GPT, anche del carattere GOT comporta costantemente un ulteriore aumento del valore di « D ».

Il modello che comprende tutti i caratteri presi in esame (mod. « GOT-GPT-FA-LAP-MCL ») è caratterizzato dal più elevato valore di « D » e dalla più bassa percentuale di errore teorico di discriminazione (3,5% circa).

### *Misura dell'errore di discriminazione*

Per ottenere una misura comparativa dell'errore reale di discriminazione nei vari modelli studiati sono stati calcolati, per tutti i casi di epatite virale e di ittero colostatico, i singoli valori di « L ». I risultati ottenuti sono riportati nei grafici da 3 a 16.

Nella tavola 8 sono riportati i risultati delle misure dell'errore reale di discriminazione nei vari modelli presi in esame. Dall'esame della tavola si evince che esiste una soddisfacente concordanza tra la stima dell'errore teorico e la misura dell'errore reale di discriminazione.

Appare anche confermata la scarsa capacità discriminante del sistema « FA-MCL ». L'applicazione della funzione discriminante relativa a questo modello, calcolata in modo da limitare l'errore teorico a 2%, condiziona la mancata discriminazione dell'83% dei casi di epatite virale e del 33% dei casi di ittero colostatico. Utilizzando per la discriminazione la  $L_0$ , il che comporta un errore teorico del 15% circa, si ottiene una errata discriminazione nel 13% dei casi di epatite virale e nel 1'8% dei casi di ittero colostatico.

Il modello « GOT-GPT » appare molto efficiente nel discriminare i casi di epatite virale (5% circa dei casi non discriminati e 0% di casi erroneamente discriminati, limitando l'errore teorico al 2%). L'efficienza è lievemente minore nella diagnosi di ittero colostatico. E' opportuno però considerare che questa discriminazione è stata ottenuta sulla scorta dei risultati delle due attività transaminasi (GOT e GPT) determinate una sola volta nella fase precoce della malattia. La ripetizione nel tempo della determinazione di GOT e GPT eleva notevolmente la percentuale di diagnosi corretta negli itteri colostatici, come riportato in precedenti lavori (loc. cit. 15, 16).

L'inserimento nei modelli studiati, accanto ai caratteri GOT-GPT, anche di uno o più indici indicativi di colostasi, condiziona una diminuzione della percentuale di errore reale di discriminazione, specie per quanto riguarda i casi di ittero colostatico. In particolare appare di notevole efficacia il sistema GOT-GPT-FA, il quale, limitando l'errore teorico al 2%, non discrimina il 5% dei casi di epatite virale ed il 5% dei casi di ittero colostatico, senza però dare nessuna discriminazione errata. Ciò in pieno accordo con i nostri precedenti dati (loc. cit. 19).

In merito ai modelli che considerano solo due caratteri, risulta confermata la buona capacità discriminante del modello GPT-FA in accordo con le osservazioni di Coltorti e Collaboratori (loc. cit. 18) e nostre (loc. cit. 19).

## CONCLUSIONI

Una valutazione complessiva dei dati ottenuti permette innanzi tutto di confermare la notevole utilità dell'applicazione dell'analisi discriminante alla diagnostica differenziale tra epatite virale ed ittero colostatico.

Lo studio comparativo di numerosi modelli ci ha consentito di individuare i caratteri che contribuiscono in maggiore misura alla diagnosi differenziale. In particolare, la migliore discriminazione è stata ottenuta dal modello GOT-GPT-FA, in accordo con le nostre precedenti osservazioni (loc. cit. 19).

E' necessario sottolineare che la misura dell'errore pratico di discriminazione è stata sempre superiore alla stima dell'errore teorico.

Per quanto riguarda l'interpretazione dei casi di ittero colostatico erroneamente discriminati, bisogna considerare che, nelle fasi precoci della colostasi, può essere osservato un fugace aumento delle attività transaminasi del siero (derivante dalla distensione acuta dell'albero biliare), che peraltro può non accompagnarsi ad un aumento sensibile del-

l'attività fosfatasi alcalina del siero. In questi casi, la ripetizione degli accertamenti diagnostici nel tempo conduce di solito al chiarimento diagnostico.

I casi di epatite virale non discriminati sono caratterizzati da valori relativamente bassi delle attività transaminasi del siero (casi di epatite virale lieve o a rapida evoluzione favorevole). Questi casi sono stati ammessi alla sperimentazione per i rigidi criteri di randomizzazione seguiti nella formazione dei gruppi della presente casistica ma non presentavano alcuna difficoltà alla diagnosi differenziale clinica.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno applicato il calcolo dell'analisi discriminante secondo Fisher ai risultati di alcuni tests di laboratorio nella diagnostica differenziale tra epatite virale ed ittero colostatico nelle fasi iniziali di queste malattie.

I tests di laboratorio utilizzati come « caratteri » nella discriminazione sono stati: transaminasi glutammico-ossalacetico (GOT), transaminasi glutammico-piruvico (GPT), fosfatasi alcalina (AP) e leucinaminopeptidasi (LAP). Inoltre è stato eseguito anche il test di intorbidamento al timolo del siero secondo Maclagan. Combinando variamente i vari tests di laboratorio presi in esame sono state calcolate molte differenti funzioni discriminanti.

La migliore discriminazione diagnostica è stata ottenuta calcolando la funzione discriminante sui risultati di GOT, GPT e AP del siero determinati contemporaneamente. Usando questa funzione discriminante è possibile ottenere una corretta discriminazione tra epatite virale ed ittero colostatico nel 95% dei casi.

#### RESUME

Les Auteurs ont appliqué le calcul de l'analyse discriminante suivante Fisher aux résultats de quelques tests de laboratoire, dans la diagnose différentielle entre hépatite à virus et ictère colostatique, pendant les phases initiales des dites maladies.

Les tests de laboratoire utilisés comme « caractères » pour la discrimination étaient: transaminase glutamique-oxalacétique (GOT), transaminase glutamique-pyruvique (GPT), phosphatase alcaline (AP) et leucinaminopeptidase (LAP). On a effectué également les tests du sérum troublé au thymol suivant Maclagan. En combinant différemment les tests de laboratoire considérés, on a calculé plusieurs fonctions discriminantes diverses.

La discrimination diagnostique la meilleure a été obtenue en calculant la fonction discriminante sur les résultats de GOT, GPT et AP du sérum, déterminés en même temps.

En utilisant cette fonction discriminante on peut obtenir une discrimination correcte entre hépatite à virus et ictère colostatique dans 95% des cas.

#### SUMMARY

The Authors applied the discriminant analysis calculation by Fisher to the results of some laboratory tests in the differential diagnosis between viral hepatitis and colostatic icterus in the starting phases of the said diseases.

The laboratory tests used as « characters » in the discrimination were: glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transaminase (GPT), alkaline phosphatase (AP) and leucinaminopeptidase (LAP). In addition, thymol turbidity test, according to Maclagan, has been carried out. Many different discriminant functions were calculated by combining in different ways the laboratory tests considered.

The best diagnostic discrimination was obtained by calculating the discriminant function on the results of GOT, GPT and serum AP determined simultaneously.

Through this discriminant function it is possible to obtain a correct discrimination between viral hepatitis and colostatic icterus in the 95% of the cases.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) BARBENSI G.: *Metodologia statistica applicata alle scienze biologiche*. (Cap. XV: Particolari specie di analisi - Paragrafo 2: L'analisi discriminante). Valvalsea Editrice Firenze, 1962, pag. 430.
- (2) FISHER R.A.: *Statistical methods for research workers*. Edinburgh and London, Oliver and Boyd, 1948.
- (3) MACCAGARO G.A.: *Le funzioni discriminanti*. In: Lison L.: *Statistica applicata alla biologia sperimentale*. C.E.A., Milano, 1961, pag. 312.
- (4) MACCAGARO G.A.: *La regressione multipla*. In: Lison L.: *Statistica applicata alla biologia sperimentale*. C.E.A., Milano, 1961, pag. 297.
- (5) SALVEMINI T.: *Lezioni sull'analisi discriminatoria*. In: *Lezioni di metodologia e statistica per ricercatori*. Facoltà di Scienze Statistiche dell'Università di Roma. Roma, 1960, pag. 105.
- (6) ZIEVE L., HILL E.: *Gastroenterology*, 28, 759, 1955.
- (7) ZIEVE L., HILL E.: *Gastroenterology*, 28, 766, 1955.
- (8) ZIEVE L., HILL E.: *Gastroenterology*, 28, 785, 1955.
- (9) ZIEVE L., HILL E.: *Gastroenterology*, 28, 914, 1955.
- (10) ZIEVE L., HILL E., HANSON M.: *Gastroenterology*, 28, 927, 1955.
- (11) ZIEVE L., HILL E., HANSON M.: *Gastroenterology*, 28, 943, 1955.
- (12) DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G.: *Minerva Medica*, 46-1, 1207, 1955.
- (13) DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G.: *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1955, 31, 394.
- (14) DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G.: *Minerva Medica*, 47-1, 167, 1956.
- (15) DE RITIS F., GIUSTI G., PICCININO F., CACCIATORE L.: *Bull. Org. Mond. Santé*, 1965, 32, 59.
- (16) DE RITIS F.: *Epatite virale* (Conferenza). Atti del XXIII Convegno Farmitalia, Milano, 1966. Ed. Minerva Medica, Torino, 1966.
- (17) COLTORTI M., DE SIMONE A., BARBIERI A.M., DEL VECCHIO BLANCO C.: *Il Policlinico*. Sezione Pratica, 70, 1596, 1963.
- (18) COLTORTI M., DE SIMONE A., DEL VECCHIO BLANCO C., BARBIERI A.M.: *Il Policlinico*. Sezione Medica, 71, 81, 1964.
- (19) PICCININO F., BALESTRIERI G., GIUSTI G.: *Biochimica Applicata*, 13, 282, 1966.
- (20) TONHAZY N.E., WHITE N.G., UMBREIT W.W.: *Arch. Biochem. Biophysics*, 36, 28, 1950.
- (21) DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G.: *Ann. della Sanità Pubblica*, 18, 637, 1957.
- (22) Alkalische Phosphatase. Farb-Test. TC-P. Art. Nr. 15987. Biochemica Test Combination. Boehringer Auflage Februar 1964.
- (23) LAP. Leucin-Aminopeptidase. Farb-Test. TC-LAP. Art. Nr. 15952. Biochemica Test Combination. Boehringer. Auflage Februar 1964.
- (24) MACLAGAN: *Brit. J. Exper. Path.*, 25, 234, 1944.
- (25) Report of the commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry. Pergamon Press, Oxford, London 1961.



## APPENDICE



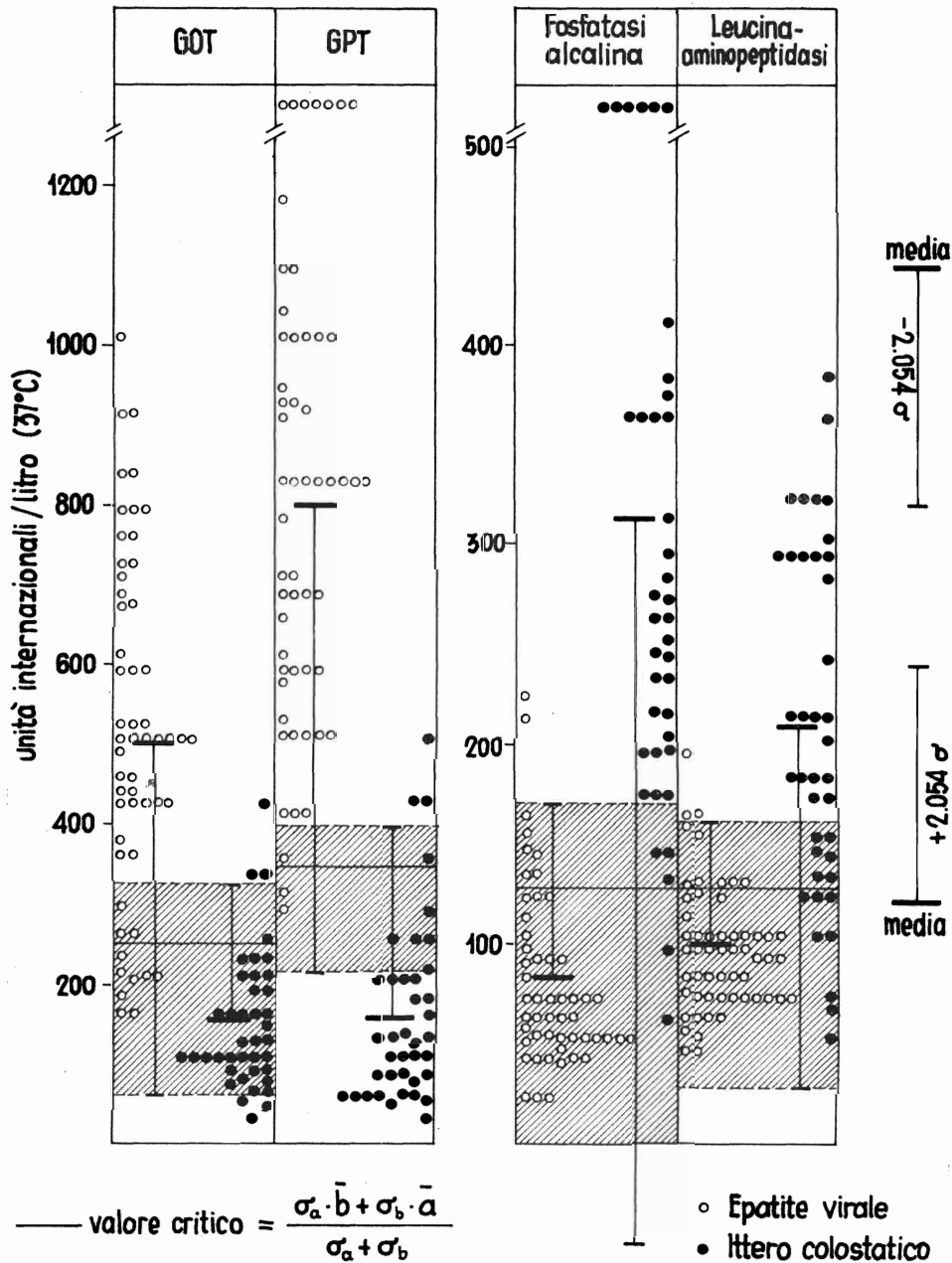


TAV. 1 — VALORI DI ALCUNE ATTIVITÀ ENZIMATICHE DEL SIERO E RISULTATI DELLA PROVA DI INTORBIDAMENTO AL TIMOLO (DETERMINAZIONI ESEGUITE SU 55 PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE VIRALE)

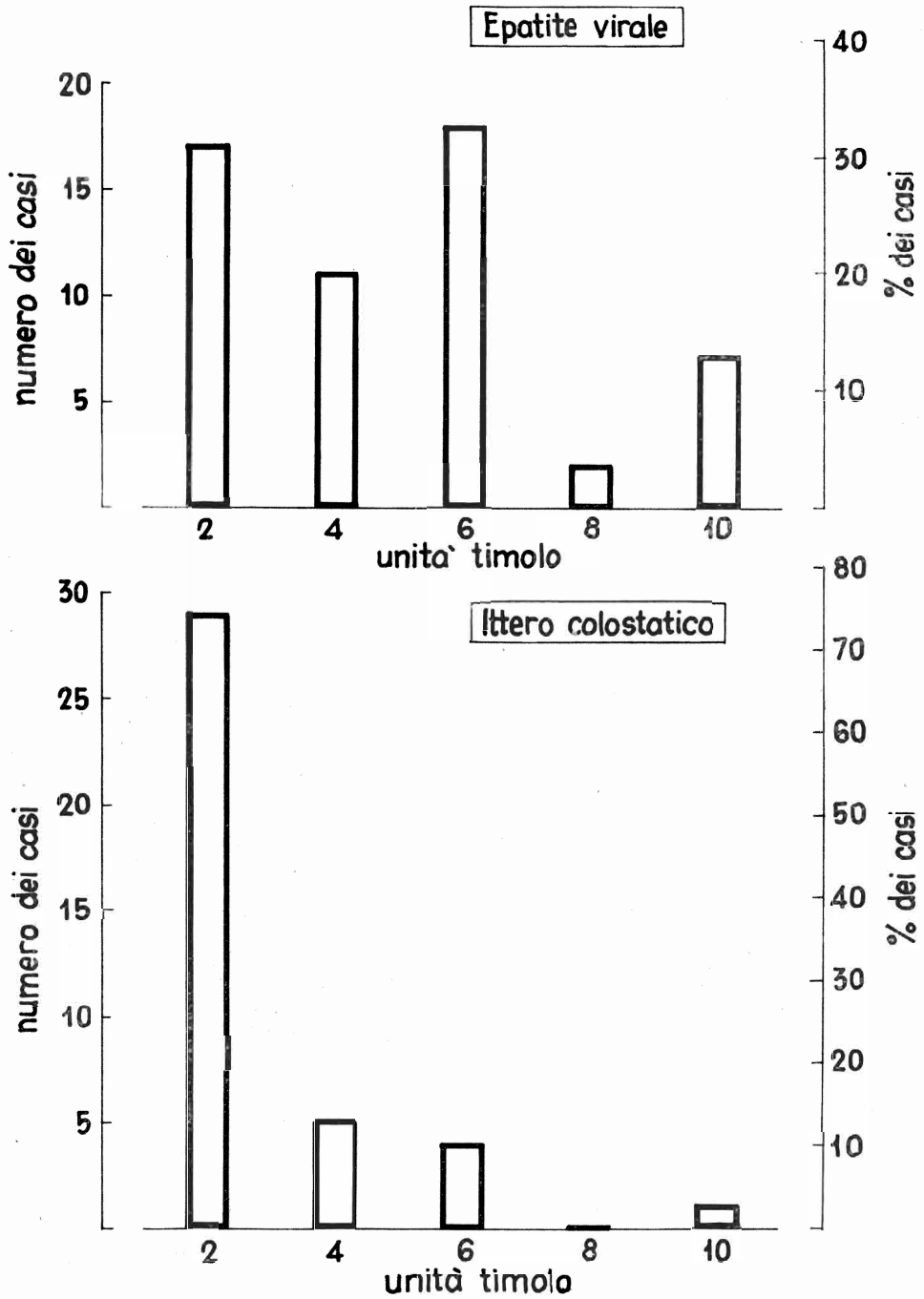
CASI N	GOT	GPT	FA	LAP	MCL
	U.I./l (37°C)	U.I./l (37°C)	U.I./l (37°C)	U.I./l (37°C)	U.T.
1	1.007	1.174	45	94	10
2	755	1.040	61	88	10
3	671	1.007	71	77	6
4	436	571	82	99	4
5	420	839	45	62	6
6	428	839	32	159	6
7	503	1.007	73	92	6
8	361	587	65	88	2
9	436	587	57	101	2
10	587	940	69	122	2
11	722	1.082	147	127	6
12	210	503	71	104	2
13	839	923	92	48	2
14	839	1.082	53	84	4
15	420	512	45	98	6
16	604	923	49	58	2
17	201	503	41	75	4
18	923	1.358	73	73	6
19	503	587	53	52	2
20	168	525	53	84	4
21	227	420	32	66	4
22	455	580	53	73	2
23	520	839	57	69	4
24	797	1.258	55	108	4
25	797	1.007	131	107	6
26	671	1.258	90	96	4
27	587	839	32	130	6
28	210	503	71	104	2
29	503	1.258	67	136	2
30	537	923	92	92	4
31	420	671	82	78	6
32	587	671	69	88	6
33	252	285	41	74	6
34	755	1.258	57	98	2
35	285	671	86	68	6
36	503	1.007	47	77	4
37	173	326	72	111	6
38	218	403	61	156	2
39	503	1.007	114	136	2
40	420	839	55	106	8
41	923	1.258	155	97	6
42	176	336	213	196	2
43	495	503	123	164	8
44	503	671	89	95	6
45	512	839	106	132	10
46	722	839	53	72	10
47	503	713	86	72	10
48	260	772	221	124	6
49	453	604	143	164	6
50	235	713	164	115	2
51	713	839	69	107	4
52	797	923	73	48	10
53	361	654	123	104	2
54	277	436	139	76	10
55	671	1.258	123	86	2
M	510,07	799,45	82,20	98,36	4,95
σ	219,51	280,98	42,28	31,22	2,63

TAV. 2 — VALORI DI ALCUNE ATTIVITÀ ENZIMATICHE DEL SIERO E RISULTATI DELLA PROVA DI INTORBIDAMENTO AL TIMOLO (DETERMINAZIONI ESEGUITE SU 39 PAZIENTI AFFETTI DA ITTERO COLOSTATICO)

CASI N	GOT U.I./l (37°C)	GPT U.I./l (37°C)	FA U.I./l (37°C)	LAP U.I./l (37°C)	MCL U.T.
1	168	84	336	152	2
2	227	227	278	120	10
3	168	210	369	180	2
4	210	285	369	216	6
5	227	210	260	108	2
6	92	109	176	174	2
7	336	352	217	152	2
8	159	201	246	74	2
9	210	260	98	120	6
10	227	428	192	54	2
11	176	201	369	220	2
12	176	143	717	385	2
13	67	50	63	135	2
14	50	67	738	294	2
15	109	84	820	216	2
16	260	260	176	142	2
17	84	76	278	324	2
18	67	59	194	126	2
19	420	503	217	322	6
20	84	67	147	240	2
21	109	117	266	136	2
22	143	101	178	72	2
23	120	80	149	184	2
24	159	252	574	292	2
25	109	134	237	300	4
26	84	67	615	364	4
27	193	168	385	290	2
28	126	143	137	200	2
29	40	30	368	280	2
30	109	84	205	145	2
31	117	176	250	178	2
32	336	428	287	294	4
33	76	67	196	180	2
34	59	59	369	296	4
35	210	143	615	106	6
36	126	109	249	184	2
37	109	92	278	324	2
38	192	185	410	216	2
39	109	84	237	324	4
<i>M</i>	154,95	163,97	314,41	208,18	2,87
<i>σ</i>	83,81	113,87	180,50	87,82	1,76



Graf. 1 — Caratteristiche distributive e reale efficacia discriminante dei valori delle attività enzimatiche del siero singolarmente considerate.



Graf. 2 — Distribuzione di frequenze dei risultati della prova di intorbidamento al timolo nei pazienti affetti da epatite virale e da ittero colostatico.

TAV. 3 — COEFFICIENTI DI CORRELAZIONE TRA I VARI « CARATTERI » RILEVATI NEI PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE VIRALE (a)

CARATTERI	GPT	FA	LAP	MCL
GOT . . . . .	0,82 **	—0,09	—0,22	0,26 *
GPT . . . . .		—0,01	—0,12	0,06
FA . . . . .			0,45 **	0,01
LAP . . . . .				—0,10

$$g = 53 \quad r_{5\%} = 0,273 \quad r_{1\%} = 0,354$$

(a) La significatività dei coefficienti al livello di probabilità del 5% e dell'1% è indicata rispettivamente con uno e due asterischi.

TAV. 4 — COEFFICIENTI DI CORRELAZIONE TRA I VARI « CARATTERI » RILEVATI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ITTERO COLOSTATICO (a)

CARATTERI	GPT	FA	LAP	MCL
GOT . . . . .	0,91 **	—0,10	—0,12	0,38 *
GPT . . . . .		—0,13	—0,12	0,33 *
FA . . . . .			0,44 **	0,02
LAP . . . . .				0,02

$$g = 37 \quad r_{5\%} = 0,324 \quad r_{1\%} = 0,418$$

(a) Vedi nota a tavola 3.

TAV. 5 — « MODELLI » UTILIZZATI PER IL CALCOLO DI VARIE FUNZIONI DISCRIMINANTI E VALORI DEI RELATIVI COEFFICIENTI «  $\lambda$  »

MODELLI COMPREDENTI I CARATTERI	(VALORI DEI COEFFICIENTI $\lambda$ ) • (10)				
	$\lambda$ GOT	$\lambda$ GPT	$\lambda$ FA	$\lambda$ LAP	$\lambda$ MCL
GOT-GPT . . . . .	—0,05706812	0,17315658			
GPT-FA . . . . .		0,13293693	—0,12402070		
GPT-LAP . . . . .		0,13164949		—0,21990946	
GPT-MCL . . . . .		0,13362062			2,64840330
FA-MCL . . . . .			—0,13593944		4,20865958
GOT-GPT-FA . . . . .	—0,06042828	0,17142128	—0,12484975		
GOT-GPT-LAP . . . . .	—0,07048894	0,17637521		—0,22829289	
GOT-GPT-MCL . . . . .	—0,08606935	0,18708953			3,80388689
GPT-FA-LAP . . . . .		0,13063461	—0,09375703	—0,13875030	
GPT-FA-MCL . . . . .		0,12960038	—0,12480015		2,76972200
GOT-GPT-FA-LAP . . . . .	—0,06825012	0,17395092	—0,09272878	—0,14775755	
GOT-GPT-FA-MCL . . . . .	—0,09090242	0,18602049	—0,12639117		3,99163650
GPT-FA-LAP-MCL . . . . .		0,12742102	—0,09496475	—0,13669175	2,69601010
GOT-GPT-FA-LAP-MCL . . . . .	—0,09899462	0,18867151	—0,09406648	—0,14874539	4,02020032

TAV. 6 — SOGLIE DISCRIMINANTI, VALORI MEDI E SIGNIFICATIVITÀ DELLE FUNZIONI NEI VARI MODELLI PRESI IN ESAME

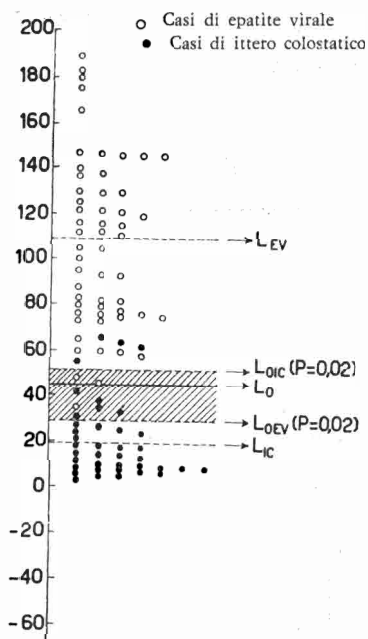
MODELLI COMPREDENTI I CARATTERI	$L_0(a)$	$L_{0ev}(a)$ ( $P = 0,02$ )	$L_{0ic}(a)$ ( $P = 0,02$ )	$\bar{L}_{ev}(a)$	$\bar{L}_{ic}(a)$	P
GOT-GPT . . . . .	45,03	29,07	51,37	109,32	19,55	< 0,001
GPT-FA . . . . .	31,65	18,50	41,64	96,06	-17,21	< 0,001
GPT-LAP . . . . .	19,10	4,75	28,73	83,58	-24,20	< 0,001
GPT-MCL . . . . .	57,54	40,66	65,13	119,92	29,51	< 0,001
FA-MCL . . . . .	-3,80	-15,95	21,71	9,66	-30,66	< 0,001
GOT-GPT-FA . . . . .	29,50	17,29	38,70	95,96	-20,50	< 0,001
GOT-GPT-LAP . . . . .	15,57	2,44	27,68	82,61	-29,53	< 0,001
GOT-GPT-MCL . . . . .	57,21	43,38	63,18	124,49	28,26	< 0,001
GPT-FA-LAP . . . . .	16,75	5,20	26,21	83,05	-36,99	< 0,001
GPT-FA-MCL . . . . .	41,35	29,05	50,97	107,06	-10,05	< 0,001
GOT-GPT-FA-LAP . . . . .	13,76	3,68	21,99	82,08	-41,98	< 0,001
GOT-GPT-FA-MCL . . . . .	44,50	32,05	54,95	111,70	-11,87	< 0,001
GPT-FA-LAP-MCL . . . . .	26,20	15,22	35,27	93,93	-29,70	< 0,001
GOT-GPT-FA-LAP-MCL . . . . .	26,49	17,82	33,77	97,88	-33,40	< 0,001

(a) I valori riportati sono stati moltiplicati per 10.

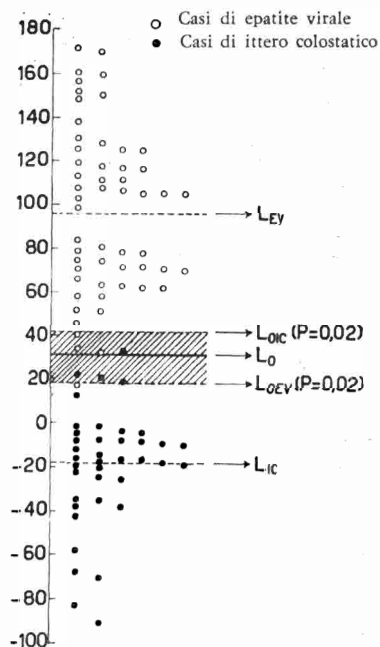
TAV. 7 — VALORI DI « D » E STIMA DELL'ERRORE TEORICO DI DISCRIMINAZIONE DELLA  $L_0$  NEI VARI MODELLI PRESI IN ESAME

MODELLI COMPREDENTI I CARATTERI	$D = \bar{L}_{ev} - \bar{L}_{ic}(a)$	$\frac{L_0 - L_{ev}}{S_{ev}}$	"P,"
GOT-GPT . . . . .	89,77	1,644	P < 0,055
GPT-FA . . . . .	113,27	1,705	P < 0,045
GPT-LAP . . . . .	107,78	1,682	P < 0,050
GPT-MCL . . . . .	90,41	1,616	P < 0,055
FA-MCL . . . . .	40,32	1,057	P < 0,150
GOT-GPT-FA . . . . .	116,46	1,735	P < 0,045
GOT-GPT-LAP . . . . .	112,14	1,717	P < 0,045
GOT-GPT-MCL . . . . .	121,22	1,703	P < 0,045
GPT-FA-LAP . . . . .	120,04	1,740	P < 0,045
GPT-FA-MCL . . . . .	117,11	1,730	P < 0,045
GOT-GPT-FA-LAP . . . . .	124,06	1,790	P < 0,040
GOT-GPT-FA-MCL . . . . .	123,57	1,732	P < 0,045
GPT-FA-LAP-MCL . . . . .	123,65	1,767	P < 0,040
GOT-GPT-FA-LAP-MCL . . . . .	131,28	1,831	P < 0,035

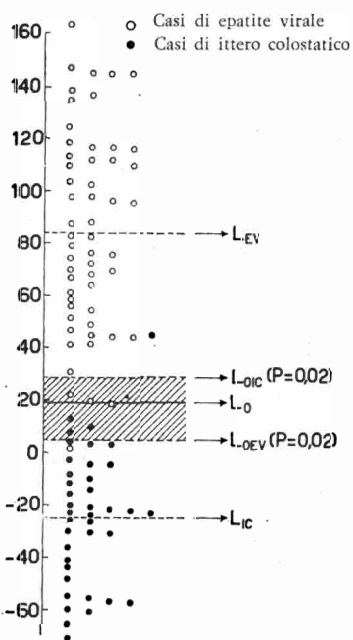
(a) I valori riportati sono stati moltiplicati per 10.



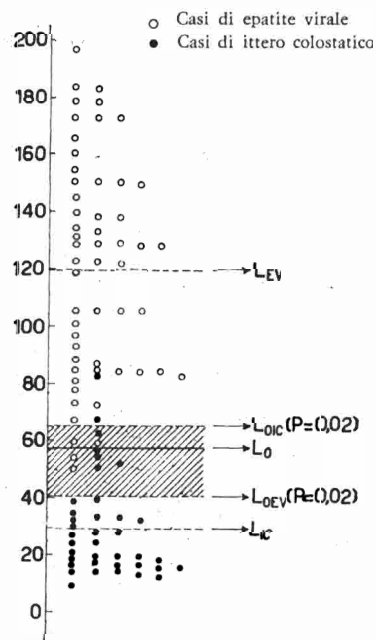
Graf. 3 — Modello GOT-GPT. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



Graf. 4 — Modello GPT-FA. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.

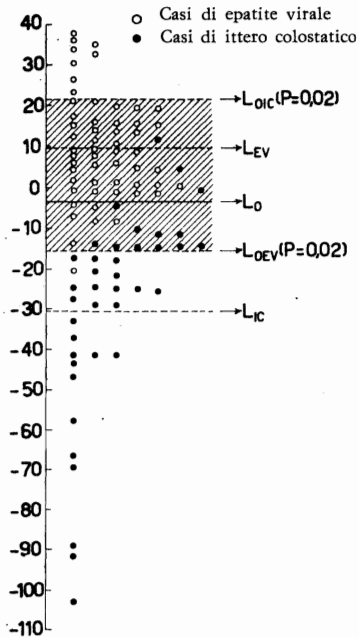


Graf. 5 — Modello GPT-LAP. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.

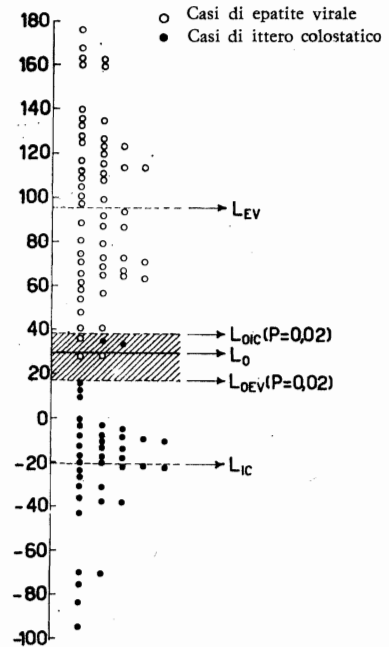


Graf. 6 — Modello GPT-MCL. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.

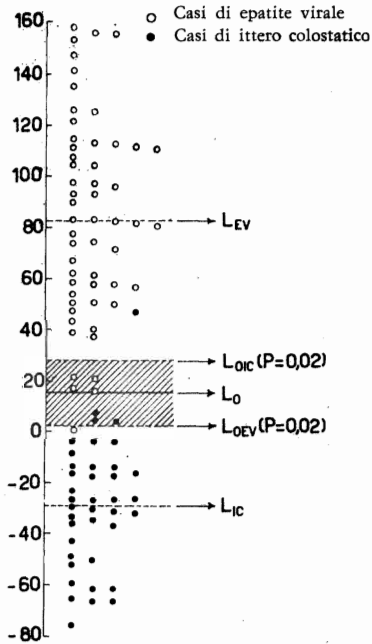




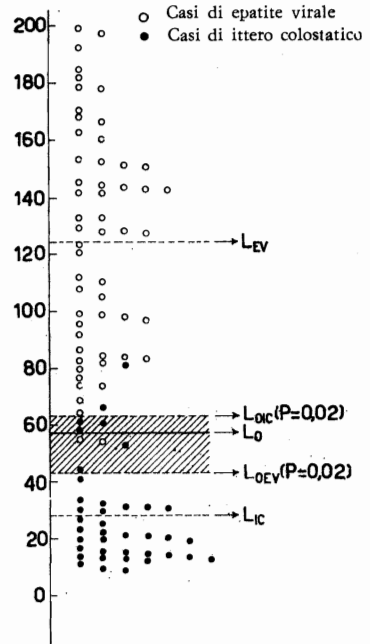
Graf. 7 — Modello FA-MCL. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



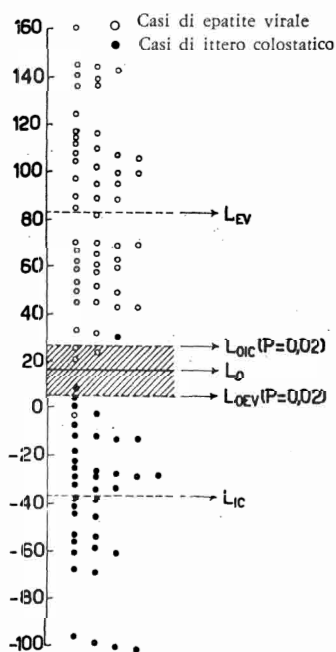
Graf. 8 — Modello GOT-GPT-FA. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



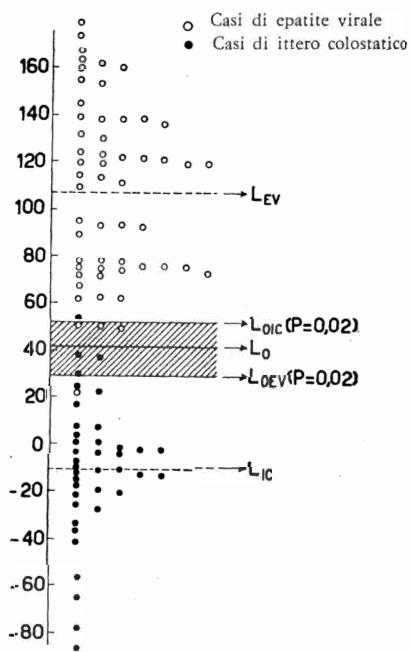
Graf. 9 — Modello GOT-GPT-LAP. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



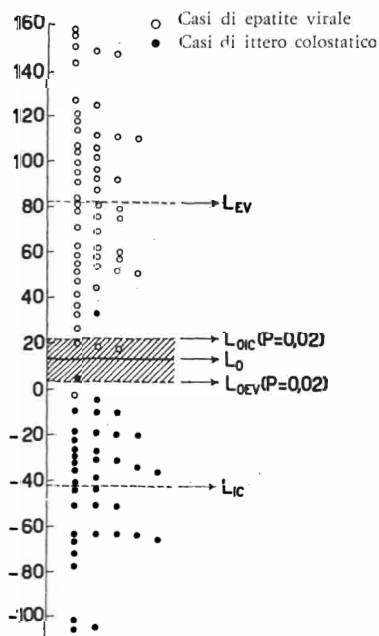
Graf. 10 — Modello GOT-GPT-MCL. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



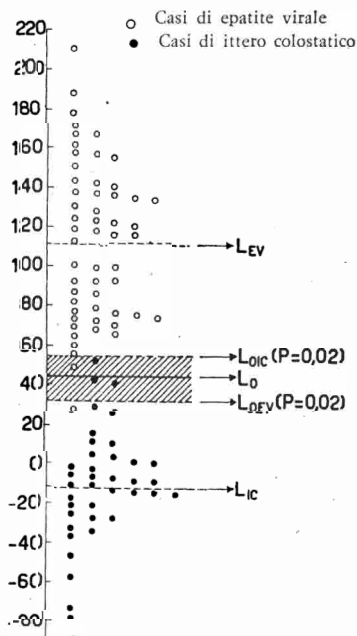
Graf. 11 — Modello GPT-FA-LAP. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



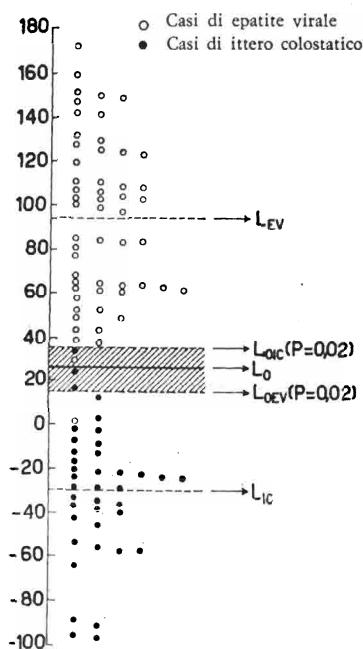
Graf. 12 — Modello GPT-FA-MCL. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



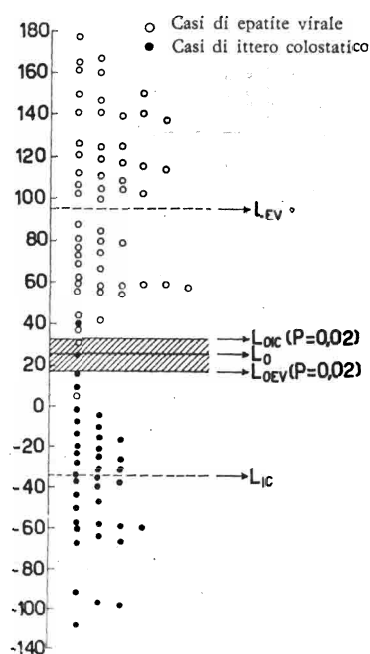
Graf. 13 — Modello GOT-GPT-FA-LAP. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



Graf. 14 — Modello GOT-GPT-FA-MCL. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



Graf. 15 — Modello GPT-FA-LAP-MCL. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.



Graf. 16 — Modello GOT-GPT-FA-LAP-MCL. Discriminazione ottenuta applicando la funzione discriminante calcolata sulla presente casistica.

TAV. 8 — MISURA DELL'ERRORE REALE DI DISCRIMINAZIONE

MODELLI COMPRENDENTI I CARATTERI	PERCENTUALE DEI CASI DI EPATITE VIRALE E DI ITTERO COLOSTATICO NON DISCRIMINATI LIMITANDO L'ERRORE TEORICO AL 2%		PERCENTUALE DEI CASI DI EPATITE VIRALE E DI ITTERO COLOSTATICO ERRONEAMENTE DISCRIMINATI LIMITANDO L'ERRORE TEORICO AL 2%	
	Epatite virale	Ittero colostatico	Epatite virale	Ittero colostatico
GOT-GPT . . . . .	5,45	12,82	—	10,25
GPT-FA . . . . .	5,45	10,25	1,82	—
GPT-LAP . . . . .	5,45	7,69	1,82	2,56
GPT-MCL . . . . .	7,27	12,82	—	5,12
FA-MCL . . . . .	83,63	33,33	1,82	—
GOT-GPT-FA . . . . .	5,45	5,12	—	—
GOT-GPT-LAP . . . . .	7,27	7,69	1,82	5,12
GOT-GPT-MCL . . . . .	3,63	12,82	—	2,56
GPT-FA-LAP . . . . .	5,45	2,56	1,82	2,56
GPT-FA-MCL . . . . .	5,45	7,69	1,82	—
GOT-GPT-FA-LAP . . . . .	5,45	2,56	1,82	2,56
GOT-GPT-FA-MCL . . . . .	1,82	7,69	1,82	2,56
GPT-FA-LAP-MCL . . . . .	1,82	7,69	1,82	—
GOT-GPT-FA-LAP-MCL . . . . .	1,82	2,56	1,82	2,56

Prof. FERDINANDO MARCOLONGO - Prof. PAOLO GIOANNINI  
Dott. CARLO A. BOGGIANO - Dott. GIORGIO SCALISE  
dell'Istituto di Clinica Medica dell'Università di Siena

## STATISTICA DEI DATI CLINICO-BIOPSI RELATIVI A 338 CASI DI EPATITE VIRALE

Il presente rapporto è fondato sull'analisi statistica dei reperti clinici, funzionali e istopatologici dei casi di epatite virale osservati nella Clinica Medica dell'Università di Siena dal 1959 al 1967. Sono stati considerati soltanto 338 pazienti nei quali la diagnosi è stata confermata dall'esame istologico praticato su frammenti di tessuto epatico prelevati mediante agobiopsia secondo Menghini. Poiché la biopsia epatica non ha potuto essere effettuata in tutti i pazienti, il numero dei casi considerati è inferiore a quello complessivo dei pazienti di epatite virale ricoverati durante lo stesso periodo di tempo (oltre 500). Questo numero ridotto può però essere considerato sicuramente adeguato ai fini dell'indagine statistica, in quanto comprende esclusivamente pazienti nei quali la diagnosi clinica di epatite virale è stata confermata non solo con tutti i noti metodi di laboratorio, ma anche con il più attendibile di essi, quale è la biopsia epatica.

In base ai caratteri clinici, funzionali e istopatologici i 338 casi sono stati suddivisi in tre gruppi principali e in alcuni sottogruppi corrispondenti alle diverse forme anatomo-cliniche della malattia (v. schema): *forme acute* (tipiche, colostatiche, lievi, neonatali), *forme subacute* (protratte, ricorrenti o recidivanti) e *forme croniche*.

Il gruppo più numeroso è risultato naturalmente quello delle forme acute (262 casi = 77,51%), fra le quali sono largamente prevalenti le *forme tipiche a necrosi focali* nelle due varietà *itterica* e *anitterica*. La relativa frequenza delle *forme a necrosi massive* (16 casi = 6,11% delle forme acute) è spiegabile con il fatto che le forme gravi vengono generalmente ricoverate in ospedale al contrario delle forme comuni, spesso curate a domicilio. Questa frequenza percentuale è dunque superiore a quella reale.

Le *forme subacute* hanno costituito una parte non irrilevante della casistica (42 casi = 12,43%). I 42 casi riportati sono soltanto quelli nei quali tanto lo stadio acuto iniziale quanto il successivo stadio protratto o ricorrente sono stati documentati mediante biopsia. La percentuale da noi riscontrata sottolinea l'importanza di questa particolare forma anatomo-clinica della virus-epatite.

## SUDDIVISIONE DEI 338 CASI DI EPATITE VIRALE NELLE VARIE FORME

Acute (262 - 77,51%)	tipiche (233 - 88,93%)	{ a necrosi focali (217 - 93,13%) a necrosi massive (16 - 6,87%)	itteriche (203 - 93,55%)
			anitteriche (14 - 6,45%)
	colostatiche (12 - 4,58%)	{ a impronta colostatica (10 - 83,33%) forma colangitica (2 - 16,67%)	
lievi (16 - 6,11%)		{ itteriche (9 - 56,25%) anitteriche (7 - 43,75%)	
	neonatali (c) (1 - 0,38%)		
Subacute (a) (42 - 12,43%)	{ protratte (32 - 76,19%) ricorrenti o recidivanti (10 - 23,81%)		
Croniche (b) (34 - 10,06%)			

[a] Con precedente agobiopsia in fase acuta. — (b) Di cui 3 con agobiopsia in fase acuta. — (c) A cellule giganti.

I casi di *epatite cronica*, definibili soprattutto in base alle caratteristiche di decorso e al reperto epato-biopsico, sono stati 34 (10,06%). L'etiologia virale di queste forme è però spesso dubbia e comunque discussa. Soltanto in 3 dei 34 pazienti è stato possibile documentare mediante biopsia l'esordio con un episodio di epatite virale acuta.

I risultati dell'*analisi statistica dei reperti di laboratorio e di quelli istopatologici* riscontrati nei pazienti dei diversi gruppi sono riportati in tabelle. Per i dati clinici abbiamo invece ritenuto sufficiente la valutazione percentuale della loro frequenza. Per i principali dati di laboratorio è stata valutata la frequenza percentuale delle alterazioni, mentre per alcuni tra i più importanti dati funzionali sono stati calcolati anche il valore medio e lo scostamento quadratico medio. Quest'ultimo

è stato calcolato in base alla formula 
$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (a_i - M_a)^2}{n}}$$
 ove  $a_i$  = va-

lori della serie,  $M_a$  = media aritmetica,  $n$  = numero dei termini. Abbiamo poi ritenuto utile, a causa della forte variabilità e dell'eterogeneità

delle diverse serie dei valori, calcolare anche il coefficiente di variazione percentuale ( $C_v$ ) in base alla formula  $C_v = \frac{\sigma}{M_a} \cdot 100$ , che consente il raffronto della variabilità nell'ambito dell'insieme delle serie. Fra i reperti istopatologici abbiamo scelto per ogni gruppo e sottogruppo i più significativi e ne abbiamo riportato la frequenza.

*Forme acute tipiche a necrosi focali* — La frequenza percentuale dei principali sintomi clinici nei pazienti di queste forme è stata: ittero (90,2), epatomegalia (60,8), iperpiressia (60,3), astenia (60,2), anoressia (45,2), cefalea (40,0), prurito (30,1), dolori all'ipocondrio destro (12,8). Abbiamo unito i pazienti con forme itteriche e anitteriche perché, a parte la presenza o non dell'ittero, una valutazione delle altre componenti il quadro clinico non ci ha rivelato sostanziali differenze.

La frequenza percentuale delle alterazioni delle prove funzionali epatiche è stata la seguente: SGOT > 100 = 96,0; SGPT > 100 = 96,0; bilirubinemia totale > 2 mg% = 91,6; fosfatasi alcalina > 20 = 67,9; Takata < 50 mg% = 60,1; MacLagan > 4 Unità ML = 54,1 A/G < 1 = 43,8; Hanger > ++ = 23,6; VES > 20 = 21,6. I nostri reperti concordano con quelli di tutti gli altri Autori. L'elaborazione statistica, soprattutto il calcolo del coefficiente di variabilità (tab. 1), dimostra tuttavia un'ampia dispersione dei valori. Questo conferma la mancanza di correlazione fra entità delle alterazioni funzionali e gravità delle lesio-

TAB. 1 — COEFFICIENTI DI VARIAZIONE PERCENTUALE DEI RISULTATI DELLE PROVE DI LABORATORIO IN 217 CASI DI EPATITE ACUTA A NECROSI FOCALI (a)

PROVE DI LABORATORIO	M	$\sigma$	$C_v$
SGOT (U. W.) . . . . .	256,00	149,15	58,26
SGPT (U. W.) . . . . .	275,00	167,20	60,80
Takata (mg %) . . . . .	58,00	17,28	29,80
MacLagan (U. ML.) . . . . .	5,10	3,28	64,24
$\gamma$ globuline (mg %) . . . . .	26,30	5,14	19,55
Fosfatasi alcalina (U. K. A.) . . . . .	18,20	7,30	40,11
A/G . . . . .	1,00	0,41	37,31
Ammoniemia ( $\gamma$ %) . . . . .	73,00	45,05	61,71
Azotemia (g %) . . . . .	0,36	0,13	34,81
Indice di Katz . . . . .	52,00	41,98	80,73
Leucociti . . . . .	7.108,00	2.490,64	35,04
Glicemia (g %) . . . . .	0,72	0,11	14,74
Bilirubinemia (mg %) . . . . .	14,60	14,65	100,36

(a) Il calcolo del  $C_v$  in base ai dati di  $M$  e  $\sigma$  qui riportati può portare a un risultato lievemente differente in quanto i dati stessi sono arrotondati.

ni anatomiche, già da noi dimostrata in precedenti lavori (Verme, Camarri, Gioannini, 1960).

La frequenza percentuale dei reperti istopatologici più comunemente osservati è stata: necrosi focali a spruzzo = 100; alterazioni della struttura trabecolare = 90,3; infiltrati parvirotondo-cellulari e istiocitari = 84,0; attivazione del reticolo endotelio = 78,0; formazione di pseudoduttuli = 41,0.

*Forme acute a necrosi massive* — Le manifestazioni cliniche in ordine decrescente di frequenza sono state: l'ittero (87,5%); la particolare sindrome neuropsichica definita come coma epatico acuto (87,5%); la stipsi (81,3%); la febbre (56,2%); il vomito (56,2%); la tachicardia (50,0%); le emorragie (37,5%); l'ascite (12,5%); l'epatomegalia (12,5%); la splenomegalia (6,3%). L'ittero, evidente in tutti i casi tranne 2, è apparso d'intensità diversa da caso a caso, come diversi sono risultati i valori della bilirubinemia. Fra gli altri sintomi sottolineiamo il vomito, precoce e insistente in più della metà dei casi, e la tachicardia non accompagnata da alterazioni ecgrafiche importanti, tranne modeste alterazioni della ripolarizzazione del tutto aspecifiche (squilibri elettrolitici, stati di sofferenza miocardica, ecc.). Nelle epatiti a necrosi massive possono tuttavia svilupparsi veri processi miocarditici, dimostrati all'autopsia anche in 2 dei nostri pazienti (Boggiano e Coll., 1967), considerati da alcuni Autori come preludio all'epatargia (Siede, 1967).

L'analisi della frequenza percentuale delle alterazioni funzionali è stata la seguente: SGOT > 100 = 93,7; SGPT > 100 = 93,7; bilirubinemia > 2 mg % = 87,5; Takata MS < 40 mg % = 81,3; MacLagan > 3 U = 75,0; Hanger +++- = 68,0; ipergammaglobulinemia = 62,5; fosfatasi alcalina > 20 UKA = 62,5; A/G < 0,70 = 56,2; iperammoniemia > 100  $\gamma$  % = 43,7; iperazotemia > g 0,60‰ = 37,5; indice di Katz > 20 = 25,0; leucocitosi > 10.000 = 25,0; glicemia < g 0,80‰ = 12,5. Naturalmente il reperto più importante per frequenza ed entità è stato l'aumento delle transaminasi del siero. L'elaborazione statistica dei valori ottenuti (tab. 2) dimostra, tuttavia, che i valori delle transaminasi non sono risultati superiori a quelli delle comuni forme a necrosi focali. Questi dati confermano il concetto della mancanza di corrispondenza fra entità della perturbazione di questi enzimi del siero e intensità delle lesioni anatomiche. In 2 pazienti il valore delle transaminasi è stato poco superiore alla norma: è probabile che in questi il dosaggio sia stato effettuato quando era già in atto la caduta dei valori enzimemici osservata come evento pre-mortale da alcuni ricercatori (Villa, Dioguardi, 1965; Giusti, 1967). Per gli altri reperti di laboratorio non sono necessari particolari commenti. In 9 casi su 16 (56,2%) il rapporto A/G è risultato molto alterato (inferiore a 0,70), ma in tutti è stato inferiore all'unità, tranne in due.

TAB. 2 — COEFFICIENTI DI VARIAZIONE PERCENTUALE DEI RISULTATI DELLE PROVE DI LABORATORIO NEI CASI DI EPATITE ACUTA A NECROSI MASSIVE (a)

PROVE DI LABORATORIO	Casi	M	$\sigma$	Cv
SGOT (U. W.) . . . . .	16	247,20	134,29	54,32
SGPT (U. W.) . . . . .	16	247,19	138,68	56,10
Fosfatasi alcalina (U. K. A.) . . . . .	16	29,01	12,82	44,19
Takata MS (mg %) . . . . .	16	39,38	12,49	31,71
MacLagan (U. ML.) . . . . .	16	5,51	3,48	63,20
Bilirubinemia (mg %) . . . . .	16	12,12	10,28	84,86
A/G . . . . .	13	0,86	0,33	38,22
Globuline (mg %) . . . . .	12	50,91	12,60	24,75
Azotemia (g ‰) . . . . .	16	0,60	0,56	94,14
Glicemia (g ‰) . . . . .	16	1,07	0,35	32,70
Ammoniemia ( $\gamma$ %) . . . . .	10	139,90	97,27	69,52
Indice di Katz . . . . .	16	18,67	14,56	78,01
Leucociti . . . . .	16	8.468,75	3.770,23	44,52

(a) Vedi nota alla tabella 1.

I principali reperti istopatologici osservati sono stati: necrosi massive, infiltrati infiammatori e alterazione della struttura trabecolare = 100%; alterazioni della struttura lobulare e dilatazione dei sinusoidi = 75,0%; ingrandimento degli spazi portali = 68,7%; stravasi ematici = 62,5%; rigenerazione dutturale = 50,0%; collasso della trama reticolare = 37,5%; iperplasia delle cellule di Küpffer = 31,3%; neoformazione connettivale = 31,3%. Tra questi reperti meritano attenzione, più dell'ovvia presenza nella totalità dei casi delle necrosi massive, degli infiltrati infiammatori e delle alterazioni della struttura trabecolare, i fenomeni di rigenerazione dutturale quali espressione di precoci tentativi di rigenerazione del fegato. Dei 16 pazienti ricoverati 14 sono deceduti. Nei 2 superstiti si è avuta guarigione clinica completa e la funzione epatica risulta attualmente normale. Il reperto anatomico, documentato mediante ripetute biopsie, è quello del fegato cicatriziale.

*Epatite acuta colostatica* — Dei 12 casi sono stati analizzati nella presente statistica solo i 10 casi definiti come epatite a impronta colostatica. Due casi di epatite colangitica sono stati trascurati sia per il loro numero, sia perché è noto come i quadri clinici, funzionali e istopatologici propri di queste forme siano affini a quelli provocati da altri fattori non epatici (farmaci, ormoni, ecc.). L'etiologia virale è inoltre discutibile in molti casi.

Prevalgono le manifestazioni cliniche della colostasi (ittero = 100%, epatomegalia = 90%, prurito = 70%) su quelle proprie del processo epa-



titico (disturbi dispeptici = 20%, febbre = 20%, astenia = 10%). La frequenza percentuale delle alterazioni delle prove funzionali è stata: bilirubinemia > 2 mg% = 90; fosfatasi alcalina > 20 UKA = 90; MacLagan > 3 U = 80; Hanger ++ = 70; A/G > 1 = 70; SGOT > 100 = 60; SGPT > 100 U = 50; velocità di sedimentazione > 20 = 10; Takata M.S. < 50 mg% = 0. Tali frequenze e il calcolo del coefficiente di variabilità (tab. 3) confermano la difficoltà della diagnosi di laboratorio di queste forme. Soltanto nel 50-60% dei casi le transaminasi del siero sono risultate aumentate in misura significativa. Fra le reazioni sierocolloidali la reazione di Takata non ha dato risultati patologici in nessuno dei 10 pazienti, mentre le reazioni di Hanger e di MacLagan (alterate rispettivamente nel 70% e nell'80% dei casi) hanno presentato un comportamento più significativo e dimostrato così una maggiore sensibilità. L'alta frequenza dell'iperfosfatemia alcalina (90% dei casi) ribadisce la precarietà dell'aiuto fornito dalle comuni prove funzionali nella diagnostica degli itteri. Questa conclusione è suggerita dalla valutazione statistica degli altri reperti, che documenta un elevato scostamento quadratico medio e un elevato coefficiente di variabilità per le transaminasi del siero e dimostra la scarsa significatività del rapporto A/G, il cui valore medio è superiore all'unità, con scostamento quadratico medio e coefficiente di variabilità molto modesti.

TAB. 3 — COEFFICIENTI DI VARIAZIONE PERCENTUALE DEI RISULTATI DELLE PROVE DI LABORATORIO IN 10 CASI DI EPATITE ACUTA AD IMPRONTA COLOSTATICA (a)

PROVE DI LABORATORIO	M	$\sigma$	Cv
SGOT (U. W.) . . . . .	150,90	72,59	48,11
SGPT (U. W.) . . . . .	124,40	83,45	67,08
Fosfatasi alcalina (U. K. A.) . . . . .	27,32	10,02	36,68
Takata MS (mg %) . . . . .	5,67	3,72	65,59
McLagan (U. M. L.) . . . . .	55,00	7,07	12,86
Bilirubinemia (mg %) . . . . .	7,20	3,68	51,10
A/G . . . . .	1,03	0,16	15,49
Indice di Katz . . . . .	14,35	8,46	58,95

(a) Vedi nota alla tabella 1.

Il reperto istologico fornisce elementi estremamente utili per la diagnosi differenziale di queste forme. Sono infatti evidenziabili nella grande maggioranza dei casi lesioni che non compaiono nella colostasi extraepatica e nelle colangiti, forme con cui riesce più ardua la diagnosi differenziale. La presenza di tutte o di larga parte delle lesioni dell'epatite acuta — alterazioni regressive epatocellulari diffuse, necrosi focali, infil-

trati intralobulari (presenti nel 90% dei nostri casi) — la frequenza di infiltrati periduttulari, con proliferazione dell'epitelio dei dotti e dei duttuli, e di trombi per lo più duttulari (80% dei nostri casi), unitamente alla quasi totale assenza di laghi biliari, consentono la discriminazione dall'ittero da colostasi extraepatica in oltre il 70% dei casi. La differenziazione dalle colangiti è infine resa possibile dalla mancanza in queste di stasi biliare intraepatica e dalla natura parvicellulare anziché fibroblastica degli infiltrati (presente invece nel 70% dei nostri casi).

*Epatite acuta lieve* — Questa particolare forma, da noi definita « epatite lieve » (Marcolongo e Coll., 1961) e da altri « epatite a impronta epatosica » o « epatite subitterica », presenta caratteri anatomici e clinico-funzionali particolari. La massima parte dei nostri casi è stata osservata in due episodi epidemici in provincia di Siena ed è stato proprio il criterio epidemiologico a suggerirci l'inquadramento di questi casi in una forma particolare di epatite virale acuta. Soltanto in poco più della metà dei casi (56,25%) era presente un modestissimo ittero e solo nel 37,50% una modesta epatomegalia. Inoltre si sono osservati anoressia (25%), febbre e astenia (18,75%) e dolori all'ipocondrio destro (6,25%). Anche il reperto istopatologico è apparso assai poco indicativo per l'epatite virale: processi regressivi epatocellulari (nel 100% dei casi), pigmento biliare intracellulare e modeste alterazioni della struttura trabecolare (60%), infiltrati parvicellulari diffusi di modica entità (50%). Invece il reperto funzionale ha fornito gli elementi più utili ai fini della diagnosi. I risultati più importanti sono stati forniti dalle transaminasi che hanno presentato valori patologici nella quasi totalità dei casi. Assai meno utili, per limitata frequenza e modestia delle alterazioni, si sono dimostrate le altre prove funzionali. In particolare, le frequenze osservate sono state: SGPT > 100 U = 100% SGOT > 100 U = 93,75%; MacLagan > 3 U = 68,75% A/G < 1 = 56,25%; bilirubinemia > 2 mg% = 50%; Hanger ++ = 50%; VES > 20 = 43,75%; fosfatasi alcalina > 20 UKA = 43,75%; Takata MS < 40 mg % = 37,50; ipergammaglobulinemia = 37,50%. Questi risultati appaiono bene documentati anche dall'elaborazione statistica dei dati (tab. 4). In complesso, contrariamente a quanto accade per le forme colostatiche, la diagnosi clinica è affidata eminentemente allo studio funzionale del fegato.

*Epatiti subacute* — Tra i segni clinici fanno spicco per l'elevata frequenza l'ittero (86,6% dei casi), l'epatomegalia (80%) e la febbre (60%). Questi sintomi peraltro sono apparsi sovente assai lievi: subittero, sporgenza del bordo epatico dall'arcata costale non superiore a 1-2 cm., febbricola. Molto più pronunciati sono invece apparsi i disturbi dispeptici, che per entità e frequenza (73,3%) hanno rappresentato la manifestazione clinica più rilevante. Si sono inoltre osservati: astenia (54,1%); prurito (27,5%), dolori all'ipocondrio destro (19,0%), cefalea (12,8%). I dati

TAB. 4 — COEFFICIENTI DI VARIAZIONE PERCENTUALE DEI RISULTATI DELLE PROVE DI LABORATORIO IN 16 CASI DI EPATITE ACUTA LIEVE (a)

PROVE DI LABORATORIO	M	$\sigma$	Cv
SGOT (U. W.) . . . . .	145,94	20,10	13,77
SGPT (U. W.) . . . . .	161,25	21,25	13,18
Fosfatasi alcalina (U. K. A.) . . . . .	19,75	4,78	24,20
Takata MS (mg %) . . . . .	52,50	12,50	23,81
MacLagan (U. M. L.) . . . . .	4,99	1,80	35,97
A/G . . . . .	15,39	0,12	12,31
VES (I. K.) . . . . .	18,81	5,38	28,58
Bilirubinemia (mg %) . . . . .	1,99	0,81	40,68

(a) Vedi nota alla tabella 1.

dei reperti di laboratorio confermano l'importanza che anche in questi pazienti spetta alla determinazione delle transaminasi del siero, aumentate nell'85% dei casi. Deve essere tuttavia rilevata la mancanza nel 70% dei casi dell'inversione del rapporto GO/GP, proprio dello stadio acuto della malattia. Piuttosto bassa è risultata la frequenza delle alterazioni delle reazioni sierocolloidali: solo in meno del 50% dei casi le reazioni di Takata, di Hanger e di MacLagan hanno fornito risultati abnormi. Assai più frequente, e quindi più importante agli effetti pratici, è risultata la persistenza dell'iperbilirubinemia, anche se spesso di modestissima entità (95% dei casi).

Il quadro istologico è stato sostanzialmente caratterizzato dall'associazione di due ordini di lesioni, espressione della persistenza dei segni di flogosi acuta dopo mesi o anni dal primo episodio epatitico e di fenomeni di rigenerazione epatica. Questi ultimi si producono per sostituzione in un'unica lamina epatica o per accrescimento secondo un piano che ricorda la struttura epatica embrionale (divisione cellulare secondo due assi perpendicolari con raddoppiamento delle lamine). Le lesioni costituiscono un insieme altamente caratteristico, che ha confermato nella totalità dei casi la diagnosi di epatite già sospettata per le alterazioni funzionali. In particolare abbiamo osservato persistenza di necrosi a spruzzo e di altre alterazioni proprie dello stadio acuto nel 67% dei casi, persistenza o accentuazione degli infiltrati portali con scomparsa o forte attenuazione dei danni necrotico-regressivi parenchimali nel 33%, persistenza o accentuazione della colostasi intralobulare, con eventuale formazione di calcoli biliari intracanalicolari, nel 5% dei casi. L'elaborazione statistica dei casi è riportata nella tabella 5.

*Epatite cronica* — E' stato già accennato alle incertezze sull'etiologia di queste forme e comunque all'inopportunità dell'attribuzione

TAB. 5 — COEFFICIENTI DI VARIAZIONE PERCENTUALE DEI RISULTATI DELLE PROVE DI LABORATORIO IN 42 CASI DI EPATITE SUBACUTA (a)

PROVE DI LABORATORIO	M	$\sigma$	Cv
SGOT (U. W.) . . . . .	184,29	78,02	42,33
SGPT (U. W.) . . . . .	202,98	106,66	52,32
MacLagan (U. M. L.) . . . . .	5,13	3,04	51,26
Bilirubinemia (mg %) . . . . .	8,64	4,32	50,01
Indice di Katz . . . . .	15,84	7,49	56,33

(a) Vedi nota alla tabella 1.

di un'etiologia virale alla massima parte di questi casi. Ai dati qui riportati deve essere pertanto attribuito un significato limitato. Abbiamo mirato esclusivamente allo studio dei rapporti tra quadro istologico e caratteristiche di evoluzione peculiari dell'epatite cronica da una parte e sintomatologia clinica e reperti di laboratorio dall'altra. Rispettando rigorosamente il presupposto dell'etiologia virale, la nostra casistica si sarebbe ridotta ai soli 3 pazienti nei quali è stato possibile documentare con biopsia l'inizio di un episodio di epatite virale acuta. I reperti clinici più importanti sono stati l'epatomegalia (86%), l'ittero (66,6%), entrambi di modesta entità, e la febbre (40%). Una parte importante è spettata alla sintomatologia soggettiva e in particolare ai disturbi dispeptici (60%) e ai dolori all'ipocondrio destro (40%). Assai meno frequenti sono stati l'astenia (33,3%), il prurito (26,6%) e la cefalea (20%). La valutazione della frequenza percentuale delle alterazioni delle prove di funzionalità epatica ha dimostrato che la bilirubinemia e il rapporto A/G sono stati i tests funzionali più frequentemente alterati in questi pazienti, seguiti dalle reazioni sierocolloidali (Takata, Hanger, MacLagan) e dal dosaggio delle transaminasi del siero. L'elevazione di queste ultime è stata per lo più di modesta entità. Non abbiamo ritenuto opportuno procedere all'elaborazione statistica dei valori ottenuti dalle prove funzionali in questo gruppo di pazienti perché relativamente eterogeneo, non soltanto sotto il profilo etiologico, ma anche dal punto di vista nosografico. I casi qui considerati corrispondono infatti ai diversi quadri riconosciuti dalla moderna classificazione delle epatiti croniche (Schmid, 1966), ciascuno dei quali è caratterizzato da un particolare comportamento dei tests funzionali. Questo fatto, mentre suggerisce molta prudenza nell'interpretazione dei reperti, rende a nostro avviso inopportuna l'elaborazione statistica dei valori. D'altra parte la nostra attuale casistica è troppo limitata per prestarsi ad un simile frazionamento che potrebbe fornire risultati di interesse soltanto se effettuato su una casistica più numerosa.

Anche gli aspetti essenziali del reperto istopatologico non meritano particolare illustrazione. Essi si riassumono nella dissociazione della fibrillogenesi dai fenomeni di rigenerazione nodulare o adenomatosa. Questa dissociazione costituisce infatti l'essenza del reperto istopatologico dell'epatite cronica e sola documenta la cronicità di evoluzione della malattia.

#### RIASSUNTO

Sono stati sottoposti ad analisi statistica i dati clinici, funzionali e istopatologici di 338 casi di epatite virale osservati presso la Clinica Medica Generale dell'Università di Siena nel periodo 1959-67. Sono stati scelti soltanto i casi nei quali la diagnosi è stata confermata mediante biopsia epatica.

La casistica è stata suddivisa in gruppi corrispondenti alle diverse forme anatomo-cliniche di virus-epatite. Per ogni gruppo è stata valutata l'incidenza percentuale dei principali segni clinici e delle alterazioni patologiche delle diverse prove funzionali. Dei valori di queste ultime sono stati calcolati lo scarto quadratico medio e il coefficiente di variabilità. E' stata infine valutata la frequenza percentuale delle diverse componenti il quadro istopatologico.

#### RESUME

On a analysé du point de vue statistique les données cliniques, fonctionnelles et histopathologiques de 338 cas de hépatite à virus observés chez la Clinique Médicale Générale de l'Université de Siena pendant la période 1959-67. On a choisi seulement les cas dont le diagnostic a été confirmé par la biopsie hépatique.

La casuistique a été répartie en groupes correspondant aux diverses formes anatomiques-cliniques de hépatite à virus. On a calculé, pour chaque groupe, l'incidence pour cent des principaux signes cliniques et des altérations pathologiques des différents tests fonctionnels. Pour ce qui concerne ces dernières valeurs, on a calculé l'écart-type et le coefficient de variabilité. On a calculé également la fréquence pour cent des diverses composantes du cadre histopathologique.

#### SUMMARY

The Authors carry out a statistical analysis of the clinical, functional and histopathologic data relating to 338 cases of viral hepatitis observed at the General Medical Clinic of Siena University during the period 1959-67. The cases were chosen for which the diagnosis was confirmed by the hepatic biopsy.

The casuistry was divided into groups corresponding to the various clinical-anatomical forms of viral hepatitis. For each group the percent incidence was calculated for the main clinical signs and for the pathological changes in the different function tests. For the latter values standard error and variability coefficient were calculated. The percent frequency was also calculated of the different components of the histopathologic pattern.

Prof. PIETRO VALDONI - Prof. ERNESTO NATALINI - Prof. RODOLFO PICCHIOTTI  
*dell'Istituto di I<sup>a</sup> Clinica Chirurgica dell'Università di Roma*

## VALUTAZIONE COMPARATIVA CLINICO-STATISTICA DEGLI INTERVENTI DI COLEDOCODUODENOSTOMIA E PAPILOSTOMIA NELLA TERAPIA DELLA CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI

### PREMESSA

Argomento di questa relazione è la valutazione attraverso l'analisi statistica dei risultati clinici a distanza di due interventi usati da noi di routine nel trattamento della calcolosi delle vie biliari, in parte con specifiche indicazioni ed in parte per un comune gruppo di casi.

Abbiamo ritenuto opportuno dividere il nostro lavoro in due parti: in una prima esporremo sinteticamente i problemi di questa patologia, la sua diagnostica, le tecniche dei due interventi ed i motivi a favore e contro gli stessi; nella seconda cercheremo di risalire, attraverso l'esame dei dati clinico-statistici raccolti, ad una valutazione comparativa, clinica e funzionale dei due interventi.

Il problema del trattamento chirurgico della calcolosi biliare si articola fondamentalmente sotto due aspetti principali: da una parte il problema della semplice calcolosi della colecisti e dall'altra quello della calcolosi biliare in cui, con o senza interessamento della colecisti, vi è un interessamento della via biliare principale.

Mentre per la semplice calcolosi della colecisti la colecistectomia ideale, condotta con l'avvertenza di lasciare un moncone cistico il più corto possibile, risolve la malattia con l'asportazione della colecisti malata, quando vi sia interessamento dell'epatocolodoco vi è necessità di condurre un intervento che non si limiti all'asportazione dei calcoli indovati nella via biliare principale, ma risolva quelle condizioni che possono determinare il recidivare della malattia stessa o rappresentano comunque una causa di ipertensione biliare.

Non potendosi eliminare quei fattori che sono alla base della genesi dei calcoli e non potendosi modificare in un modo efficiente e definitivo

altri fattori, quali ad esempio l'aumentata viscosità della bile, è necessario, attraverso l'intervento chirurgico, eliminare quelle cause di tipo funzionale od anatomico che conducono ad una situazione di difficoltà di deflusso, siano esse rappresentate da stenosi cicatriziali o da stati infiammatori, e che costituiscono insomma una causa di ipertensione biliare.

Queste condizioni si possono rinvenire associate ad una calcolosi della colecisti, quando siano presenti alterazioni infiammatorie del coledoco terminale, odditi ed in particolare odditi sclerosanti, in caso di pancreatiti croniche a sede perivateriana, in caso di migrazione di calcoli nel coledoco ed infine in una vera e propria calcolosi primitiva dello epatocoledoco.

Molto spesso in passato, successivamente ad un'operazione di colecistectomia, persisteva o si instaurava dopo un breve lasso di tempo una sintomatologia dolorosa che veniva compendiate nel nome di « domani doloroso del colecistectomizzato ». Essa era sostenuta talvolta da monconi cistici eccessivamente lunghi con possibilità di formazioni di neocolecisti, sedi di infiammazioni o di recidiva calcolotica, o, per quello che più ci riguarda, da calcolosi dell'epatocoledoco e da stenosi della via biliare non evidenziate all'intervento.

Un posto di notevole importanza tra queste forme cliniche è occupato dalle calcolosi anitteriche del coledoco, che, determinando una ostruzione incompleta, possono essere responsabili delle cosiddette colostasi minori di Albot o itteri latenti di Sotgiu che, come è noto, evolvono verso una cirrosi biliare senza ittero.

Base della diagnosi clinica di calcolosi della via biliare principale è la cosiddetta triade di Villard costituita da dolore, febbre ed ittero. Tuttavia, la classica triade è presente soltanto in una percentuale dei casi, presentandosi molto spesso incompleta. Il dolore, oltre che con i caratteri tipici della colica biliare, potrà presentarsi come un dolore gravativo all'epigastrio o all'ipocondrio destro. L'ittero, che secondo gli Autori francesi (Mallet Guy, Albot, Caroli) rappresenta il sintomo dominante, in quanto può permettere da solo la diagnosi quando i suoi caratteri siano quelli tipici della forma da stasi, può essere molto fugace o mancare completamente. Nella casistica della nostra Scuola il Carboni (1961) rilevava l'assenza dell'ittero nel 23% dei casi di calcolosi del coledoco; nella presente ricerca, come riportato in seguito, questo sintomo manca nel 36,1% dei casi.

La diagnosi di calcolosi delle vie biliari può essere posta preoperatoriamente in base alla sintomatologia e agli esami colangiocolecistografici in una percentuale che oscilla intorno al 60%.

La colangiografia endovenosa è di scarso aiuto in una numerosa percentuale di casi. La tenue opacizzazione ottenibile con questo mezzo, ed il conseguente scarso contrasto attorno a calcoli radiotraspa-



renti, difficilmente dirime il dubbio, anche dopo stratigrafia eseguita ad 8-10 cm. dal piano ventrale, o mostra una dilatazione della via biliare con opacizzazione persistente oltre la terza ora.

Da queste difficoltà deriva il convincimento che non sia più ammissibile affrontare interventi per calcolosi della colecisti senza effettuare la colangiografia intraoperatoria. Essa ha una importanza fondamentale per il riconoscimento diagnostico della calcolosi e di altre affezioni dell'epatocoledoco (Mirizzi, Mallet Guy, Caroli, Roux, Seneque, Stefanini Sciacca, ecc.). A questa metodica si sono aggiunte altre tecniche. Tra queste è stata data grande importanza alla manometria biliare peroperatoria, che a nostro parere ha maggior valore nella diagnostica delle forme funzionali e che noi, dando maggior valore alla colangiografia, abbiamo praticamente abbandonato, usando per l'esecuzione dell'esame radiografico semplicemente una siringa raccordata per mezzo di un tubetto ad un ago di Mallet Guy ed iniettando con leggera pressione manuale il mezzo di contrasto. Inoltre sono state adottate la coledoscopia diretta, la colangioscopia televisiva (Saracca) e altre due metodiche, peraltro piuttosto rischiose, rappresentate dalla radiomanometria transparietopatica preoperatoria (Kapandji) e dalla colangiografia laparoscopica (Rojer). Tuttavia, per quanto riguarda quella importante causa di ostacolo che è rappresentata dalle papillo-odditi, noi diamo molta importanza all'esplorazione strumentale, metodica semplice che permette di chiarire o dissipare dubbi residui alla colangiografia anche con la sola esplorazione transcistica del coledoco. A nostro parere, infatti, è sufficiente a valutare lo stato della papilla la facilità con cui questa viene superata dalla sonda esploratrice, che in caso di oddite lascia avvertire un caratteristico scatto al momento del passaggio della sua estremità in duodeno. La validità di questa ricerca è stata sottolineata da Olivier che fa rimarcare come, quando utilizzava la sola ricerca radiologica, la stenosi oddiana si rilevava solo nell'11,5% delle colecistiti calcinose, mentre successivamente all'adozione dell'esplorazione strumentale la percentuale era salita al 33,5% dei casi, di cui 49 isolate e 18 associate a calcoli.

Il problema del trattamento chirurgico della calcolosi biliare, ogni qual volta vi sia un impegno coledocico, è quello di assicurare il drenaggio della via biliare.

Ci sembra opportuno precisare il concetto di impegno del coledoco. Come abbiamo già detto, è possibile che vi sia una calcolosi semplice della via biliare ed una calcolosi complessa, accettando la classificazione di Stefanini, secondo la quale per calcolosi semplice si intende la presenza di calcoli nella via biliare e per calcolosi complessa l'associazione della stessa a lesioni su basi flogistiche, intrinseche od estrinseche alla via biliare principale, di entità tale da richiedere un provvedimento chirurgico.



Nei casi di litiasi biliare semplice la presenza del calcolo può determinare una dilatazione del coledoco, per cui non viene più rispettato il rapporto tra il lume del collettore principale e della sua via di deflusso, la papilla. Inoltre va tenuta presente la necessità di assicurare, oltre ad una via di deflusso proporzionale, la possibilità di facile evacuazione di sabbia biliare e di una bile che presenti una maggiore viscosità del normale.

Nelle forme di litiasi complessa, in cui al fattore calcolo si associano quelle lesioni infiammatorie a carico del coledoco terminale, quali papilliti, papillo-odditi, pancreatiti croniche cefaliche, che sono di per se stesse causa di stenosi coledocica, vi è la necessità di rimuovere l'ostacolo medesimo. Va, inoltre, considerato come in tali casi la presenza di infiammazioni, in particolare di colangiti, possa condurre ad un'ulteriore modificazione della composizione biliare con la presenza di muco o di mucopus tendenti, in caso di difficoltà deflusso, a costituire la causa di nuovi nuclei calcolotici.

Il problema insomma dell'impegno patologico del coledoco è quello legato alla stasi e all'ipertensione biliare, condizioni patologiche che più di ogni altra possono essere suscettibili di soluzione attraverso il trattamento chirurgico. Pertanto, in tutti i casi di impegno coledocico, torniamo a ripetere, si impone il problema delle tecniche chirurgiche di derivazione biliare. Diremo ancora come, dal punto di vista terapeutico, la derivazione biliare acquisti un significato di chirurgia elettiva a fini profilattici nella terapia della calcolosi semplice della via biliare principale, di necessità quando vi sia una compartecipazione rappresentata da una sofferenza del coledoco terminale o da un'angiolite.

Gli interventi di drenaggio biliare possono essere suddivisi in tre gruppi, drenaggio esterno, drenaggio misto e drenaggio interno (Valdoni e Coll.).

Per quanto riguarda il drenaggio esterno, esso viene suddiviso in drenaggio esterno diretto della via biliare principale ed in drenaggio esterno indiretto attraverso le vie biliari accessorie. In passato nella calcolosi dell'epato-coledoco è stato talvolta usato da noi il drenaggio esterno con tubo di Kehr, che tuttavia riteniamo ormai da proscrivere in quanto nei riguardi del drenaggio interno presenta solo inconvenienti senza dimostrare alcun vantaggio. Nella casistica presentata nella relazione del 1962 al 3° Simposio Internazionale di Epatologia (Valdoni e Coll.) vennero riportati 8 casi di drenaggio esterno su tubo di Kehr che era stato effettuato in condizioni particolari (ulcera duodenale concomitante, gravi condizioni generali, ecc.) con una mortalità del 25%, legata proprio alla gravità delle condizioni nelle quali si era proceduto a questa operazione. Si concludeva allora che la sua indicazione era giustificata soltanto in condizioni generali così compromesse dalla stasi e dall'infezione da sconsigliare una derivazione biliare interna.

Anche il drenaggio misto esterno ed interno, attuabile con il metodo di Cattell o alla Vöelcker o secondo Dogliotti, presenta rispetto al drenaggio biliare interno scarso interesse nel trattamento della calcolosi dell'epatocolodoco.

Il drenaggio biliare interno, che oggi si afferma come la più importante tecnica terapeutica per il trattamento della calcolosi della via biliare principale, è ottenuto per lo più attraverso anastomosi bilio-digestive che sono rappresentate fondamentalmente da una parte dalla coledocoduodenostomia e dall'altra dagli intervenuti sulla papilla (papillotomia, papillostomia, ecc).

Oltre a questi due interventi principi bisogna ricordare la semplice divulsione della papilla, che però non può realizzare quello che è uno dei presupposti del drenaggio biliare e cioè di essere permanente. Altre tecniche sono rappresentate dalla cistico-duodenostomia, eseguita in particolari casi di ipertensione biliare da Mirizzi, Valdoni, ecc., ma in cui il risultato lontano è quasi sempre compromesso dall'insorgenza della stenosi; dal drenaggio interno trans-vateriano con tubo perduto, che permette, oltre l'immediata chiusura della coledocotomia, la totale utilizzazione della bile, ma la cui efficacia terapeutica è spesso neutralizzata, oltre che dal reflusso duodeno-biliare, dal difficile controllo della sua posizione e dalla frequenza della sua ostruzione, per cui richiede spesso reinterventi (Dogliotti, Fogliati) e per cui ormai non trova altra indicazione al di fuori del trattamento palliativo di alcuni tumori della via biliare.

Pertanto, metodi di elezione del drenaggio interno sono la coledocoduodenostomia sopraduodenale o la sezione della sola papilla o anche di parte o di tutto lo sfintere comune o dello sfintere coledocico (papillotomia o papillostomia, sfinterotomia o sfinterostomia, sfinteroplastica secondo Goinard, coledocoduodenostomia interna).

Il vantaggio di queste tecniche è rappresentato da una condizione di drenaggio permanente ed efficiente, che risponde quindi allo scopo di ottenere una valida detensione dell'albero biliare attraverso il ripristino di un flusso efficiente, pari o superiore al normale.

Ricordiamo a questo proposito come la normalizzazione del flusso dopo papillotomia, oltre che attraverso l'esperienza clinica, sia stata dimostrata mediante studi di colangiometria da Fritsch nel 1966.

Ci sembra ancora importante ricordare quanto già affermato nella relazione del 1962 (Valdoni e Coll.) sull'importanza dell'ampiezza della neostomia. Infatti, attraverso l'efficienza di questa, tale da consentire un deflusso almeno altrettanto facile del reflusso, si può ovviare ai rischi insiti nell'inevitabile reflusso di materiale a provenienza duodenale. In tal modo si valorizza il concetto, documentato attraverso i controlli a distanza, che, mentre le vie biliari sopportano male la stasi, tollerano perfettamente il reflusso.

Da queste necessarie premesse introduttive risulta chiaro come le tecniche chirurgiche da noi adottate nel trattamento della calcolosi dell'epatocolodoco che più rispondono a logiche premesse fisiopatologiche e di opportunità clinica sono la coledocoduodenostomia e la papillostomia. Ognuno di questi interventi presenta particolari indicazioni e controindicazioni, ma nella maggioranza dei casi essi possono essere impiegati indifferentemente. Tutti e due i metodi presentano vantaggi e svantaggi, che tratteremo successivamente a delle brevi note di tecnica.

Nella nostra Scuola le tecniche di drenaggio interno della via biliare principale usate di routine sono la coledocoduodenostomia latero-laterale sopraduodenale e la papillostomia transduodenale.

Per quanto riguarda la coledocoduodenostomia, una volta appurata intraoperatoriamente attraverso la colangiografia l'opportunità di eseguire questo intervento, si procede alla colecistectomia ed alla legatura del moncone cistico. Quindi si prepara tutta la porzione sopraduodenale del coledoco, mobilizzando parzialmente la prima e la seconda porzione del duodeno. Si pratica quindi un'ampia incisione verticale sulla parete anteriore del coledoco in immediata prossimità del margine duodenale, estesa quanto possibile nella porzione retroduodenale e prolungata eventualmente verso l'alto fino ad interessare talvolta l'epatico comune. A questo proposito bisogna ricordare come da alcuni Autori sia stata criticata l'incisione verticale, in quanto in tal modo si interromperebbero importanti rami arteriosi a decorso trasversale, tra loro paralleli, provenienti dall'arteria di Wilkie che decorre parallelamente al coledoco. Questa critica è a nostro parere inconsistente, in quanto nella nostra casistica non si sono osservate deiscenze postoperatorie che sarebbero la logica conseguenza di tale lesione vascolare. Il motivo per cui pratichiamo l'incisione verticale risponde alla finalità, già da noi discussa, di ottenere una anastomosi la più ampia possibile. Successivamente, estratti i calcoli ed eseguita l'esplorazione strumentale della papilla, si pratica con il bisturi elettrico un foro sulla parete anteriore del duodeno, in stretta prossimità del margine superiore, procedendo quindi ad un'anastomosi a punti staccati in lino, introflettenti, a tutto spessore. Infine si procede alla peritoneizzazione del moncone del cistico e dell'anastomosi, utilizzando il peritoneo del legamento epatoduodenale. La buona tenuta dell'anastomosi così eseguita non ci ha dato filtrazioni biliari e, pertanto, siamo soliti chiudere la ferita operatoria senza porre alcun drenaggio.

Per quanto riguarda la papillostomia transduodenale, una volta deciso l'intervento, si pratica un'ampia mobilizzazione di tutto il duodeno fino al Treitz e si procede quindi ad un'incisione trasversale sulla parete anteriore in corrispondenza del punto di mezzo della metà inferiore della seconda porzione duodenale. Questa incisione permette, nella

grande maggioranza dei casi, di cadere in corrispondenza della papilla. Si esplora quindi con uno specillo il coledoco, che si riconoscerà per la fuoriuscita di bile, e quindi si pone un secondo specillo nel Wirsung. Si sostituisce allora nel coledoco lo specillo con una sonda scanalata, orientata all'incirca alle ore 9, e si incide sulla guida di essa con il bisturi elettrico per la lunghezza di circa un centimetro. Si procede quindi alla sutura dei margini a punti staccati in modo da lasciare ben beante la neostomia. Richiusa l'incisione duodenale con una sutura a punti staccati in lino a due piani, si procede alla peritoneizzazione. Con questa metodica non si ha mai l'interessamento completo dell'apparato sfinterico terminale della via biliare principale, cosicché la possibilità di reflusso è nulla per l'azione protettiva dello sfintere residuo.

Le indicazioni alla coledocoduodenostomia sarebbero, secondo Olivier, le seguenti: calcolosi associata ad angiocolite, in pazienti anziani ed in cattive condizioni; riempimento calcolotico del coledoco per litiasi primitiva di questo, e, infine, tutti quei casi in cui vi sia un ostacolo a livello del coledoco terminale, quali cefalopancreatite, fango biliare, odite, ostacoli non eliminabili agevolmente in altro modo. Stefanini considera quali indicazioni assolute alla derivazione biliodigestiva, al di fuori delle quali ritiene preferibile la papillostomia, due condizioni anatomico-patologiche: la prima costituita dalla associazione con la litiasi di una lesione del coledoco, per lo più stenotica, non circoscritta al tratto intramurale, ma estesa anche prossimalmente; la seconda rappresentata da un'ectasia della via biliare che oltrepassi i limiti del riscontro abituale in misura tale che l'ampliamento dell'orifizio papillare risulterebbe insufficiente a ristabilire adeguate proporzioni tra lo stesso ed il calibro del dotto comune, mantenendo quindi una condizione di stenosi relativa. Le limitazioni ad un uso più vasto della coledocoduodenostomia sono motivate fondamentalmente dal timore di un'angiocolite da reflusso, che, secondo Olivier, sarebbe presente nel 10-15% dei casi. Secondo lo stesso Autore questa complicazione sarebbe però meno frequente in quei pazienti già portatori di angiocolite associata a calcolosi, quasi che l'infezione preesistente della via biliare la proteggesse dai germi intestinali. Inoltre va considerato come in seguito alla coledocoduodenostomia persista il cosiddetto cul di sacco sottoanastomotico, cioè una porzione di coledoco che, rimanendo parzialmente escluso dal transito biliare, può divenire, in caso di impervietà del coledoco terminale, sede di infezioni o di formazione di nuovi calcoli. Controindicazione alla coledocoduodenostomia è naturalmente il riscontro di pareti coledociche rigide e friabili.

La discussione a favore della papillostomia può prendere origine dalla considerazione degli svantaggi della coledocoduodenostomia. E' vero che Bengolea e Suarez definiscono « operazione contro natura »

entrambi gli interventi, in quanto la coledocoduodenostomia mediante il reflusso duodeno-pancreatico può essere causa di angiocoliti e la papillostomia può provocare più spesso pancreatiti da reflusso, tuttavia i fautori della papillostomia sostengono che questa è un'operazione più fisiologica, in quanto il deflusso biliare si svolgerebbe con modalità non dissimili dalla norma. Infatti, negli interventi sulla papilla, ad eccezione dei casi di sfinteroplastica o di coledocoduodenostomia interna, non si ha mai un interessamento completo dell'apparato sfinterico terminale della via biliare, così che la possibilità di deflusso enterobiliare è nulla per l'azione protettiva dello sfintere residuo. Inoltre le pancreatiti da reflusso sono assai scarse nelle statistiche degli Autori che praticano su larga scala la papillostomia. Questi dati sono confermati dalla nostra esperienza personale. Infine con la papillostomia sarebbero evitati gli inconvenienti legati al cul di sacco sottoanastomotico.

La papillostomia nella calcolosi delle vie biliari presenterebbe anzitutto un'indicazione di necessità, rappresentata dall'impossibilità di togliere attraverso una coledocotomia sopraduodenale un calcolo incuneato nella papilla. La sua indicazione principale è però rappresentata dalla stenosi dell'Oddi.

Le controindicazioni alla papillostomia, oltre a quelle rappresentate dalle indicazioni fondamentali ed assolute alla coledocoduodenostomia riportate in precedenza, sono legate all'impossibilità di cateterizzare il coledoco intramurale, come si osserva, a parte il cancro, in certe pancreatiti ligee.

Il rischio principale è rappresentato dal pericolo della dilatazione forzata dello sfintere e di eventuali false vie. Tuttavia esso acquista veramente rilievo nella sfinterotomia endocolodocica.

In conclusione, per quanto riguarda le indicazioni, noi riteniamo indicazioni di scelta per la coledocoduodenostomia: le calcolosi con angiocolite associata, in pazienti in cattive condizioni; i casi di eccessiva dilatazione del coledoco; tutti i casi in cui la stenosi, a livello del coledoco terminale, non sia risolvibile con una semplice papillostomia; i casi di riempimento del coledoco con calcoli di dimensioni tali da non poter essere asportati attraverso una papillostomia.

Per quanto riguarda le indicazioni di scelta alla papillostomia, consideriamo tali le calcolosi associate ad oddite sclerosante e la presenza di calcoli incuneati nella papilla. Per il resto abbiamo usato indifferentemente le due tecniche, decidendo volta per volta in base alle possibilità del programma operatorio più lineare.

Per quanto riguarda i problemi del reflusso, ci siamo sempre curati di creare anastomosi di ampiezza tale da neutralizzare attraverso la facilità del deflusso, con la completa soluzione della stasi, le possibilità di infezione.

La valutazione relativa della validità di queste operazioni nel trattamento della calcolosi della via biliare principale, intesa soprattutto come comparazione di esiti funzionali, può trovare un'effettiva base scientifica solo nello studio a distanza dei risultati ottenuti. Per questo motivo ci siamo rivolti al metodo statistico.

Materiale del nostro studio sono tutti gli interventi di coledocoduodenostomia e papillostomia per calcolosi biliare, eseguiti nell'Istituto di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma dal 1° novembre 1961 al 31 ottobre 1966. Si tratta, cioè, del materiale operatorio di cinque anni accademici in cui i controlli variano da un massimo di cinque anni ad un minimo di uno. La limitazione del campione statistico a questi cinque anni è motivata dal fatto che in questo periodo si è eseguito un maggior numero di papillostomie (82) rispetto alle coledocoduodenostomie (105) con una maggiore incidenza percentuale di quella degli anni precedenti, in cui di fronte a 328 interventi di coledocoduodenostomia per calcolosi del coledoco erano presenti solo 22 papillostomie. Una seconda motivazione è rappresentata dal fatto che su questa precedente esperienza è riferito nella relazione (Valdoni e Coll.) del congresso di Chianciano del 1962. Tale limitazione del campione, pertanto, rappresenta un nuovo contributo di esperienza.

#### CASISTICA CHIRURGICA

##### *Analisi degli interventi e dei dati preoperatori*

Nel quinquennio in esame, sono stati eseguiti complessivamente (come risulta dalla tavola 1) 187 interventi per calcolosi delle vie biliari, di cui 105 coledocoduodenostomie, pari al 56,15%, e 82 papillostomie, pari al 43,85%. In questo periodo, pertanto, sono state eseguite molte più papillostomie che in passato, seguendo, per quanto riguarda le indicazioni, i concetti riportati nella parte introduttiva.

Un primo rilievo è quello riguardante la mortalità postoperatoria in degenza che, paragonata alle precedenti statistiche della nostra Scuola, dimostra una netta diminuzione con un'incidenza complessiva del 2,14%.

Per quanto riguarda le coledocoduodenostomie, Frugoni, nel 1946, riscontrava una mortalità del 10%. Nel periodo 1947-1961 essa era scesa al 2,8% e nella nostra attuale casistica è dello 0,95%. Per quanto riguarda la papillostomia, si ha ugualmente una notevole riduzione. Infatti, rispetto alla mortalità del 5,8% riportata nella relazione del 1962 (Valdoni e Coll.), noi riscontriamo oggi il 3,66%.

Nei confronti delle complicazioni, possiamo confermare quanto detto nella sopracitata relazione: il decorso post-operatorio è stato di regola buono, con dimissione dei pazienti abitualmente entro i 15 giorni dall'intervento.

Tav. 1 — INTERVENTI DI COLEDOCODUODENOSTOMIA E PAPILOSTOMIA PER CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI ESEGUITI DAL 1961 AL 1966

INTERVENTI	OPERATI		MORTALITÀ POSTOPERATORIA	
	N	%	N	%
Coledocoduodenostomia . . . . .	105	56,15	1	0,95
Papillostomia . . . . .	82	43,85	3	3,66
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>187</b>	<b>100,00</b>	<b>4</b>	<b>2,14</b>

Nelle tavole 2 e 3, abbiamo analizzato l'incidenza degli interventi nei riguardi dell'età e del sesso dei pazienti. Per quanto riguarda le coledocoduodenostomie, la maggioranza degli operati è di sesso femminile, parallelamente all'incidenza della malattia, con un rapporto femmine-maschi superiore al 2 a 1. Inoltre la metà degli operati sono di età superiore ai 50 anni. Dati analoghi si hanno per gli operati di papillostomia.

Tav. 2 — INTERVENTI DI COLEDOCODUODENOSTOMIA PER CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI, SECONDO IL SESSO E L'ETÀ

CLASSI DI ETÀ (anni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
21-30 . . . . .	—	—	4	5,1	4	3,8
31-40 . . . . .	1	3,7	20	25,7	21	20,0
41-50 . . . . .	6	22,2	16	20,5	22	21,0
51-60 . . . . .	14	51,9	15	19,2	29	27,6
61-70 . . . . .	2	7,4	18	23,1	20	19,0
71 e + . . . . .	4	14,8	5	6,4	9	8,6
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>27</b>	<b>100,0</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

Per quanto riguarda gli interventi in esame, non abbiamo ritenuto opportuno praticare un'analisi statistica degli operati in base alle diverse lesioni della via biliare principale, sia per non frazionare eccessivamente il materiale, sia perché, ai fini della valutazione dell'esito



funzionale a distanza, ci è sembrato più opportuno considerare quei parametri sintomatologici e di laboratorio che, controllabili agevolmente, potessero fornire efficienti elementi di giudizio. Peraltro, ci è sembrato opportuno suddividere la casistica in due grandi categorie, e cioè in pazienti operati per calcolosi primaria delle vie biliari ed in pazienti che, già sottoposti a colecistectomia per calcolosi, erano giunti al tavolo operatorio per calcolosi secondaria. Complessivamente sono stati ese-

Tav. 3 — INTERVENTI DI PAPILOSTOMIA PER CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI, SECONDO IL SESSO E L'ETÀ

CLASSI DI ETÀ (anni)	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
21-30 . . . . .	1	4,0	1	1,8	2	2,5
31-40 . . . . .	3	12,0	17	29,8	20	24,4
41-50 . . . . .	5	20,0	12	21,1	17	20,7
51-60 . . . . .	7	28,0	15	26,3	22	26,8
61-70 . . . . .	8	32,0	9	15,8	17	20,7
71 e + . . . . .	1	4,0	3	5,2	4	4,9
<b>TOTALE . . . .</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>	<b>57</b>	<b>100,0</b>	<b>82</b>	<b>100,0</b>

guiti 158 interventi per calcolosi primaria pari all'84,5% della casistica, di cui 88 coledocoduodenostomie e 70 papillostomie, e 29 interventi per calcolosi postoperatorie, pari al 15,5%, di cui 17 coledocoduodenostomie e 12 papillostomie (tav. 4).

Tav. 4 — INTERVENTI DI COLEDOCODUODENOSTOMIA E PAPILOSTOMIA PER CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI, SECONDO L'INDICAZIONE  
(Forme primarie e postoperatorie)

INDICAZIONE	COLEDOCODUODE- NOSTOMIA		PAPILOSTOMIA		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Calcolosi primaria . . . . .	88	83,8	70	85,4	158	84,5
Calcolosi post-operatoria . . . . .	17	16,2	12	14,6	29	15,5
<b>TOTALE . . . .</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>	<b>82</b>	<b>100,0</b>	<b>187</b>	<b>100,0</b>

Abbiamo praticato un'analisi statistica della sintomatologia presentata dai pazienti. Negli operati di calcolosi primaria delle vie biliari (tav. 5) la triade di Villard era presente complessivamente in 71 (44,9%).



E' da rilevare come in 57 casi (36,1%) mancasse l'ittero ed in particolare in 46 (29,1%) fosse presente soltanto una sintomatologia dolorosa. Tali dati confermano quanto già riportato nella parte introduttiva e valorizzano l'importanza della diagnostica radiologica in genere ed in particolare dell'indagine radiologica e strumentale intraoperatoria. Analizzando separatamente i pazienti operati di coledocoduodenostomia e quelli di papillostomia, vediamo come la sintomatologia abbia pressappoco la stessa distribuzione percentuale, con una lieve maggiore incidenza delle forme anitteriche nei casi trattati con papillostomia: 38,6% rispetto al 34,1% delle coledocoduodenostomie.

Tav. 5 — OPERATI DI CALCOLOSI PRIMARIA DELLE VIE BILIARI, SECONDO LA SINTOMATOLOGIA

S I N T O M I	COLEDOCODUODENOSTOMIA		PAPILLOSTOMIA		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Triade di Villard . . . . .	39	44,3	32	45,7	71	44,9
Dolore e febbre . . . . .	5	5,7	6	8,6	11	7,0
Dolore e ittero . . . . .	13	14,8	7	10,0	20	12,7
Ittero e febbre . . . . .	2	2,3	1	1,4	3	1,9
Dolore . . . . .	25	28,4	21	30,0	46	29,1
Ittero . . . . .	4	4,5	3	4,3	7	4,4
TOTALE . . . . .	88	100,0	70	100,0	158	100,0

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, abbiamo preso in considerazione solo due gruppi di esami, a nostro parere più indicativi, sempre nei limiti di opportunità rappresentati dalla possibilità di un agevole riscontro nei controlli a distanza. Abbiamo considerato, cioè, l'insieme delle prove di funzionalità epatica ai fini di valutare l'incidenza del danno epatico in questi pazienti e, separatamente, la bilirubinemia totale per evidenziare i casi con aumento della bilirubinemia a livelli subclinici.

La funzionalità epatica (tav. 6) appariva compromessa in minore o maggior misura globalmente nel 60,8% dei casi, ed in particolare nel 67,0% degli operati di coledocoduodenostomia e nel 52,9% di quelli di papillostomia. La bilirubinemia totale risultava aumentata preoperatoriamente nel 48,1% di tutti gli operati e rispettivamente nel 48,9% e nel 47,1%. La discordanza esistente tra questi dati e la percentuale dei casi con ittero riportati precedentemente è determinata dal fatto che il rilievo sintomatologico rappresenta molto spesso un elemento anamnestico non sempre presente all'atto del ricovero.

TAV. 6 — DATI DI LABORATORIO RILEVATI IN 158 PAZIENTI OPERATI PER CALCOLOSI PRIMARIA DELLE VIE BILIARI

E S A M I	COLEDOCODUODENOSTOMIA		PAPILLOSTOMIA		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
<b>FUNZIONALITÀ EPATICA</b>						
— normale . . . . .	29	33,0	33	47,1	62	39,2
— compromessa . . . . .	59	67,0	37	52,9	96	60,8
TOTALE . . . . .	<b>88</b>	<b>100,0</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>	<b>158</b>	<b>100,0</b>
<b>BILIRUBINEMIA TOTALE</b>						
— normale . . . . .	45	51,1	37	52,9	82	51,9
— aumentata . . . . .	43	48,9	33	47,1	76	48,1
TOTALE . . . . .	<b>88</b>	<b>100,0</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>	<b>158</b>	<b>100,0</b>

Nelle forme di calcolosi biliare postoperatoria (tav. 7), la triade di Villard era presente complessivamente nel 51,7% dei casi e, rispettivamente, nel 58,8% degli operati di coledocoduodenostomia e nel 41,7% degli operati di papillostomia. In questo secondo gruppo i pazienti affetti da forme anitteriche con sintomatologia puramente dolorosa rappresentano il 27,6% del totale, rispettivamente il 29,4% e il 25,0% degli operati di coledocoduodenostomia e di papillostomia. Risulta evidentemente come in questi casi la sindrome di Villard sia presente con maggiore incidenza percentuale rispetto alle forme di calcolosi primaria e come in genere le forme itteriche siano più frequenti.

Tav. 7 — SINTOMI PRESENTATI DA 29 PAZIENTI OPERATI PER CALCOLOSI BILIARE POSTOPERATORIA

S I N T O M I	COLEDOCODUODENOSTOMIA		PAPILLOSTOMIA		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Triade di Villard . . . . .	10	58,8	5	41,7	15	51,7
Dolore e febbre . . . . .	—	—	—	—	—	—
Dolore e ittero . . . . .	1	5,9	3	25,0	4	13,8
Ittero e febbre . . . . .	1	5,9	1	8,3	2	6,9
Dolore . . . . .	5	29,4	3	25,0	8	27,6
Ittero . . . . .	—	—	—	—	—	—
TOTALE . . . . .	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>12</b>	<b>100,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>

Per quanto riguarda infine le prove di laboratorio (tav. 8), le prove di funzionalità epatica erano complessivamente compromesse nel 69,0% dei casi (nel 76,5% dei pazienti operati di coledocoduodenostomia e nel 58,3% nei pazienti operati di papillostomia). La bilirubinemia totale era aumentata preoperatoriamente nel 55,2% dei casi, rispettivamente per le coledocoduodenostomie e per le papillostomie nel 52,9% e nel 58,3%. Dagli esami di laboratorio si può rilevare come nelle for-

Tav. 8 — DATI DI LABORATORIO RILEVATI IN 29 PAZIENTI OPERATI PER CALCOLOSI BILIARE POSTOPERATORIA

E S A M I	COLEDOCODUODENOSTOMIA		PAPILLOSTOMIA		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
Funzionalità epatica:						
— normale . . . . .	4	23,5	5	41,7	9	31,0
— compromessa . . . . .	13	76,5	7	58,3	20	69,0
TOTALE . . . .	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>12</b>	<b>100,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>
Bilirubinemia totale:						
— normale . . . . .	8	47,1	5	41,7	13	44,8
— aumentata . . . . .	9	52,9	7	58,3	16	55,2
TOTALE . . . .	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>12</b>	<b>100,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>

me di calcolosi postoperatoria vi fosse percentualmente una maggiore compromissione funzionale. Questi dati dimostrano come i pazienti affetti da calcolosi recidiva presentino una maggiore sofferenza, cosa che corrisponde a quanto intuibile e pertanto non necessaria di spiegazioni. Dall'osservazione dei dati analizzati risulta inoltre come nei pazienti sottoposti a coledocoduodenostomia vi fosse mediamente una maggiore compromissione delle prove di funzionalità epatica ed una maggiore gravità sintomatologica. Questo dato trova spiegazione nel nostro indirizzo, già espresso nella parte introduttiva, di applicare una coledocoduodenostomia, indicazione permettendolo, nei pazienti più gravemente compromessi.

#### *Analisi dei controlli a distanza*

I nostri controlli si riferiscono a tutti i pazienti operati nella Clinica Chirurgica dal 1° novembre 1961 al 1° novembre 1966, pertanto il

periodo di osservazione va da 5 anni a circa 1 anno di distanza dall'intervento. Il controllo statistico è stato praticato dal luglio al settembre 1967 mediante l'invio di un questionario con quesiti clinici e di laboratorio che poteva essere compilato dal paziente o dal medico curante. Inoltre tutti gli operati sono stati invitati ad un controllo personale presso il nostro Istituto, dove quelli che si sono presentati sono stati sottoposti ad indagini cliniche, di laboratorio e radiologiche. Ovviamente, come in tutte le indagini statistiche, vi è stata una percentuale che non ha risposto né con il formulario né presentandosi, tuttavia il numero delle osservazioni che è stato possibile praticare è stato notevolmente alto e ci è sembrato valido a dare alla nostra indagine una rilevanza statistica.

Complessivamente hanno risposto al controllo 84 pazienti (tav. 9) operati di coledocoduodenostomia (80,8% dei dimessi guariti) e 66 pazienti operati di papillostomia (83,5%).

Tav. 9 — PAZIENTI CONTROLLATI A DISTANZA, SECONDO L'INTERVENTO E L'INDICAZIONE OPERATORIA

I N T E R V E N T I	DIMESSI GUARITI	CONTROLLATI	
		N	%
Coledocoduodenostomia			
— per calcolosi biliare primaria . . . . .	87	81	93,1
— per calcolosi biliare postoperatoria . . .	17	3	17,6
TOTALE . . . . .	<b>104</b>	<b>84</b>	<b>80,8</b>
Papillostomia			
— per calcolosi biliare primaria . . . . .	67	57	85,1
— per calcolosi biliare postoperatoria . . .	12	9	75,0
TOTALE . . . . .	<b>79</b>	<b>66</b>	<b>83,5</b>
TOTALE . . . . .	<b>183</b>	<b>150</b>	<b>82,0</b>

Dobbiamo porre in evidenza un primo elemento che scaturisce dalla nostra indagine. Non abbiamo avuto notizia di pazienti deceduti a distanza. Questo fatto se da una parte rappresenta, data l'alta percentuale delle risposte, una conferma della sostanziale benignità degli interventi in esame, dall'altra non esclude che una percentuale di mortalità, considerando anche l'età avanzata di una parte degli operati, rientri nel numero dei pazienti mancati al controllo. Analogamente si potrà

obbiettare che tra i pazienti che non hanno risposto vi siano dei risultati meno buoni di quelli che scaturiscono dalla nostra indagine, tuttavia questo rimane nel campo delle ipotesi, mentre ci sembra che nei riguardi dello scopo prefissoci, e cioè di una valutazione funzionale e comparativa degli interventi di coledocoduodenostomia e papillostomia per calcolosi delle vie biliari, una percentuale dell'80% circa di risposte complessive possa rappresentare un più che valido elemento di giudizio.

Come nello studio dei dati preoperatori, abbiamo considerato i pazienti controllati a seconda se l'indicazione operatoria era scaturita da una calcolosi primaria o da una calcolosi delle vie biliari post-operatoria. Per quanto riguarda gli operati di coledocoduodenostomia per calcolosi primaria disponiamo di un gruppo di controlli pari al 93,1% dei dimessi guariti, per quelli operati di calcolosi biliare postoperatoria di un gruppo pari al 17,6%; per i casi di papillostomia rispettivamente dell'85,1% e del 75,0%.

Ai fini della valutazione dei risultati funzionali a distanza e soprattutto di una valutazione comparativa tra i due interventi in esame, abbiamo ritenuto opportuno creare dei parametri di valutazione basati su elementi clinici, di laboratorio e radiologici, che, insieme o di per se stessi, fossero validi a dare una classificazione dei risultati. Abbiamo, pertanto, considerato quattro classi di risultati rispondenti alle qualifiche di ottimo, buono, discreto e cattivo, come rappresentato nello schema. Abbiamo considerato come risultati ottimi quelli dei pazienti che, a distanza dall'intervento, presentavano una buona funzione digestiva, non avevano accusato né dolori, né episodi itterici, né febbre a tipo biliosettico, che agli esami di laboratorio presentavano prove di funzionalità epatica e bilirubinemia nei limiti della norma, ed in cui, infine, all'esame radiologico non si evidenziavano reflussi o in presenza di questi, come d'altronde nella maggioranza dei casi, lo svuotamento risultava rapido. Nella categoria dei risultati classificati come buoni comprendiamo quei pazienti che presentavano, nell'ambito di un quadro identico al precedente, lievi disturbi digestivi e lieve compromissione delle prove di funzionalità epatica, ritenendo che in questi casi la sintomatologia non fosse da ascrivere ad un difetto di funzione dell'anastomosi, ma ad una lieve sofferenza epatica ormai instauratasi in modo autonomo dal funzionamento delle vie biliari. Abbiamo classificato tra i risultati discreti quei pazienti che accusavano lievi disturbi digestivi, lievi dolori atipici (dolori postprandiali, senso di peso epigastrico, dolenzia dell'ipocondrio destro), che presentavano sia una modica alterazione delle prove di funzionalità epatica, sia un lieve aumento della bilirubinemia indiretta, ma con la totale al di sotto dei livelli di evidenza clinica. Infine, da un punto di vista radiologico, tra questi pazien-

ti sono compresi quelli che presentano un ritardo nello svuotamento del reflusso, ma sempre per cause funzionali e sempre in assenza di segni clinici di infezione. Questo gruppo insomma è caratterizzato da una modesta sintomatologia clinica, da una modesta insufficienza epatica, legata a lesioni presumibilmente ormai indipendenti dalla funzionalità dell'anastomosi, ed infine da un quadro radiologico che è espressione di un funzionamento non perfetto dell'anastomosi, ma peraltro ancora abbastanza efficiente ai fini della detensione dell'albero biliare.

## SCHEMA DELLA CLASSIFICAZIONE DEI RISULTATI

## RISULTATI OTTIMI

*Digestione:* buona  
*Dolori:* assenti  
*Ittero:* assente  
*Febbre biliosettica:* assente  
*Prove di funzionalità epatica:* normali  
*Bilirubinemia:* normale  
*Quadro radiologico:* assenza di reflussi o reflussi che si scaricano rapidamente

## RISULTATI DISCRETI

*Digestione:* modici disturbi  
*Dolori:* lievi post-prandiali, dolenzia  
*Ittero:* assente  
*Febbre biliosettica:* assente  
*Prove di funzionalità epatica:* moderatamente compromesse  
*Bilirubinemia:* aumentata lievemente solo nei limiti della indiretta  
*Quadro radiologico:* tempo di svuotamento del reflusso nelle vie biliari ritardato per cause funzionali, ma assenza di segni clinici di infezione

## RISULTATI BUONI

*Digestione:* lievi disturbi  
*Dolori:* assenti  
*Ittero:* assente  
*Febbre biliosettica:* assente  
*Prove di funzionalità epatica:* lievemente compromesse  
*Bilirubinemia:* normale  
*Quadro radiologico:* assenza di reflussi o reflussi che si scaricano rapidamente

## RISULTATI CATTIVI

*Digestione:* disturbi rilevanti  
*Dolori:* coliche tipiche o d. atipici di una certa entità  
*Ittero:* presente  
*Febbre biliosettica:* presente  
*Prove di funzionalità epatica:* compromesse  
*Bilirubinemia:* aumentata  
*Quadro radiologico:* tempo di svuotamento del reflusso nelle vie biliari ritardato per cause funzionali, ma con segni clinici di infezione, o per cause organiche

Dobbiamo anche considerare come, ai fini di questa classificazione, non sia necessaria la presenza di tutti gli elementi contemplati nel quadro, ma sia sufficiente la semplice presenza clinica di modici disturbi digestivi associati a dolori a non farci più considerare questi casi come risultati buoni od ottimi, per l'esistenza di una sintomatologia di modesto ma indubbio rilievo. Ci sembra doveroso ricordare come per l'esistenza di un notevole numero di pazienti che hanno risposto solamente sulla base dei dati clinici, la valutazione è stata fatta in parte soltanto su base clinica.

Infine, abbiamo considerato come risultati cattivi quelli in cui l'esistenza di rilevanti disturbi digestivi, di dolori atipici di una certa entità o addirittura di coliche tipiche, di ittero, di febbre biliosettica, di compromissione delle prove di funzionalità epatica, di aumento della bilirubinemia totale, sia nella frazione diretta che nella indiretta, di un quadro radiologico con ritardato svuotamento per cause funzionali, ma con segni clinici di infezione, o per cause organiche, deponeva per un persistente stato di sofferenza del paziente o per una condizione di recidiva e quindi non si poteva ritenere raggiunto lo scopo del trattamento chirurgico. Ovviamente, per classificare un paziente tra questi casi, non è necessaria la concomitanza di tutti gli elementi considerati.

Al fine di suddividere i risultati seconde le classi anzidette e quindi di darne una valutazione percentuale, passeremo all'esame statistico dei dati clinici e di laboratorio, presentando infine gli aspetti radiologici delle diverse situazioni funzionali venute alla nostra osservazione.

Per quanto riguarda l'esame statistico dei dati che seguiranno, ci limitiamo a dividere la casistica presentata in controlli per coledocoduodenostomia e per papillostomia, omettendo la suddivisione in forme primarie e post-colecistectomia. Infatti questa suddivisione non ci sembra di rilievo nell'esposizione statistica delle eventuali alterazioni presentate dai pazienti, a differenza di quanto fatto per i dati preoperatori, poiché in tutti i pazienti successivamente all'intervento vi è la stessa situazione anotomo-chirurgica, data l'associazione costante della colecistectomia alla derivazione interna. In fase di valutazione definitiva dei risultati, invece, prenderemo di nuovo in esame separatamente le forme primitive e le forme post-colecistectomia, considerando il diverso influsso che può avere sull'esito a distanza un reintervento ed in genere uno stato di sofferenza più grave o per lo meno protratto.

Complessivamente, su 150 pazienti controllati (tav. 10), 84 (56,0%) non hanno più accusato a distanza dall'intervento alcun disturbo, rappresentando un risultato ottimo dal punto di vista della guarigione funzionale. Nel 44,0%, invece, erano presenti disturbi di vario tipo. Questa percentuale può apparire piuttosto alta, tuttavia va considerato come,

Tav. 10 — PAZIENTI CHE PRESENTAVANO DISTURBI AL CONTROLLO A DISTANZA, SECONDO L'INTERVENTO

INTERVENTI	CONTROLLATI	CON DISTURBI	
		N	%
Coledocoduodenostomia . . . . .	84	40	47,6
Papillostomia . . . . .	66	26	39,4
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>150</b>	<b>66</b>	<b>44,0</b>

in questa tavola, abbiamo raccolto ogni tipo di disturbo presumibilmente a carico dell'apparato epato-biliare, anche se di lieve entità. Per intenderci, è presa in esame anche la sintomatologia minima accusata da quei pazienti appartenenti alla classe dei risultati buoni e che, come abbiamo già avuto modo di dire, non è dipendente assolutamente dalla buona funzionalità dell'anastomosi, sintomatologia legata piuttosto ad una insufficienza epatica ormai instauratasi e di indole medica. Questi concetti trovano una evidenza chiarificatrice nei dati statistici analitici della tavola 11, riguardanti i vari disturbi presentati. Dalla tavola 10 risulta come disturbi siano presenti nel 47,6% dei controlli a distanza dopo coledocoduodenostomia, nel 39,4% di quelli dopo papillostomia.

Nella tavola 11 abbiamo raccolto i vari sintomi presentati al controllo eseguito da 1 a 5 anni da 40 pazienti operati di coledocoduodenostomia e da 26 di papillostomia. Per quanto riguarda l'ittero, esso era presente in un solo caso degli operati di papillostomia, in nessuno degli operati di coledocoduodenostomia. Dolori erano presenti sotto varie

Tav. 11 — PAZIENTI CHE PRESENTAVANO DISTURBI AL CONTROLLO ESEGUITO DA 1 A 5 ANNI DOPO, SECONDO IL TIPO D'INTERVENTO E I SINTOMI PRESENTATI

S I N T O M I	COLEDOCODUODENOSTOMIA		PAPILLOSTOMIA	
	N	% su 150 casi controllati	N	% su 150 casi controllati
Ittero . . . . .	—	—	1	0,7
Dolore . . . . .				
— coliche tipiche . . . . .	6	4,0	3	2,0
— dolori atipici . . . . .	18	12,0	13	8,7
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>24</b>	<b>16,0</b>	<b>16</b>	<b>10,7</b>
Febbre biliosettica . . . . .	3	2,0	1	0,7
Disturbi digestivi . . . . .	32	21,3	26	17,3

forme nel 16,0% delle coledocoduodenostomie e nel 10,7% delle papillostomie. Nella sintomatologia dolorosa le coliche epatiche successive all'intervento rappresentano una minima percentuale in entrambi i casi e cioè del 4,0% delle coledocoduodenostomie e del 2,0% delle papillostomie. Il resto, rispettivamente 12,0% e 8,7%, è rappresentato da dolori atipici. Sotto questa definizione abbiamo inteso comprendere dolori epigastrici post-prandiali a tipo gravativo, dolenzia o dolore in sede ipocondrica destra, episodi colici a sede epigastrica-ipocondriaca destra, ma senza le caratteristiche della colica epatica vera e propria. Dobbiamo anche aggiungere come in questo gruppo la sintomatologia dolorosa



sia di diversa entità, sì da poter essere inserita parte nel quadro dei risultati discreti e parte in quella dei cattivi. La valutazione definitiva su queste basi sarà poi riportata nella tavola riassuntiva dei risultati a distanza. La febbre biliosettica era presente in 3 casi operati di coledocoduodenostomia ed in uno di papillostomia, che peraltro era l'unico caso con ittero e presentava una triade di Villard completa. Infine i disturbi digestivi, termine sotto il quale abbiamo compreso il senso di peso post-prandiale, la digestione particolarmente prolungata e difficile e, in conclusione, tutto quel quadro che rappresenta l'estrinsecazione clinica sul piano digestivo dell'insufficienza epatica, sono per la maggioranza di lieve e modica entità e, pertanto, suscettibili di un agevole trattamento medico. Comunque, disturbi digestivi erano complessivamente presenti nel 21,3% dei controlli di pazienti operati di coledocoduodenostomia e nel 17,3% di pazienti operati per papillostomia.

L'esame di questi dati ci fa rilevare la minima incidenza degli episodi di febbre biliosettica con 3 casi in pazienti operati di coledocoduodenostomia e 1 in un operato di papillostomia. Complessivamente i disturbi osservati sono, sebbene non con grande scarto percentuale e, possiamo aggiungere, con un minore scarto da un punto di vista qualitativo, più frequenti nei controlli dei pazienti operati di coledocoduodenostomia. In un solo caso, operato di papillostomia, si è presentata la triade di Villard.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, possediamo i dati riguardanti 35 pazienti (23,3% dei controlli) e precisamente di 21 operati di coledocoduodenostomia e di 14 di papillostomia (tav. 12). La funzio-

Tav. 12 — 35 PAZIENTI CONTROLLATI A DISTANZA, SECONDO L'INTERVENTO E IL RISULTATO DEGLI ESAMI DI LABORATORIO

E S A M I	COLEDOCODUODENOSTOMIA		PAPILLOSTOMIA	
	N	%	N	%
Funzionalità epatica:				
— normale . . . . .	9	42,9	6	42,9
— compromessa . . . . .	12	57,1	8	57,1
TOTALE . . . . .	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>
Bilirubinemia:				
— normale . . . . .	16	76,2	9	64,3
— aumento della sola indiretta . . . . .	5	23,8	4	28,6
— aumento della diretta e dell'indiretta . . . . .	—	—	1	7,1
TOTALE . . . . .	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>

nalità epatica risulta compromessa in diverso grado, indipendentemente dal tipo d'intervento nel 57,1%. Vi era un aumento della bilirubinemia indiretta a livelli subclinici nel 23,8% nel gruppo dei controlli di laboratorio per coledocoduodenostomia e nel 28,6% per quelli di papillostomia. In un solo caso di questi ultimi, e precisamente in quello già citato con triade di Villard, vi era ovviamente un notevole aumento della bilirubinemia totale.

Per quanto riguarda lo studio radiologico dei pazienti operati di coledocoduodenostomia o di papillostomia, la funzionalità dell'anastomosi viene valutata in base all'esistenza o meno di reflussi nella via biliare, al tempo di svuotamento e, naturalmente, a quelle che sono le caratteristiche morfologiche dell'albero biliare opacizzato. A tal fine, ricordiamo come ai fini tecnici sia necessario eseguire anzitutto una radiografia diretta dell'addome da praticare in piedi per evidenziare l'eventuale presenza di aria nelle vie biliari. Successivamente va praticato un digerente per os, ponendo il paziente in posizione prona o supina in decubito semi-laterale al fine di favorire il reflusso del mezzo di contrasto nelle vie biliari. Quindi si pone nuovamente il paziente in piedi e, in questa posizione, mediante radioscopio e l'esecuzione di nuova radiografia, si calcolano i tempi di svuotamento. La presenza di reflussi è molto frequente, particolarmente nella coledocoduodenostomia, ma, per i motivi precedentemente addotti, non riteniamo che possa rappresentare un indice di cattiva funzionalità dell'anastomosi. La valutazione di questa, e cioè della sua efficacia a detendere la via biliare, è rappresentata, invece, dal tempo di svuotamento, che è a nostro parere l'elemento di maggior importanza. Dal punto di vista morfologico, si può avere un coledoco notevolmente dilatato, in conseguenza di quelle che erano le alterazioni anatomiche precedenti all'intervento, ma, quando a questo quadro corrisponde uno svuotamento rapido e l'iniezione delle vie biliari intraepatiche non dimostra una dilatazione di esse, dobbiamo ritenere che l'anastomosi sia ben funzionante ed in grado, pertanto, di risolvere l'ipertensione biliare. Nei casi in cui, invece, vi è un ritardo di svuotamento con dilatazione di tutto l'albero biliare dobbiamo ritenere che l'anastomosi non sia ben funzionante. Tuttavia anche in questi casi, ad un quadro radiologico non completamente soddisfacente, può corrispondere un quadro clinico funzionale discreto quando manchi una sintomatologia dolorosa di una certa entità, ma, soprattutto, non vi siano segni di infezione delle vie biliari o di ittero da stasi. Naturalmente, infine, sono espressione di un cattivo risultato in senso assoluto tutti quei casi in cui si repertano alterazioni anatomiche che vanno dalla stenosi alla calcolosi recidiva. Ad esemplificazione di quanto detto, riportiamo alcuni quadri radiologici di pazienti da noi controllati.

Le figure 1 e 2 mostrano le radiografie di controllo di una paziente operata di coledocoduodenostomia in cui è presente reflusso che si svuota rapidamente. Le vie biliari intraepatiche non appaiono dilatate, la paziente non accusa alcun disturbo. Possiamo pertanto parlare di risultato ottimo.

Le figure 3 e 4 si riferiscono al controllo radiografico di una operata di papillostomia transduodenale: esiste un sottile reflusso che si scarica immediatamente, non vi è iniezione delle vie biliari intraepatiche, la paziente non accusa alcun disturbo. Anche in questo caso possiamo parlare di ottimo risultato funzionale.

Le figure 5 e 6 mostrano i radiogrammi appartenenti ad una paziente operata di papillostomia, in cui le vie biliari appaiono iniettate di aria, esiste un reflusso filiforme, che si scarica rapidamente. La paziente tuttavia accusa modesti disturbi digestivi. Abbiamo classificato pertanto questo risultato come buono.

Le figure 7 e 8 si riferiscono al controllo radiografico di una paziente operata di papillostomia. Si ha reflusso in tutto l'albero biliare che non appare dilatato, lo svuotamento dei collettori maggiori è rapido ma con persistenza di una fine verniciatura dei rami intraepatici minori; dal punto di vista clinico esistono modesti disturbi digestivi. Anche in questo caso abbiamo classificato il risultato funzionale come buono.

La figura 9 si riferisce al controllo radiografico di una paziente operata di coledocoduodenostomia: esiste reflusso nel coledoco, con appena un accenno al riempimento dei rami principali intraepatici, che si svuota in tempi normali. Per la presenza di modesti disturbi digestivi, anche questo caso è da annoverare tra i risultati buoni.

Le figure 10 e 11 mostrano i radiogrammi appartenenti ad una paziente operata di coledocoduodenostomia. Esiste una notevole dilatazione del coledoco e degli epatici, mentre i successivi rami di divisione biliare intraepatica non appaiono dilatati. Lo svuotamento è ritardato. In base alla nostra classificazione, non esistendo alterazioni anatomiche, questo quadro potrebbe essere classificato da un punto di vista radiologico come un risultato funzionale discreto, ma, per la presenza di episodi febbrili a tipo biliosettico, dobbiamo considerare questo risultato come funzionalmente cattivo.

Attraverso l'esame dei dati clinici di laboratorio e radiologici considerati per ogni caso dei pazienti controllati, abbiamo suddiviso gli stessi secondo le classi dei risultati configurati nello schema. Abbiamo raccolto statisticamente questi casi nella tavola 13 che esprime pertanto quantitativamente i risultati funzionali a distanza delle coledocoduodenostomie per calcolosi biliare, divise in forme primarie e in forme post-



Fig. 1 - Radiografia di controllo dopo coledocoduodenostomia: presenza di reflusso nella via biliare.



Fig. 2 - Radiografia di controllo dopo coledocoduodenostomia: rapido svuotamento del reflusso. (Stesso caso).



Fig. 3 - Radiografia di controllo dopo papillostomia transduodenale: reflusso di lieve entità nel mezzo di contrasto.



Fig. 4 - Radiografia di controllo dopo papillostomia transduodenale: rapido e completo svuotamento del reflusso. (Stesso caso).



Fig. 5 - Radiografia di controllo dopo papillostomia: iniezione di aria nella via biliare.



Fig. 6 - Radiografia di controllo dopo papillostomia: reflusso filiforme del mezzo di contrasto. (Stesso caso).



Fig. 7 - Radiografia di controllo dopo papillostomia: reflusso del mezzo di contrasto in tutto l'albero biliare che non appare dilatato.



Fig. 8 - Radiografia di controllo dopo papillostomia: rapido svuotamento dei collettori maggiori, ma con persistenza di una fine verniciatura nei rami intraepatici minori di destra. (Stesso caso).



Fig. 9 Radiografia di controllo dopo coledocoduodenostomia: reflusso nel coledoco con accenno a riempimento dei rami principali di divisione intraepatica.



Fig. 10 - Radiografia di controllo dopo coledocoduodenostomia: reflusso nella via biliare con notevole dilatazione del coledoco e degli epatici.



Fig. 11 - Radiografia di controllo dopo coledocoduodenostomia: persistenza dell'iniezione della via biliare che testimonia il ritardo dello svuotamento. (Stesso caso).

colecistectomia, e delle papillostomie. Per quanto riguarda le coledocoduodenostomie, la percentuale di risultati ottimi è del 52,4%. Dobbiamo notare come il numero dei controlli degli operati per forme postoperatorie sia estremamente esiguo (3 casi) e in quest'ambito abbiamo un ottimo risultato, un risultato buono ed uno cattivo. Abbiamo riportato anche questi casi nella tavola statistica, ma per il loro numero ridotto non li possiamo ritenere statisticamente significativi. Molto più impor-

Tav. 13 — CONTROLLATI A DISTANZA SECONDO I RISULTATI FUNZIONALI  
(Dati riassuntivi)

INTERVENTI	CONTROLLATI A DISTANZA	RISULTATI FUNZIONALI							
		Ottimi		Buoni		Discreti		Cattivi	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Coledocoduodenostomia:</b>									
— per forme primarie . . . . .	81	43	53,1	15	18,5	15	18,5	8	9,9
— per forme postoperatorie . . .	3	1	33,3	1	33,3	—	—	1	33,3
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>84</b>	<b>44</b>	<b>52,4</b>	<b>16</b>	<b>19,4</b>	<b>15</b>	<b>17,9</b>	<b>9</b>	<b>10,7</b>
<b>Papillostomia:</b>									
— per forme primarie . . . . .	57	36	63,2	8	14,0	11	19,3	2	3,5
— per forme postoperatorie . . .	9	4	44,5	2	22,2	1	11,1	2	22,2
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>66</b>	<b>40</b>	<b>60,6</b>	<b>10</b>	<b>15,1</b>	<b>12</b>	<b>18,2</b>	<b>4</b>	<b>6,1</b>

tanza ha invece la valutazione dei risultati per calcolosi primaria che è ottima nel 53,1% dei casi, buona e discreta nel 18,5% e cattiva nel 9,9% dei casi controllati. Lo stesso discorso vale per le papillostomie in cui i casi di controlli per forme postoperatorie sono 9, con risultati ottimi in 4, buoni in 2, uno discreto e 2 cattivi. Per le forme primarie le papillostomie hanno dato risultati ottimi nel 63,2% dei casi, buoni nel 14,0%, 19,3% discreti e 3,5% cattivi.

L'esame comparativo dei due interventi per forme di calcolosi primaria dà una prevalenza di risultati soddisfacenti negli operati di papillostomia. Tale dato viene confermato dai risultati totali, comprendenti entrambe le indicazioni. Vi sono infatti risultati ottimi nel 52,4% delle coledocoduodenostomie e nel 60,6% delle papillostomie, buoni nel 19,0% e rispettivamente nel 15,1%, discreti nel 18% circa di entrambi gli interventi, cattivi nel 10,7% degli operati di coledocoduodenostomia e nel 6,1% di quelli di papillostomia.



Se consideriamo poi nel loro complesso sia i risultati ottimi che quelli buoni, tenendo presente come la differenza di valutazione tra questi 2 gruppi di risultati è legata, come abbiamo detto più volte, alla presenza di una insufficienza epatica che non si può assolutamente ritenere dipendente da un qualche difetto funzionale dell'anastomosi, i risultati nettamente positivi sono del 71,4% per le coledocoduodenostomie e del 75,7% per le papillostomie.

#### CONCLUSIONI

Dall'analisi dei risultati che abbiamo esposto ci sembra di poter affermare che il bilancio della nostra indagine sia largamente positivo per entrambi gli interventi. Infatti anche i risultati classificati come discreti, pur rappresentando un esito mediocre rispetto alle finalità dell'intervento, debbono essere considerati soddisfacenti, in quanto si tratta di pazienti praticamente guariti dalla malattia per cui erano giunti al tavolo operatorio ed in cui i disturbi accusati sono controllabili con un'adeguata terapia medica. Ne consegue, in definitiva, che i risultati insoddisfacenti sono rappresentati dal 10% circa nelle coledocoduodenostomie e dal 6% circa nelle papillostomie.

La valutazione comparativa tra i 2 interventi dimostra una prevalenza di risultati soddisfacenti per la papillostomia, tuttavia va sottolineato come questa differenza sia di modesta entità. Il giudizio maggiormente positivo per l'intervento di papillostomia va daltronde temperato dal fatto che spesso, come abbiamo già detto parlando delle indicazioni, la coledocoduodenostomia è stata considerata da noi come un intervento da praticare nei casi più gravi e quindi più difficilmente suscettibili di recupero funzionale. Bisogna sottolineare come l'alta percentuale di risultati soddisfacenti nella coledocoduodenostomia confermi l'indirizzo di tecnica operatoria da noi seguito di praticare anastomosi molto ampie. Infatti il controllo funzionale a distanza dimostra come in tal modo si risolva quasi sempre l'ipertensione biliare e come la conseguente facilità del deflusso renda estremamente rare le infezioni ascendenti.

Vogliamo, infine, ricordare come recentemente, in casi in cui l'indicazione di base per una coledocoduodenostomia si accompagnava a condizioni anatomo-funzionali del coledoco terminale tali da far temere il persistere o l'instaurarsi di uno stato di malattia in tale sede, siamo ricorsi all'associazione della coledocoduodenostomia sopraduodenale con la papillostomia transduodenale. L'associazione dei due interventi, che presenta ovviamente un'indicazione limitata, ci ha dato fino ad oggi peraltro ottimi risultati immediati.

## RIASSUNTO

Gli Autori esaminano sinteticamente nella prima parte della relazione i problemi di patologia, clinica e diagnostica della calcolosi delle vie biliari. Affrontano il problema del suo trattamento chirurgico, motivando la loro preferenza per le tecniche di drenaggio biliare interno rappresentate dalla coledocoduodenostomia sopraduodenale e dalla papillostomia transduodenale, di cui precisano le indicazioni dopo una breve nota di tecnica.

Nella seconda parte gli Autori esaminano da un punto di vista clinico-statistico la casistica generale rappresentata da 82 papillostomie e 105 coledocoduodenostomie, praticate nel quinquennio 1961-66. Dopo aver considerato la mortalità postoperatoria e la divisione dei pazienti per sesso ed età, essi analizzano i dati preoperatori rappresentati dai sintomi e da alcuni esami di laboratorio di routine dei pazienti suddivisi in affetti da calcolosi primitiva delle vie biliari e da calcolosi secondaria o postoperatoria e secondo l'intervento eseguito.

Nell'analisi dei controlli a distanza i pazienti vengono esaminati statisticamente su base clinica e di laboratorio, inoltre vengono presentati alcuni quadri radiologici dimostrativi di diversi esiti funzionali. In base a tali elementi i risultati clinico-funzionali a distanza vengono classificati secondo le categorie di « ottimo », « buono », « discreto » e « cattivo ». Il raffronto statistico tra gli esiti dei due interventi dimostra un modico scarto percentuale (4%) di risultati soddisfacenti a favore delle papillostomie.

## RESUME

Dans la première partie, les Auteurs examinent les problèmes de pathologie, clinique et diagnostic de la calculeuse des voies biliaires.

Ils étudient le problème du traitement chirurgical en donnant les raisons de leur préférence pour les techniques de drainage biliaire intérieur, dont il précisent les indications après quelques observations techniques.

Dans la deuxième partie, les Auteurs examinent d'un point de vue clinique-statistique la casuistique générale, qui comprend 82 papillestomies et 105 cholédoquododénostomies effectuées pendant la période 1961-66. Après avoir considéré la mortalité post-opératoire et la répartition des patients par sexe et âge, ils analysent les données pré-opératoires, c'est-à-dire les symptômes et quelques examens de laboratoire de routine des patients, répartis suivant l'intervention effectuée et entre atteints de calculeuse primitive des voies biliaires et de calculeuse secondaire ou post-opératoire.

Dans l'analyse des contrôles à distance, les patients sont examinés statistiquement sur une base clinique et de laboratoire et on énonce également des cadres radiologiques démonstratifs de résultats fonctionnels divers.

Sur la base des dits éléments les résultats cliniques-fonctionnels à distance sont répartis suivant les catégories: « excellent », « bon », « assez bon », « mauvais ». La comparaison statistique entre les résultats des deux interventions indique une petite différence pour cent (4%) de résultats satisfaisants en faveur des papillostomies.

## SUMMARY

The Authors, in the first part of the report, examine synthetically the problems of pathology, clinic and diagnostics of the calculosis of bilious tracts. They study the problem of the surgical treatment of calculosis, giving the reasons for their preference for the techniques of internal bilious draining, of which they specify the indications after some short technical notes.

In the second part, the Authors take into examination — from a clinic-statistical view point — the general casuistry represented by 82 papillostomies and 105 choledochoduodenostomies, carried out in the period 1961 to 1966. After having considered the post-operative mortality and the subdivision of patients by sex and age, the Writers analyse the pre-operative data consisting in the symptoms and some routine laboratory controls of patients, subdivided into affected by

primitive calculus of bilious tracts and by secondary or post-operative calculus, according to the surgical operation performed.

In the distance-controls analysis the patients are examined statistically on a clinical and laboratory basis; besides, some radiological material is presented, showing the various functional results. On the basis of these elements the distance clinic-functional results are classified — according to some categories — as « optimum », « good », « fairly good », « bad ». The statistical comparison between the results of the two surgical operations shows a small percentage deviation (4%) of satisfactory results as regards the papillostomies.

#### BIBLIOGRAFIA

- ALBOT G. e DELAVIERRE P.: *La cholostase mineure au cours de la lithiase biliaire*. Acta Hepat. Gastroent. De l'Hôt de Dieu, Masson Ed., pag. 67, Paris 1959.
- ALBOT G. e POILLEUX F.: *Lithiase du cholédoque. Lesion paralithiasiques du foie, du pancreas, et de la voie biliaire principale*. Masson Ed., I Vol., pag. 224.
- ARIANOFF A. e FIERENS: *Anastomoses biliodigestives et sphinctérotomies*. Le Scalpel, 13, 30, 1960.
- ARIANOFF A.A.: *Indications et résultats de la sphinctérotomie*. T. Gastro-ent., 8, 413, 1965.
- ARULLANI C.: *Considerazioni sulle litiasi del coledoco*. Rass. It. Gastroent., 6, 159, 1960.
- BARNER H.B.: *Cholechooduodenostomy with reference to secondary cholangitis. 15 year review of 24 cases*. Ann. Surg., 163, 74, 1966.
- BATTEZZATI M., MATTIOLI F., MARSILI E., MOSETTI P. e BERRETTI C.: *La tecnica degli interventi chirurgici sulla papilla e sullo sfintere di Oddi*. Arch. Atti LXIX Congr. Soc. It. Chir., Vol. I, parte I, 9, 1967.
- BELLONI C.: *La C.D. nella cura della calcolosi del coledoco*. Fegato, 7, 404, 1961.
- BELLUCCI M.: *La colangiografia intraoperatoria*. EMES., Roma, 1958.
- BENGOLEA A. e NEGRI A.: *La maladie du cholédoque terminal*. Rev. Chir., 66, 65, 1947.
- BENGOLEA A. e NEGRI A.: *Les dyskinesies biliaires et plus particulièrement du sphyncter d'Oddi*. Congr. Franc. Chir., Paris 1950.
- BENGOLEA A. e SUAREZ: Cit. Quénu.
- BIOCCA P.: *La papillostomia quale drenaggio permanente delle vie biliari*. Policlinico (Chir.), 2, 106, 1952.
- CARBONI R.: *Rilievi clinico-statistici sulla calcolosi anitterica del coledoco*. Progr. Med., 17, 472, 1961.
- CAROLI J.: *Traité des maladies du foie, des voies biliaires et du pancreas*. Ed. Flammarion, Paris, 1951.
- CASTIGLIONI G., PIZZECCO E. e PETRONIO R.: *Transkutane intrahepatische Cholangiographie bei Gallenstannung*. Zentralbl. F. Chir., 85, 2425, 1960.
- CATTEL R. e BRAASCH J.: *An evaluation of the long T-tube*. Ann. Surg., 154, 252, 1961.
- COHN E. e FREIMAN H.: *The diagnosis of common duct stones by intravenous cholangiography compared with common duct exploration*. Am. J. Gastroent., 35, 513, 1961.
- DAVIS D.: *Operative cholangiography by utilizing the cystic duct*. SGO, 112, 378, 1961.
- DETRE PH.: *Le traitement chirurgical de la lithiase biliaire*. J. Chir., 82, 361, 1961.
- DOGLIOTTI A. M. e FOGLIATTI E.: *La chirurgia delle vie biliari*. Ed. Minerva Medica, Torino, 1958.
- DOMINICI G.: *Le malattie del fegato e delle vie biliari*. Ed. Vallardi., Milano, 1960.
- ERMINI M., SPERANZA V. e CARBONI M.: *La calcolosi del coledoco. Revisione clinico-statistica*. La Chirurgia generale, XI, 7, 794, 1962.
- ERMINI M. e SPERANZA V.: *La papillostomia nella litiasi biliare*. La Chirurgia gen., XII, 4, 347, 1963.
- ESPOSITO G., MATHIS R. e SOUPAULT R.: *La radiomanométrie biliaire*. Cardarelli, 2, 23, 1960.
- FRANK H. e HOFMANN R.: *Unsere Erfahrungen mit der Cholechooduodenostomie*. Chir., 32, 227, 1961.
- FRITSCH A.: *Cholangiometrische untersuchungen über die Wirkung der transduodenalen Papillotomie auf den Papillendurchfluss*. Langenbeks Arch. Klin. Chir., 310, 73, 1965.
- FRITSCH A.: *Die Wirkung der Durchschneidung des Sphinkter Oddi auf den Gallenfluss und die Papillenfunktion*. Klin. Med., 21, 46, 1966.

- GALLART-ESQUERDO A.: *Indications chirurgicales en pathologie biliaire*. Rev. Int. Epat., 10, 639, 1960.
- GARDNER R., JEW J. e GOLDMAN L.: *Operative cholangiography*. Am. J. Surg. 102, 19, 1961.
- GLENN F.: *Surgical treatment of biliary tract disease*. New York State J., 62, 203, 1962.
- GOINARD P. e PELISSIER G.: *Total sphincteroplasty without drainage of the common bile duct in the treatment of biliary tract disease*. SGO, 111, 339, 1960.
- HAFNER H.: *Untersuchungen nach Choledochoduodenostomie*. Helvetica Chir. Acta, 26, 334, 1959.
- HENRY E., SARLES H. e MONTIES P.: *Suites éloignées des interventions pour lithiase de la voie biliaire principale, résultats comparés de 251 cas*. Mem. Accad. Chir., 87, 562, 1961.
- HEPP J. e VAYRE P.: *La colangiographie transhépatique*. Rev. Int. Hépat., 9, 633, 1959.
- HESS W.: *Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas*. Georg Thieme. Stuttgart, 1961.
- INFRANZI A., ESPOSITO G. e DI GAETA S.: *Semeiotica strumentale delle vie biliari*. Ed. Minerva Med., Torino, 1959.
- KAPANDIJ M.: *Technique de la ponction transpariété-hépatique et radiomanométrie trans-hépatovésiculaire pré-opératoire*. Rev. Chir., 69, 230, 1954.
- KOURIAS B., PAPACHARALAMPOUS N. e LIAPIS B.: *Sphinctérotomie d'Oddi d'indication restreinte*. Lyon Chir., 57, 641, 1961.
- LEGER L. e DETRIE PH.: *La radiomanométrie biliaire électronique préopératoire*. Presse Med., 69, 275, 1961.
- LICHTMAN S.: *Le malattie del fegato e delle vie biliari*. Ed. Universo, 1959.
- LORENZINI L. e CAMPODONICO A.: *Considerazioni su 295 casi di litiasi coledocica operati*. Arch. Ital. Chir., 91, 105, 1965.
- LUCARELLI G.: *Valutazione critica dei metodi chirurgici usati nella terapia delle calcolosi del coledoco*. Osp. d'It. Chir., 5, 331, 1961.
- MALLET GUY P.: *L'exploration radiographique et manométrique des voies biliaires au cours de l'intervention*. Lyon Med., 35, 149, 1944.
- MALLET GUY P.: *Sur la place des opérations directes sur la papille dans la chirurgie de la lithiase colédocienne*. Mem. Accad. Chir., 85, 251, 1959.
- MALLET GUY P.: *Le traitement de la lithiase biliaire vu par un chirurgien*. J. Med. Lyon, 41, 972, 1960.
- MANCUSO M., NAPOLITANO A. e DEL GRANDE G.: *La chirurgia di derivazione biliare digestiva*. Ann. It. Chir., 34, 433, 1957.
- MANCUSO M., NATALINI E. e PICCHIOTTI R.: *Importanza della colangiografia intraoperatoria nella diagnosi della calcolosi anitterica del coledoco*. Il Progresso Medico, 18, 306, 1962.
- MASSIMO C. e MODIANO C.: *Colangiografia percutanea transepatica: considerazioni su alcuni casi forniti di controllo chirurgico*. Osp. d'It. Chir., 3, 737, 1960.
- MEIER A., SCHWEINGRUBERG B. e MEINARDUS K.: *Indikation und Resultate der Choledochoduodenostomie*. Helvetica Chir. Acta, 26, 516, 1959.
- MIRIZZI P.: *Acquisitions récentes de la Chirurgie et pathologie de la voie biliaire principale*. Giornate Medico Latine, Paris, 1960.
- MONTIES J.: *La place de la sphinctérotomie oddienne dans la chirurgie des affections lithiasiques de la voie biliaire principale*. Thèse de Marseille, 1960.
- MOUCHET A., MARQUAND J., GUIVARC H.M. e LENRIOT J.: *La sphinctérotomie d'indication biliaire. Etude d'une série de 180 cas. Indications et résultats*. Mem. Acad. Chir., 91, 987, 1965.
- NEGRI A. e TOMAI F.: *La papillostomia transduodenale nelle lesioni litiasiche e paralitiasiche della via biliare principale*. Ann. It. Chir., 38, 615, 1961.
- NEIDHARDT M.: *Zur Frage der Cholangitis nach Choledochoduodenostomie*. Zentralblatt F. Chir., 35, 1776, 1960.
- OCCHIPINTI S., ASCHIERI F. e JAPICHINO G.: *Coledocotomia per calcolosi e drenaggio biliare*. Min. Chir., 14, 751, 1959.
- OLIVIER C.: *Chirurgie des voies biliaires extra et intrahépatiques*. Masson et Cie ed., Paris, 1961.
- OSIELLADORE G.: *Anastomosi biliodigestive*. XII Congr. Int. Coll. Surg., Roma, 1960.
- PACE W.: *Choledocolithiasis and common bile duct obstruction*. Amer. J. Surg., 102, 475, 1961.
- PALIAGA A. e BELLONI C.: *Alcune considerazioni clinico-prognostiche sulle anastomosi biliodigestive*. Soc. It. Chir., Vol. II, 1960.

- PIZZETTI F.: *Aspetti anatomofunzionali dei quadri radiologici delle vie biliari dopo interventi di coledocoduodenostomia*. *Gaz. Int. Med. Chir.*, 4, 2, 1961.
- POILLEUX F. e KAPANDIJ A.: *Les icteres postoperatoires précoces*. Ed. Expansion Scientifique Fra. Paris, 1961.
- PRÖSCHER H., REICHEL W. e NAGEL H.: *Spätergebnisse der Choledochoduodenostomien*. *Zentralblatt. f. Chir.*, 35, 1767, 1960.
- QUÉNU e Coll.: *Traité de technique chirurgicale*. Ed. Masson, Vol. VII, Paris 1959
- RICCERI R., NATALINI E. e DI PAOLA M.: *La radiomanometria intraoperatoria nella definizione della malattia litiasica del coledoco e nella precisazione delle alterazioni discinetiche biliari postinfiammatorie*. *Il Fegato*, 6, 455, 1960.
- RIZZI G.: *Considerazioni sulle indicazioni della coledocoduodenostomia*. *Gazz. Int. med. Chir.*, 65, 1356, 1960.
- ROYER M.: *La cholangiographie laparoscopique*. *Gastroent.*, 83, 110, 1955.
- ROUX M., DEBRAY CH., LE CANUET R. e LAUMONIER R.: *Pathologie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques*. Ed. Masson, Paris, 1961.
- SALZMAN E., SPURCK R. e WATKINS D.: *X-Ray diagnosis of bile duct calculi*. *Gastroent.*, 3, 586, 1959.
- SARACCA L. e ERMINI M.: *Radiomanometria televisiva e colangiografia nella diagnostica intraoperatoria delle vie biliari*. *La Chir. Gen.*, XII, 6, 1, 1963.
- SCIACCA F., BENEDETTI VALENTINI S., BANDINI A. e BRESSAN G.: *Le anastomosi bilio-digestive su indicazione radiomanometrica*. *Il Fegato*, 3, 4, 1957.
- SENEQUE J., ROUX M. e LE CANUET R.: *Radiographie et manométrie preopératoire*. *Lille Chir.*, 4, 49, 1949.
- SHINGLETON W. e PEETE W.: *The post-cholecystectomy syndrome*. *Am. Surg.* 1, 29, 1962.
- SOUPAULT R. e Coll.: *Les anastomoses bilio-digestives et pancréato-digestives*. Ed. Masson, Paris, 1961.
- SOUPAULT R. e SULTAN R.: *Complexité de la lithiase hépato-choledocienne et de son traitement. Indications de la voie combinée*. *Ann. Chir.*, 13, 1049, 1959.
- STEFANINI P.: *Il valore della colangiografia intraoperatoria nella terapia della litiasi biliare*. *Relaz. I Symp. Int. Epat. Chianciano*, 1958.
- STEFANINI P.: *Sul trattamento della calcolosi del coledoco*. *La Chirurgia Gen.* IV, 591, 1955.
- STEFANINI P. e ERMINI M.: *La patologia del coledoco terminale*. *Minerva Med.*, 1963.
- STEFANINI P. e ERMINI M.: *Chirurgia della litiasi della via biliare principale*. *Chir. Gastroent.*, 1, 115, 1967.
- STEFANINI P., SCIACCA F., ERMINI M. e BRESSAN G.C.: *La papillotomia: indicazioni e risultati*. *Arch. Atti, LXIX Congr., Soc. It. Chir.*, Vol. I, parte I, 75, 1967.
- TAUBERT E.: *Die transduodenale Papillotomie*. *Chir.*, 90, 1697, 1965.
- THEUNISSEN K., KERREMANS R. e BECKERS J.: *Indications and results of choledochoduodenostomy*. *T. Gastroent.*, 8, 425, 1965.
- VACHON A.: *Le retentissement pancréatique des calculs du bas choledoque*. *Acta Hépat. Gastroent. de Dieu.*, Masson Ed., Paris, 1959.
- VALDONI P.: *Sulla coledocoduodenostomia sopraduodenale isoperistaltica*. *Policlinico (Chir.)*, 39, 507, 1932.
- VALDONI P.: *Indicazioni e tecnica della coledocoduodenostomia sopraduodenale isoperistaltica*. *Arch. Atti Soc. It. Chir.*, 40, 375, 1933.
- VALDONI P.: *La coledocoduodenostomia nella cura della calcolosi del coledoco*. *Medicina e Biologia*, 4, 289, 1943.
- VALDONI P.: *La coledocoduodenostomia nella cura della calcolosi del coledoco*. *Ann. It. Chir.*, 25, 259, 1948.
- VALDONI P.: *Drenaggio biliare interno*. *Min. Chir.*, 9, 533, 1954.
- VALDONI P., FEGIZ G., LEGGERI A. e DI PAOLA M.: *Varietà e risultati del drenaggio chirurgico nelle ostruzioni delle vie biliari*. *Atti del 3° Symposium Int. di Epatologia, Chianciano Terme*, 1962.

## I N T E R V E N T I

(In ordine cronologico)

Prof. ALFREDO BOSELLI

Vorrei dire alcune parole sulla bella relazione del prof. Sposito per portare un contributo di consensi e per esporre anche qualche opinione discordante.

In linea di massima considero molto giuste le osservazioni del prof. Sposito sulla cirrosi post-epatitica, che potremmo meglio inquadrare forse nell'atrofia epatica sub-acuta se per convenzione potessimo riferirci alla cirrosi come ad una atrofia epatica cronica. Quindi una forma ben distinta, di grande gravità, che può avere una prognosi severa, ma non sempre, perché può evolvere anche favorevolmente, come è stato ben sottolineato dal prof. Sposito. In definitiva si tratta della cirrosi post-necrotica o cirrosi di Marchand, a « grossi nodi », il « fegato a patate » di Kalk.

Molto bene secondo me ha fatto il prof. Sposito a parlare della cirrosi biliare e sono d'accordo che spesso clinicamente non si differenzia dalle altre forme di cirrosi. Non bisogna però confondere l'eziologia della forma secondaria con quella della forma primaria. Sono i casi di cirrosi biliare secondaria quelli che, nonostante le difficoltà diagnostiche, grazie al medico che ha capito bene la eziologia ostruttiva, guariscono chirurgicamente, perché viene eliminata la noxa. Purtroppo però sono tanti i casi di cirrosi biliare secondaria curati con gli epatoprotettori, che hanno un esito infausto perché non vengono identificati come tali e non sono mandati dal chirurgo che li può salvare.

Per quanto riguarda la cirrosi nutrizionale, devo dire al prof. Sposito che io ne ho viste diverse. Non è infrequente il caso di etilisti i quali, oltre alla noxa etilica, hanno anche una concomitante gastrite ed una enterocolite, forse determinate o favorite dall'alcool stesso, che alterano i processi della nutrizione in quanto alterano i processi della digestione e dell'assorbimento. Intervengono così dei complessi disturbi nutrizionali da mancato assorbimento delle proteine, dell'acido folico, ecc., riparabili con l'astensione dall'alcool, la cura della gastroenterite, la somministrazione di acido folico e vitamina B<sub>12</sub>.

Un capitolo interessante della relazione Sposito riguarda le complicanze itteriche di tipo ostruttivo della cirrosi, sulle quali vorrei dire alcune parole. Possono esistere delle difficoltà diagnostiche tra cirrosi biliare primaria e cirrosi volgare di Morgagni-Laënnec, che ad un certo momento può presentare le tipiche caratteristiche di una componente colostatica. Richiamandomi a Kalk, posso assumere la tesi dell'epatosi colostatica per cui, quando una noxa adeguata colpisce la cellula epatica, questa viene interessata particolarmente nella sua membrana e, poiché i canalicoli biliari intraepatici non possiedono parete propria ma sono spazi virtuali delimitati dalle membrane degli epatociti (polo biliare), la lesione dà luogo alla colostasi intraepatica.

Per quanto riguarda la terapia, il prof. Sposito dice molto giustamente che, se i cirrotici sono curati in fase di compenso, si ottengono risultati brillanti, addirittura un quinquennio o più di sopravvivenza. Io direi di più: prima della cirrosi compensata esiste l'epatite cronica e prima ancora l'epatosi. Cominciamo a curare allora gli stadi precoci di epatopatia, e dico questo perché credo al trattamento preventivo della cirrosi compensata affinché non diventi scompensata, alla cura dell'epatite cronica perché non diventi cirrosi, alla cura dell'epatosi perché non diventi epatite cronica.

Prof. PAOLO E. LUCHELLI

Desidero ringraziare il prof. Mattioli per la sua relazione così ricca di dati e di analisi che ha permesso, dopo varie relazioni interessanti dal punto di vista della statistica descrittiva, di ascoltarne una incentrata sulla statistica applicata a dati sperimentali.

Vorrei chiedere al prof. Mattioli quali sono i motivi che l'hanno indotto a trasformare i dati quantitativi di cui disponeva in dati di frequenza, con una conseguente perdita di informazione.



## Prof. ODOARDO VISIOLI

Vorrei anzitutto chiedere al prof. Sposito se tra i fattori eziopatogenetici da lui considerati vi è anche la gastrosesezione. Ci stiamo infatti abituando all'idea che si possa parlare di un etilismo che vorrei definire relativo dei gastroseseccati; in proposito non ho dati esatti di carattere statistico, ma ho l'impressione che il numero di gastroseseccati vada aumentando fra i cirrotici, specie fra quelli di giovane età.

Per quanto riguarda la sopravvivenza, non posso che confermare quello che ha detto il prof. Sposito, cioè che non è influenzata in maniera notevole dalla terapia. Anticipando quanto esporrò dettagliatamente nella mia comunicazione, posso dire che nella nostra Clinica abbiamo raccolto i dati relativi a due gruppi di cirrotici, l'uno ricoverato in epoca recente, cioè dal 1958 al 1963, l'altro in epoca più antica, e abbiamo notato che le due casistiche coincidono in modo perfetto per quanto concerne la sopravvivenza.

## Prof. STEFANO SOMOGYI

Molto brevemente vorrei fare alcune osservazioni di natura spiccatamente statistica riguardanti le relazioni presentate nel corso della giornata.

Il prof. Lucchelli poco fa ha dichiarato di essere d'accordo su quanto ha affermato il prof. Mattioli, che cioè, non esistendo ancora un modello preordinato per le indagini di carattere statistico, è stato costretto ad operare con assoluta libertà con tutti i conseguenti inconvenienti. Mi ha stupito tale affermazione, perché ci sono un'infinità di schemi stocastici, probabilistici, che ormai sono applicati così diffusamente che è facilissimo scegliere il più adatto ai propri scopi. Inoltre non riesco a comprendere i motivi dell'avversione del prof. Mattioli allo studio delle correlazioni (a cui Egli si riferisce anzitutto come se l'unico ad introdurle sia stato il Fisher e non invece, come è risaputo, il Bravet con i suoi studi sulla meccanica celeste), di cui ha parlato come se servissero solo a stabilire se due fenomeni abbiano un andamento tale che ad una modificazione dell'uno corrisponde una modificazione dell'altro e non invece a dimostrare una sicura interdipendenza tra essi. Ne consegue, dice il prof. Mattioli, che può accadere che un'interdipendenza matematicamente ineccepibile si dimostri ragionevolmente inaccettabile. A questo proposito devo fare osservare che in realtà lo statistico passa allo studio della correlazione dopo aver constatato che tra i fenomeni considerati esiste un nesso logico, perché sarebbe perfettamente inutile indagare sulle possibili correlazioni fra fenomeni che non possono essere in relazione tra loro.

Avrei ancora qualche osservazione da fare. La casistica si riferisce ad un gruppo di 93 individui di ambo i sessi e di età variabile dai 25 ai 79 anni. Mi sembra importante distinguere questi 93 casi secondo il sesso, dato che, come è stato constatato, tutte le malattie epatobiliari hanno caratteristiche nettamente distinte nei due sessi. Sarebbe inoltre importante suddividere il contingente anche secondo classi di età, perché ci sono alcune malattie epatiche che solo raramente si riscontrano nella popolazione più giovane, mentre sono assai diffuse tra le persone anziane.

C'è inoltre una questione di carattere generale: trattasi di una indagine fatta con molto impegno, ma il numero dei casi considerato è talmente ristretto che dubito che la scarsa numerosità non ne infirmo le conclusioni. A questo proposito penso che sarebbe veramente utile che almeno per alcune indagini si stabilisse una collaborazione più ampia tra medici e centri diagnostici in modo che si possa raccogliere una maggiore messe di dati per una elaborazione statistica più solida.

Per quanto riguarda la relazione del prof. Sposito, siamo in una situazione differente: la parte statistica è scarsa, praticamente ridotta a delle percentuali, tuttavia è di grande importanza perché si riferisce ad aspetti assai significativi della cirrosi epatica. Vorrei però richiamare l'attenzione del prof. Sposito sul fatto che, essendo egli sicuramente in possesso di una documentazione molto più ampia in cui certamente avrà considerato ogni aspetto del malato nel decorso della malattia, senza escludere la terapia, sarebbe di grande utilità se si procedesse ad altre elaborazioni, perché così si potrebbe ottenere una delle documentazioni più interessanti dal punto di vista statistico-sanitario.

Mi ha fatto molto piacere sentire il prof. Sposito richiamarci alla necessità di una *pianificazione* per alcune ricerche particolari. Saluto con entusiasmo tale proposta e vorrei anzi proporre una pianificazione di tutte le ricerche relative alle malattie epatobiliari.

Arrivo ora alla relazione del prof. Iadevaia, la più interessante per la massa di popolazione considerata, riguardante la *statistica militare*. A parte la soddisfazione di trovarsi di fronte ad una esposizione dal punto di vista statistico soddisfacente, l'interesse concerne la caratteristica particolare del gruppo di individui scelto: da un lato militari di leva, che nella massima parte dei casi sono elementi giovani, dall'altro militari in servizio permanente effettivo che hanno caratteristiche particolari. Nello studio vi è inoltre un tentativo di stabilire una comparazione con altri tipi di popolazione, per esempio la popolazione generale.

Ebbene, penso che si dovrebbe seguire proprio questa strada, quella che normalmente si percorre nelle ricerche mediche, per esempio di laboratorio, cioè confrontare la popolazione osservata per cui si conosce il fenomeno, con una analoga di controllo. Si dovrebbe confrontare la frequenza delle malattie epatiche tra i militari di leva con contingenti di coetanei senza obblighi militari, tra i quali vi sono molti individui che sono eliminati dal servizio militare anche per ragioni indipendenti dal loro stato di salute.

Per il confronto tra militari e non militari vi è da porsi il quesito se sia possibile conoscere la situazione di quei militari, specialmente ufficiali e sottufficiali, che sono stati curati in stabilimenti civili o presso medici privati e pertanto esclusi dalla presente indagine. E' evidente che considerare anche tale contingente servirebbe a rendere l'indagine stessa più organica e completa.

Inoltre, per i militari di leva si potrebbe tentare un'indagine di carattere sociologico o meglio, socio-economico per conoscerne la professione e, forse quella che è più importante, l'ambiente familiare da cui provengono.

Vorrei fare in ultimo una precisazione di terminologia. Mi accorgo che anche in questa relazione, come del resto in tante altre, si ricorre ancora al termine « morbilità ». Ora è necessario far presente che esso proviene probabilmente da un errore tipografico contenuto in un noto lavoro inglese, in cui invece di « morbidity » fu stampato « morbility ». Tale espressione che nella nostra lingua non ha alcun significato è stata utilizzata da allora in molte statistiche italiane; mentre, se consultiamo per l'etimologia della parola il dizionario latino, troviamo « morbus », « morbidus », « morbosus » o eventualmente « aeger » e non certo « morbilus ». Rinunciamo a continuare ad usare un'espressione sbagliata, quando fin dalle prime statistiche del 1861 figura il termine corretto di « morbosità ».

Prof. GIORGIO MATTIOLI

Ringrazio il prof. Lucchelli per le gentili parole e per quanto riguarda la sua osservazione, che riconosco validissima, ricordo che all'inizio della mia relazione ho detto che i dati si prestavano ad una trasformazione qualitativa e che, se ciò non era stato fatto, è stato per uno scrupolo fisiopatologico. Credo che questo scrupolo sia abbastanza frequente in chi si trova a lavorare ai confini tra la matematica applicata alla statistica e la clinica.

Devo poi rispondere a tutta una serie di osservazioni del prof. Somogyi. Può darsi che per quanto riguarda la correlazione sia stato troppo cauto. E' che non ho dimenticato lo studio fatto da un ricercatore australiano per criticare certe indagini sulla correlazione tra l'abitudine al fumo ed il cancro del polmone. Questo ricercatore, che era della scuola di Fisher, fece infatti un'inchiesta in cui si dimostrava una correlazione statistica significativa tra l'incidenza della vendita degli aspirapolvere ed il cancro polmonare. Giustamente il prof. Somogyi avverte che, prima di studiare la correlazione, è necessario accertarsi che tra i due fenomeni in esame esista un nesso logico. E' in fondo la stessa cosa che ho detto io.

Altro punto toccato dal prof. Somogyi è il fatto che io sia stato costretto ad operare senza un modello preordinato. Ciò non è avvenuto per la mancanza di modelli stocastici, ma per la mancanza di qualcosa che lo stesso prof. Somogyi ha poi auspicato, cioè di una pianificazione centralizzata. In assenza di ciò ho dovuto fare una mia pianificazione, se invece fosse esistito un modello di pianificazione nazionale mi sarei adeguato molto volentieri a questo tipo di modello.

Per quanto riguarda la suddivisione dei casi in classi di età, devo fare osservare che non abbiamo fatto una inchiesta sulle malattie del fegato e delle vie biliari, ma sulle ripercussioni delle malattie epatobiliari sull'apparato cardiocircolatorio. Ritengo che in questo caso più dell'età sia importante vedere se esiste un'influenza di tali malattie sul miocardio in funzione della loro durata.



Per quanto riguarda poi la scarsa numerosità della casistica, vorrei fare osservare che proprio per ovviare a questo inconveniente ho fatto uso del calcolo biometrico e a questo proposito voglio ricordare che Fisher ha detto: «La statistica serve anche e soprattutto per ridurre il numero delle esperienze», cioè, aggiungo io, per ottenere risultati validi con il minor numero di esperienze possibile.

Prof. MARIO SPOSITO

Ringrazio coloro che sono intervenuti sulla mia relazione ed in primo luogo il prof. Boselli, al quale desidero rispondere in merito ad alcune sue osservazioni.

*Cirrosi post-epatica* — Il prof. Boselli ha detto che la cirrosi post-epatica è una forma ben distinta dalla cirrosi di Morgagni-Laënnec. E' vero, la cirrosi derivante da una virus-epatite è spesso una cirrosi cosiddetta post-necrotica o cirrosi di Marchand a grossi nodi. Ma esistono anche delle cirrosi post-epatiche a piccoli nodi in tutto indistinguibili dalla cosiddetta cirrosi di Morgagni-Laënnec.

*Cirrosi biliare secondaria* — E' la forma che si può operare. Ma spesso è difficile fare una diagnosi precisa e siamo titubanti a fare operare un cirrotico, perché è un malato fragile e l'anestesia e la laparatomia rappresentano già un alto rischio operatorio.

Quando però arriviamo alla conclusione che si tratta di un'ipertensione biliare latente, provocata ad esempio da una calcolosi del coledoco, che condiziona la flogosi biliare, che a sua volta condiziona l'evolutivezza cronica della malattia, decidiamo l'intervento che trasforma il quadro evolutivo della malattia.

*Cirrosi nutrizionale* — Ho detto che non ne ho mai veduto un caso, ma non ne ho messo assolutamente in dubbio l'esistenza. Basterebbe pensare che in Paesi in cui non si fa uso di alcoolici ed in cui l'epatite virale è rara, come i Paesi sottosviluppati dell'Oceania, le popolazioni che hanno un'alimentazione carente vanno soggette spesso a cirrosi epatica. Che poi come fattore di lesione epatica nella cirrosi da alcoolismo abbia la sua parte anche un fattore nutrizionale, è risaputo. Gli alcoolisti, coloro che bevono 2-4 litri al giorno di vino, ricevono l'apporto calorico attraverso l'alcool, si alimentano poco e quindi la lesione epatica, steatosica, si aggrava.

E' vero anche, come ha detto il prof. Boselli, che esiste un'*itteroepatosi da epatosi acuta alcoolica*. Ne ho visto un solo caso, forse perché in Italia è difficile trovare forti bevitori di whisky; ma è stata descritta.

Il prof. Boselli ha criticato la forma di *cirrosi* che io ho definito di *tipo epatitico*. Ho voluto dire esattamente che esistono forme di tipo epatitico, come esistono forme di tipo ostruttivo o di tipo indeterminato, che non derivano da epatite virale.

Sono perfettamente d'accordo ancora con quello che ha detto il prof. Boselli, che cioè dobbiamo cercare, se vogliamo che le nostre parole abbiano uno sfondo pratico, di diagnosticare precocemente queste forme di alterazione del fegato. Dobbiamo fare di tutto, attraverso studi sistematici, centri di diagnostica precoce, affinché si arrivi a un *dépistage* delle forme anitteriche, specialmente nella popolazione scolastica. Se potessimo fare delle diagnosi precoci, avremmo dei successi terapeutici, aumentando la vita dei nostri pazienti di una decina di anni almeno.

Il prof. Visioli ha domandato se la gastroresezione ha importanza nel determinismo di una vera e propria cirrosi epatica. Non ho mai avuto l'impressione, nei numerosissimi gastroresecati che ho veduto, che la gastroresezione fosse un fattore determinante della cirrosi del fegato, mentre invece ho veduto che spesso le cirrosi epatiche non diagnosticate venivano operate per complicanze ulcerose, perché l'ipertensione portale determina un aumento della secrezione gastrica che favorisce la formazione di ulcera.

Per quanto riguarda la prognosi, sono perfettamente d'accordo con il prof. Visioli, però quello su cui ho voluto insistere, come clinico, è che se noi riusciamo a fare una diagnosi precisa quando la cirrosi epatica è ben compensata, allora la prognosi è completamente diversa, ossia, invece di un anno o tre o quattro anni al massimo di sopravvivenza, possiamo contare su qualche quinquennio.

Al prof. Somogyi rispondo che se a Roma si potesse organizzare un'associazione di studi per le malattie del fegato avremmo una statistica maggiore e saremmo più stimolati ad elaborare i dati con una metodologia statistica aggiornata.

Magg. Med. Dott. RODOLFO STORNELLI

Desidero ringraziare il prof. Somogyi per i cortesi apprezzamenti che ha avuto nei confronti della nostra relazione. Concordiamo pienamente con lui sulla necessità di studiare meglio e approfondire i problemi riguardanti l'ambiente familiare e sociale di altre popolazioni selezionate e stabilire così dei confronti con l'ambiente militare. Nella nostra relazione abbiamo sempre puntualizzato questa opportunità e le difficoltà inerenti alla soluzione di questo grosso problema. Queste difficoltà consistono, a nostro avviso, proprio nel non facile confronto fra i dati da noi rilevati e quelli rilevati da altri Enti, quali ad esempio gli Enti previdenziali.

Per quanto riguarda le evasioni statistiche, esse sono dovute, come ho accennato nella relazione, al fatto che nelle case di cura private spesso si omette di compilare la parte nosologica della scheda. Cercheremo da parte nostra di rendere sempre più rigorosi i controlli affinché tali evasioni si riducano al minimo.

Per quanto riguarda il termine « morbilità », ringraziamo il prof. Somogyi per la precisazione della quale prendiamo atto; noi, tuttavia, quando abbiamo voluto esprimere il rapporto tra malati e popolazione esposta al rischio abbiamo sempre usato il termine preciso, cioè quello di « morbosità », mentre abbiamo usato il termine « morbilità » solo nella comune accezione nella letteratura statistico-sanitaria italiana, cioè per fare riferimento al rapporto tra i giorni di malattia, intesa come assenza dal lavoro, ed il numero di presenze lavorative dei soggetti sui quali è stata compiuta l'osservazione.

Prof. PAOLO TOLENTINO

Desidero anzitutto complimentarmi con i relatori di questa mattina ed in particolare con De Ritis e con i suoi Collaboratori, ai quali mi legano non soltanto una personale amicizia ma anche interessi di studio.

Penso che sia opportuno fare un accenno alla nostra esperienza, che è una esperienza prevalentemente pediatrica, perché la nostra Clinica delle malattie infettive di Genova per ragioni contingenti legate alla sua sede attuale, ricovera quasi esclusivamente bambini. E' per questo che dalle nostre casistiche di epatite degli ultimi tre anni abbiamo eliminato, per renderle più omogenee, le poche unità di soggetti adulti, raccogliendo così 350 casi di epatite nell'infanzia. Si tratta quindi di una casistica omogenea: sono tutti pazienti che rientrerebbero nel primo gruppo della casistica di De Ritis e Collaboratori, tutte forme acute, nessuna post-trasfusionale. Vorrei dire qualche cosa su questa casistica anche perché molti hanno parlato di una certa benignità dell'epatite nell'infanzia sino ad arrivare al punto di sostenere che è bene avere l'epatite in età infantile, quando è più benigna, piuttosto che averla nell'età adulta. Per quanto riguarda il sesso sono interessati maschi e femmine in misura pressoché uguale, con una leggerissima prevalenza del sesso maschile. La distribuzione per età mostra una curva quasi di tipo gaussiano con una prevalenza intorno al sesto anno: è una malattia evidentemente dell'età scolare. La durata della malattia è relativamente breve, la durata della degenza raramente va al di là dei 60 giorni, e la durata di degenza non considerando coloro che vogliono andarsene contro ogni nostro desiderio prima del tempo, è identificabile con la durata della malattia in senso proprio. Su 350 casi si è avuto un solo decesso, gli altri sono tutti guariti e in quasi la metà dei casi si è avuta una guarigione non soltanto in senso clinico, ma anche in senso umorale, con la normalizzazione delle transaminasi e della bilinemia nella trentesima giornata.

Ma se è vero che i valori della bilinemia all'ingresso, cioè in pratica al momento dell'ittero, raramente oltrepassano i 10 mmg. %, se è vero che si ha precocemente una tendenza verso la normalizzazione dei valori, che noi amiamo esprimere con il tempo di dimezzamento dei valori patologici delle transaminasi e della bilinemia, è anche vero che assistiamo, sia durante la degenza sia nei casi seguiti successivamente in ambulatorio, a delle ricadute che non sono solamente ricadute cliniche, ma anche ricadute biochimiche, come noi le abbiamo chiamate, e che non si sarebbero potute mettere in evidenza senza l'aiuto del prezioso test delle transaminasi. Abbiamo infatti un ambulatorio in cui facciamo ritornare periodicamente tutti i nostri ex-epatitici dimessi e così siamo riusciti a mettere in evidenza dei casi di ricadute a distanza, alcune cliniche, altre semplicemente

biochimiche: nuovo aumento delle transaminasi, circa un 6% di medio aumento entro le 100 unità internazionali, altrettante al di sopra di questo valore.

Si è parlato ieri ed oggi della possibile evoluzione dell'epatite verso la forma cronica, verso la cirrosi: ho ammesso questa possibilità anche nella mia relazione del 1955 a Torino e già allora avevo visto il compianto prof. Reitano, anatomicopatologo di Catania, condividere questa ipotesi. Si è parlato ieri di prevenzione di questa cirrosi post-epatitica. Ritengo che il *dépistage* sistematico, attraverso un controllo ambulatoriale dei soggetti apparentemente guariti, possa costituire il miglior mezzo di prevenzione verso l'epatite cronica e verso la cirrosi.

#### Prof. MARIO SPOSITO

Anzitutto una constatazione dopo aver ascoltato la relazione De Ritis: credo che veramente nella letteratura mondiale non abbiamo una documentazione così vasta, con un'analisi statistica biometrica così accurata, come quella del prof. De Ritis e Collaboratori. Vorrei perciò domandare qualche cosa su questa bellissima relazione.

Non si può parlare, dato il tempo limitato, della varietà dei virus, ma sono perfettamente d'accordo che in patologia umana vediamo dei casi che non possiamo diagnosticare che come epatite virale, ma abbiamo l'impressione, con uno studio laparoscopico, biotipico e specialmente funzionale, che si debba trattare di qualche altra cosa, forse determinata da un altro tipo di virus.

Sono d'accordo che la patologia degli animali debba essere utilizzata per la patologia umana e sono d'accordo sulla difficoltà della prognosi. Vediamo spesso malati, specie dei ragazzi, che hanno soltanto un lieve ittero virale, ad un certo momento virare rapidamente verso l'atrofia giallo-acuta ed, invece, altri gravi, anoressici, sub-epatargici, risorgere rapidamente anche dal lato sieroenzimatico.

Anch'io come il prof. De Ritis, ritengo che la persistenza della malattia oltre i cento giorni sia segno di gravità, di persistenza del danno, come se, secondo me, esistesse una viremia cronica. Il prof. Coppo non è d'accordo su questo argomento, tuttavia in certi malati sembra proprio che la malattia da acuta si faccia cronica per il persistere dell'azione lesiva del virus. Ho veduto un ragazzo di 12 anni, che aveva una elevata transaminasi ad 8 mesi dall'epatite virale, con un quadro laparobiotipico da cirrosi epatica.

Mi permetto di non essere d'accordo, invece, con il prof. De Ritis sul rapporto transaminasi ossalacetico-piruvica. Su cento controlli di transaminasi ultimamente eseguiti in virus-epatiti con il metodo spettrofotometrico e con il controllo biotipico abbiamo avuto nel 46% circa un'inversione, specialmente nei casi lievi di epatite, mentre nel 54% circa dei casi non abbiamo avuto inversione, specialmente quando i valori erano molto elevati. Vorrei sapere dal prof. De Ritis la sua opinione su questo fatto.

Al prof. Gioannini devo esprimere tutta la mia ammirazione per la bellissima relazione, ammirazione dovuta al fatto che tutti i casi sono stati biotipizzati. Non è possibile, secondo me, avere la matematica certezza diagnostica di epatite virale senza biopsia epatica.

Le grandi casistiche non possono essere elaborate se i malati non sono stati biotipizzati. E' un po' duro dire che è necessario prelevare un pezzetto di fegato per fare una diagnosi certa, ma la certezza non può essere data che dall'esame microscopico del cilindretto di fegato prelevato ai malati. E sono d'accordo anche su di un punto, e cioè che non vi è assoluta correlazione fra lesione istopatologica ed alterazione sieroenzimatica. Spesso abbiamo osservato malati che avevano una lieve lesione istopatologica ed alte transaminasi e, al contrario, altri che avevano vaste lesioni necrotiche e transaminasi appena accennate.

Sull'importanza diagnostica dell'elevazione della transaminasi siamo tutti d'accordo. Vorrei però domandare al prof. De Ritis se, come fanno in America alcune volte, invece di fare l'ossalacetica e la piruvica, non sarebbe opportuno, per semplicità e schematicità, fare solamente la piruvica.

Ho ascoltato con grande interesse l'analisi differenziale elaborata dal professor Giusti per distinguere i due tipi di ittero; differenziazione di estrema importanza, perché è importante decidere se dobbiamo continuare la cura medica o se dobbiamo fare intervenire il chirurgo. Però devo dire che questa analisi non risolve i casi di ittero ostruttivo intra-epatico che sono proprio quelli che siamo chiamati a risolvere.

## Prof. FRANCESCO DI RAIMONDO

Il valore sostanziale della relazione dei professori De Ritis e Giusti risiede, secondo me, nel particolare momento che la conoscenza dell'epatite virale o presumibilmente virale attraversa nel nostro Paese. Si sta maturando una coscienza delle epatiti da virus, forse paradossalmente eccessiva, mentre, nell'impossibilità di eseguire sempre un controllo bioptico, esiste la difficoltà di stabilire con certezza l'eziologia virale della malattia. Per questo vorrei proporre al Prof. De Ritis se non sia il caso che egli, con l'autorità che gli proviene dalla lunga consuetudine con questo difficile problema, si faccia promotore di una iniziativa su scala nazionale perché coloro che lo desiderano, senza rinunciare ai punti di vista particolari per quanto riguarda l'alone periferico del problema, accettino una scheda valida su tutto il territorio nazionale, con pochissimi parametri, però rigidamente valutati, in modo che si possa essere sicuri, per quanto è possibile in biologia, che i rilievi siano fatti tutti nella stessa maniera. Nel giro di qualche anno potremmo disporre di una casistica di alcune migliaia di casi raccolti con metodo unitario standardizzato, il che potrebbe veramente rappresentare un valido contributo di ordine nosografico: perché è di questo che noi abbiamo bisogno, cioè di scervere tutti i casi di epatite da virus da quelli di altra eziologia.

Volevo poi chiedere ai professori De Ritis e Giusti se la metodologia statistica è stata applicata anche allo studio ed ai risultati di alcune terapie, ad esempio di quella cortisonica, e se è stata studiata la durata della splenomegalia in rapporto al tempo di degenza ed alle classi di età. Il rilievo della splenomegalia, con tutti i suoi possibili collegamenti con le ricadute e il significato di ordine prognostico, mi pare sia un problema che vada tenuto presente. A proposito delle ricadute, volevo infine chiedere se sono frequenti nella casistica dei professori De Ritis e Giusti ritorni a valori alti delle transaminasi, durante la degenza, anche in assenza di segni clinici di ripresa della malattia. Certamente un nuovo innalzamento del livello delle transaminasi è indice di rimoltiplicazione virale e ciò può ancora di più accentuare la necessità del controllo longitudinale dei pazienti dimessi, perché quello che capita alcune volte sotto i nostri occhi in ospedale certamente può verificarsi anche in sede extra-ospedaliera.

## Prof. FERNANDO DE RITIS

Il Prof. Sposito non solo è un amico, ma è uno studioso molto distinto di epatologia e sono contento che abbia concordato con la massima parte di quello che ho detto insieme con il Prof. Giusti. Per quanto riguarda le sue osservazioni sull'importanza delle transaminasi, non posso che far valere il peso della nostra casistica. Sono mille casi e si tratta di un'esperienza recente, ma abbiamo delle esperienze più vecchie, ad esempio quelle degli americani che arrivano alle stesse conclusioni. Giusti darà ulteriori chiarimenti in relazione alle tecniche.

Per quanto riguarda la « discrepanza » tra reperti istopatologici da biopsia e parametri enzimatici umorali, di cui ha parlato il Prof. Gioannini, debbo far osservare che i parametri umorali sono espressione della funzione dell'organo globalmente valutata; se ad esempio in un epatopaziente troviamo una iperbilirubinemia, questa è l'espressione di uno stato patologico del fegato, che viene valutato globalmente e senza che sia possibile correlarlo a particolari zone di esso. Viceversa il reperto istopatologico di una biopsia epatica ci dà, del fegato, un'informazione assolutamente settoriale, anzi micro-settoriale.

Sì pensi che la biopsia epatica ci consente di esaminare una quantità di tessuto epatico dell'ordine di 15-20 mmg. praticamente minima rispetto all'intera massa epatica (circa 1.500.000 mg.). L'ago, teoricamente potrebbe prelevare una zona non lesa, ma anche se capita in una zona lesa, il tipo della lesione può essere estremamente variabile: prevalenza della degenerazione o della necrosi, o dell'infiammazione. Pertanto una correlazione tra un parametro che esprime lo stato globale dell'organo ed uno che esprime lo stato di una piccolissima zona di questo è difficilmente realizzabile.

Se, per assurdo, potessimo in un caso di infarto eseguire una biopsia cardiaca per agopuntura, così come eseguiamo la biopsia epatica, le probabilità che l'ago cada nella zona necrotizzata del miocardio sono statisticamente irrilevanti. Tuttavia l'aumento della GOT, provocato dalla necrosi di quantità di miocardio dell'ordine di pochi mmg. di tessuto, è praticamente costante nelle fasi precoci del decorso. Sarebbe pertanto assurdo asserire che non vi è correlazione tra quadro

istologico miocardico e livello di GOT sierica. Una simile affermazione esprimebbe soltanto la insufficienza della indagine biptico-istologica, in quanto capace di dare un risultato di normalità di un organo che viceversa presenta sicura lesione. Infatti una comparazione tra livello di GOT sierica ed estensione dell'infarto miocardico sperimentale è stata documentata sulla base, però, non di biopsie, ma di sezioni seriate dei cuori degli animali.

Prof. PAOLO E. LUCHELLI

Accogliendo l'invito del prof. Giusti a fare alla sua relazione osservazioni di carattere biometrico, vorrei porre la stessa domanda che ho rivolto al prof. Mattioli: quali sono i motivi per cui alcuni dati di misura sono stati raggruppati in classi e analizzati come dati di frequenza? Non era forse più produttivo cercare di analizzarli come tali, tenuto conto che la tendenza attuale, a quanto mi risulta, è quella di trasformare in parametrici i dati non parametrici, piuttosto che degradare a non parametrici quelli che parametrici già sono? Vorrei chiedere, inoltre, perché in alcune delle analisi della varianza che ha presentato si è limitato ad applicare un test di significatività globale anziché eseguire l'analisi della regressione, con la quale era probabilmente possibile ottenere una maggiore quantità di informazioni.

Per quanto riguarda la relazione di Valdoni, Natalini e Picchiotti, sono dell'opinione che sarebbe stato utile applicare ai dati idonee analisi probabilistiche, in particolare i tests di significatività, una volta accertate le condizioni di validità per la loro applicazione. Mi chiedo, inoltre, se non sarebbe stato utile associare alle percentuali i loro limiti fiduciarci, senza i quali le cifre perdono molto del loro valore.

Mi permetto infine di rivolgere agli organizzatori la preghiera di voler potenziare i Simposi di Statistica Medica promossi dall'Istituto Centrale di Statistica. Sono lieto di aver appreso dal prof. De Meo che l'Istituto si pone a disposizione degli studiosi, che ne trarranno sicuramente grande giovamento. E' mia personale opinione, peraltro, che in questi Simposi relazioni, comunicazioni ed interventi dovrebbero essere incentrati sulla metodologia statistica, limitando le osservazioni di carattere clinico a quelle che si traggono da dati valutati statisticamente.

Prof. PAOLO GIOANNINI

Ringrazio il prof. Sposito per le parole cortesi con cui ha commentato la nostra relazione e per il consenso circa l'importanza della biopsia epatica e la discrepanza spesso constatabile fra entità del danno anatomico e valore delle transaminasi del siero. Con questo anch'egli si è esposto ai rilievi del prof. De Ritis. A questi rispondo che sono perfettamente d'accordo sul fatto che la agobiopsia epatica consente l'estrazione di un cilindretto di tessuto che costituisce una quota infinitesimale nei confronti della massa del fegato. Si tratta di una critica non nuova ed è certo che, se consideriamo un caso singolo di epatite virale, può accadere che la biopsia epatica non sia totalmente obiettiva. Se però questa critica viene rivolta ad una casistica come la nostra, che raggiunge e supera i 300 casi, non mi pare accettabile, tanto più che l'epatite virale, per lo meno quella che noi riteniamo tale, è un processo che interessa il fegato nella sua globalità. Inoltre le considerazioni che abbiamo esposto sono state formulate non soltanto in base all'esame biptico, ma anche in base all'esame autoptico dei casi deceduti.

Al prof. Lucchelli, anche se non sono certo che si rivolgesse a me con la sua critica alla impostazione più clinica che statistica di alcune relazioni, vorrei precisare il mio pensiero in proposito. Quando, ieri sera, rileggevo fugacemente il testo della relazione che avrei svolto oggi, feci questa stessa riflessione e mi chiesi se fosse veramente opportuno presentare in ambiente squisitamente statistico una relazione così saldamente ancorata alla clinica. Il mio dubbio fu tuttavia rapidamente fugato dalla considerazione della nostra ignoranza su molti aspetti dell'epatite virale. Non conosciamo l'eziologia; non possiamo neppure affermare con sicurezza che tutti i casi di presunta virus-epatite siano effettivamente tali, e soprattutto quelli corrispondenti ad alcune forme cliniche particolari. In queste condizioni a me sembra inopportuno, o almeno prematuro, affidarci alla statistica pura e semplice: si correrebbe il rischio di costruire un castello senza solide basi.



## Prof. GIUSEPPE GIUSTI

Il prof. Sposito ha osservato che secondo la sua personale esperienza non sempre in caso di epatite virale il rapporto GOT/GPT è chiaramente inferiore all'unità. A questo proposito posso far presente che recentemente abbiamo dimostrato che solo pochi metodi consentono un'esatta valutazione del GOT/GPT ratio, e precisamente i metodi spettrofotometrici ottimali di Bergmeyer e Bernt ed il metodo colorimetrico di Tonhazy e Collaboratori. I metodi spettrofotometrici convenzionali di Karmen e Wroblewski ed il metodo colorimetrico di Reitman e Frankel non consentono invece una valutazione precisa di tale rapporto.

Se la determinazione delle attività transaminasi viene eseguita con i metodi spettrofotometrici ottimali, solo in una limitata percentuale di casi di epatite virale, che può essere valutata inferiore al 10%, il rapporto è superiore all'unità (De Ritis e Coll. - Dati inediti). Nei pazienti del gruppo I da noi studiati, la percentuale dei casi con GOT/GPT ratio superiore all'unità è di circa il 2%. E' da tener conto che, trattandosi di un'inchiesta epidemiologica, le determinazioni sono state eseguite con il metodo di Tonhazy e Collaboratori e non con i metodi spettrofotometrici ottimali, il cui costo è notevolmente elevato.

Il prof. Lucchelli ha chiesto perché per alcune elaborazioni statistiche si è preferita l'analisi delle medie secondo Pompilj, che rende necessaria la trasformazione dei dati parametrici in dati non parametrici. Desideriamo sottolineare che abbiamo in animo di approfondire ulteriormente l'elaborazione statistica dei dati in nostro possesso. Come è apparso evidente, è stato rilevato un grande numero di dati parametrici e non parametrici. Ci è parso interessante eseguire una prima serie di elaborazioni statistiche per stabilire confronti multipli ed eliminare i dati non influenti. L'analisi delle medie con la divisione dicotomica dei dati secondo Pompilj ci ha consentito quindi di evidenziare l'elevata significatività di alcuni confronti e la negatività di altri (ad esempio, il sesso dei pazienti). Sarà agevole sviluppare in seguito l'analisi statistica con una più estesa applicazione delle analisi della varianza e della covarianza, le quali peraltro sono state già utilizzate per l'analisi di alcuni dei dati riportati.

Il prof. Gioannini ha osservato che a suo avviso non si può stabilire uno stretto parallelismo tra entità degli aumenti di attività transaminasi del siero e gravità ed estensione delle lesioni necrotiche del parenchima epatico. Egli ha citato come esempio casi di epatite virale molto gravi con coma nei quali un'estesissima necrosi epatica, istologicamente dimostrata, si accompagnava solo a modesti aumenti delle attività transaminasi del siero.

Per quanto riguarda la caduta dei livelli enzimatici nella fase preterminale di gravi epatiti virali con necrosi epatica massiva, è verosimile che questo fenomeno sia legato alla mancata risintesi delle molecole enzimatiche al livello del tessuto gravemente degenerato. L'aumento delle attività enzimatiche del siero è un fenomeno dinamico, che è legato da una parte alla necrosi e da una parte alla rigenerazione, tanto è vero che proprio la nostra Scuola ha potuto dimostrare che vi sono talune attività enzimatiche le quali aumentano contemporaneamente sia nel tessuto epatico che nel siero, come l'attività fosfoglicomutasi in corso di necrosi epatiche sperimentali. In alcune condizioni di patologia sperimentale (infarto sperimentale del miocardio nel cane) è stato possibile dimostrare che esiste una stretta correlazione tra estensione dei focolai necrotici ed aumento dell'attività GOT del siero. Lo stesso fenomeno non è stato però dimostrato per altre attività enzimatiche come l'attività lattico-deidrogenasi.



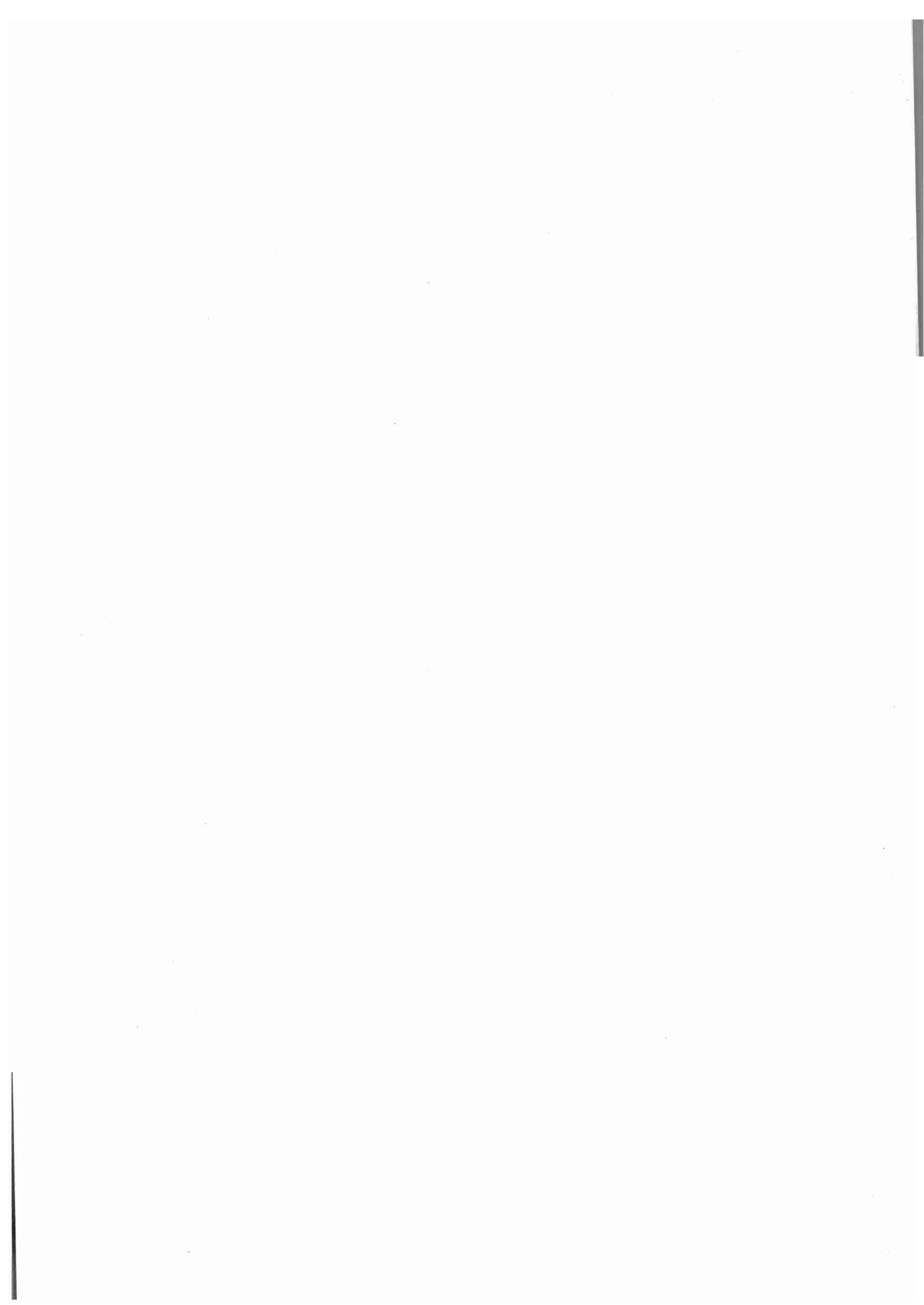
PARTE SECONDA

SESSIONE 3 — COMUNICAZIONI

PRESIDENTE

Prof. PAOLO TOLENTINO - *Direttore dell'Istituto di Clinica delle Malattie  
Infettive dell'Università di Genova*





Dott. ALESSANDRO BALDINETTI  
*Specialista in Medicina del Lavoro*

## CONSIDERAZIONI SU UNA PIU' ADEGUATA CLASSIFICAZIONE DEGLI STATI PRECIRROTICI AI FINI STATISTICI E SOCIALI

Lo scopo del presente lavoro è quello di mettere in luce l'importanza che verrebbe ad assumere una più aggiornata classificazione degli stati precirrotici ai fini di un rilevamento statistico-sociale, che automaticamente si ripercuoterebbe su una più tempestiva cura con conseguente possibile recupero del soggetto.

Prima di addentrarci nel problema, sarà bene spendere alcune parole per stabilire che cosa si intenda per cirrosi, per quanto sia difficile dare una definizione che possa adattarsi sia alla clinica che all'anatomia patologica, soprattutto per la molteplicità degli aspetti sintomatologici e della evoluzione di tali condizioni morbose. Con criterio anatomico le cirrosi del fegato possono considerarsi delle sclerosi diffuse con notevole pervertimento delle cellule epatiche. Tale concetto anatomo-patologico ci chiarisce il decorso della malattia, peraltro ben noto, e che non è quindi il caso di ricordare in questa sede. E' per noi invece importante sottolineare il grave impedimento alla capacità lavorativa dipendente da tale stato morboso. La cirrosi conclamata, infatti, evolve in un cronicismo con rapido decadimento delle condizioni generali, per cui una volta instaurata, ben difficilmente si riesce ad ottenere uno stato di stazionarietà tale da permettere una sia pur ridotta attività lavorativa, onde l'estrema importanza della diagnosi precoce delle cirrosi o meglio della individuazione delle forme morbose che l'esperienza clinica ed il decorso ci indicano come forme « precirrotiche ».

Balza evidente a questo punto una analogia, a nostro avviso di fondamentale importanza, con le cancerosi anche se queste sono diverse, ovviamente, dal punto di vista patogenetico, anatomo-patologico, clinico, ecc. Applicando a questi concetti clinici un linguaggio matematico, se ci è concesso il paragone, si potrebbe affermare che esiste una relazione di proporzionalità tra le due entità nosologiche, per cui lo stato precirrotico sta alla cirrosi come lo stato precanceroso sta al can-

cro. In accordo con questa analogia di comportamento possiamo quindi considerare gli stati precirrotici alla stregua degli stati precancerosi, sia ai fini profilattici, per quanto riguarda il trattamento di essi, sia e soprattutto al fine del recupero dell'individuo. Questo concetto di parallelismo può essere considerato di fondamentale importanza per i fini sociali precedentemente indicati e dovrebbe, a nostro avviso, essere sempre tenuto presente soprattutto nelle indagini di medicina preventiva, cioè, ad esempio, nelle visite periodiche nelle fabbriche ed in genere in ogni collettività in cui è necessario periodicamente controllare l'idoneità lavorativa del personale.

Prima di affrontare la trattazione del tema che ci siamo proposti, è necessario premettere alcune considerazioni circa l'utilità di una classificazione più rispondente ai moderni indirizzi profilattici. Come è noto, è difficile stabilire un quadro patognomonico dell'affezione unico ed univoco in quanto non esiste un limite netto tra stato precirrotico e cirrosi conclamata, analogamente, come già abbiamo detto, a quanto avviene nel campo tumorale. Una definizione quindi degli stati precirrotici ci porta a premettere alcune considerazioni riguardanti la sistematizzazione delle cirrosi vere e proprie. Queste infatti possono essere classificate, come afferma la maggioranza degli Autori, secondo il danno anatomico oppure secondo criteri etiologici. Una tra le classificazioni più semplice e più utile nella pratica comune, accettata peraltro da molti Autori italiani, si basa essenzialmente su concetti anatomo-clinici, tenendo presente le varietà a fegato grosso, a fegato piccolo, le splenomegaliche, le pigmentarie, le cirrosi associate a neuropatie e la cirrosi del morbo di Banti. Una classificazione proposta invece su base anatomo-etiological descrive le cirrosi post-necrotiche (la cui causa più frequente è costituita dall'epatite virale), le cirrosi portali (di origine alcolica o nutrizionale), le cirrosi biliari conseguenti ad una colostasi intra-epatica ed extra-epatica.

Alla luce di queste premesse, stabilito in linea di massima il quadro delle cirrosi, si tratta di definire quali siano gli stati cosiddetti « precirrotici », intendendo per tali quelle manifestazioni morbose a carico specialmente del fegato che in un periodo di tempo più o meno lungo e con una frequenza più o meno alta di casi si è dimostrato possano evolvere in cirrosi conclamata. E' da notare che gli stati precirrotici non rappresentano un'entità nosologica vera e propria, ma, come dice il termine stesso, forme di passaggio tra malattie che potremmo considerare primitive o secondarie del fegato ancora in fase di reversibilità e la cirrosi. Ne scaturisce che mentre nelle cirrosi vere si è in difficoltà nel decidere sulla validità dei criteri di una classificazione, nel caso degli stati precirrotici appare più opportuna e più utile, ai fini preventivi, una classificazione basata sul criterio etiologico. Per-

tanto una classificazione suggerita potrebbe essere la seguente:

1) *stati precirrotici da cause infettive e parassitarie*: epatite virale, epatiti luetiche, tubercolari, localizzazioni epatiche di malattie infettive generali, quali la polmonite, il tifo, la malaria, ecc., echinococchi, colangiti, colangioliti;

2) *stati precirrotici da cause tossiche*: alcoolismo, intossicazioni professionali da agenti chimici, tossicosi alimentari, medicamentose, ecc.;

3) *stati precirrotici da cause dismetaboliche ed endocrine*: ipertiroidismo, sindrome di Cushing, diabete bronzino, ecc.;

4) *stati precirrotici da cause meccaniche*: colelitiasi, colostasi intra ed extra-epatiche;

5) *stati precirrotici da altre cause*: morbo di Wilson, di Hanot, ecc.

E' bene sottolineare che questa classificazione non vuole essere una sistematizzazione di un capitolo della patologia ancora non bene approfondito dal punto di vista della profilassi delle forme cirrotiche, ma semplicemente un tentativo di indirizzare su basi essenzialmente pratiche lo studioso dei problemi sociali. La prevenzione delle malattie in genere e delle malattie invalidanti in particolare è compito precipuo della moderna medicina sociale, i cui obiettivi consistono principalmente nel proteggere uno dei beni più redditizi della società, cioè la salute umana. Nel caso specifico della cirrosi epatica, malattia, come già abbiamo detto, fortemente invalidante, lo scopo della medicina preventiva è dunque quello di rendere edotto il malato del fatto che una epatopatia, sia essa acuta o cronica (congestizia, professionale, ecc.), anche se di apparentemente lieve entità, qualora venga trascurata, può portare a conseguenze gravemente lesive per la funzionalità epatica.

A questo punto, riallacciandoci alla classificazione sopra esposta, può essere opportuno analizzare i momenti etiologici più frequenti che in essa ricorrono. Abbiamo visto, infatti, che il primo punto della classificazione riguarda gli stati precirrotici da cause infettive e parassitarie ed abbiamo accennato anzitutto all'epatite virale. Dalle statistiche correnti si ha infatti che l'incidenza della virus-epatite nelle nostre regioni è andata rapidamente crescendo in questi ultimi anni. Le cause di ciò, come è noto, vanno ricercate nella tendenza della popolazione a concentrarsi in agglomerati urbani, con conseguente aumento della densità proprio nelle zone che per la presenza di impianti industriali sono le meno adatte ad una condizione di vita igienicamente favorevole. Oltre tutto è da notare anche la diffusa pratica, andatasi enormemente sviluppando in questi ultimi anni, delle terapie iniettive praticate troppo spesso da personale incompetente e senza la conoscenza

di adeguate norme profilattiche. L'epatite virale comunque colpisce in massima parte soggetti giovani, anche perché si ammette il contagio diretto specie nei bambini. Data quindi la giovane età dei colpiti ed in genere la benignità della malattia, si ha normalmente una guarigione pressoché completa, considerando anche che molti individui superano l'infezione in forma anitterica, acquistandone la relativa immunità. Non mancano tuttavia forme in cui si hanno estese necrosi di epatociti da localizzazione del virus, per cui il quadro patologico persiste a lungo e, se trascurato, può evolvere in un andamento cronico, che può portare, come è riconosciuto dalla maggioranza degli Autori, all'instaurarsi di una cirrosi, specie negli anziani.

E' appunto in considerazione di questi casi, meno rari di quel che si creda, che ci siamo preoccupati di inserire anche le epatiti virali tra gli stati precirrotici. Ben altri rilievi sono da riferire riguardo alle epatiti luetiche, tubercolari e alle localizzazioni epatiche di malattie infettive generali. Le prime sono evenienze piuttosto rare ed abbastanza facilmente dominabili dalle moderne terapie, le seconde invece devono essere sempre tenute presenti nel corso di malattie specifiche polmonari, mentre le localizzazioni epatiche di malattie infettive generali, quali la polmonite, il tifo, ecc., passano spesso inosservate e quindi trascurate, portando ad un danno epatico che può anche cronicizzarsi e dar luogo a veri e propri stati precirrotici. Più conosciute, e quindi più facilmente individuabili, sono le localizzazioni epatiche della malaria e soprattutto dell'echinococcosi, anche se per le frequenti recidive il giudizio prognostico è più severo. Tra le cause infettive rivestono anche grande importanza, come è noto, per la loro frequenza le flogosi dei dotti epato-biliari a causa dei processi cronici sclerosanti che talora ne derivano.

Il secondo gruppo, che interessa molto da vicino la medicina preventiva, riguarda gli stati precirrotici da causa tossica. Ci riferiamo in particolare alle epatopatie da agenti esterni professionali o meno. Per quanto concerne il danno epatico da agenti tossici industriali, dobbiamo considerare in modo particolare quei veleni che provocano alterazioni anatomiche degenerative per passare poi ad una seconda fase di sclerosi post-necrotica che esita in una cirrosi di tipo ipertrofico, quando la formazione del tessuto cicatriziale è più intensa della distruzione delle cellule epatiche. Con il passare del tempo, nel corso di queste intossicazioni croniche, gran parte del parenchima epatico scompare e la cirrosi diventa di tipo atrofico. Tra le sostanze di uso industriale notoriamente epatotossiche possiamo annoverare il piombo, il cromo, il cadmio, l'arsenico, il manganese, il fosforo, il mercurio, l'uranio, il solfuro di carbonio, il tetracloruro di carbonio e molti loro derivati.

Di notevole importanza sono anche le tossicosi alimentari. E' noto infatti che nell'era moderna gli alimenti sono molto più manipolati che per il passato; gli additivi chimici cosiddetti « innocui » sono ormai contenuti in ogni alimento o bevanda e non sono sempre tali come dovrebbero. Non è da sottovalutare inoltre il sistema non sempre razionale della conservazione delle derrate alimentari, problema sempre più sentito specie in relazione ai rifornimenti di grandi centri urbani. A ciò si aggiunge anche l'abitudine ormai in voga di consumare i pasti fuori casa sia per motivi di lavoro che per consuetudine pre-festiva o festiva, i grandi banchetti in occasione di qualsiasi ricorrenza, per cui non è infrequente assistere ad intossicazioni collettive. Seguono a queste tossicosi quelle da « medicinali », spesso proprio per evitare le prime. Con grande facilità e troppo sovente senza il consiglio del medico, ma soltanto per aver sentito il parere di un amico o conoscente o comunque di persona del tutto sprovvista, si usa e si abusa di medicine che spesso sono causa di intossicazioni con compromissioni più o meno gravi del parenchima epatico. Non sono da passare sotto silenzio anche le intossicazioni dovute soprattutto all'ingestione volontaria di medicinali in dosi massive a scopo suicida, abortivo, ecc. Un posto preminente per la sua alta incidenza spetta all'alcoolismo, non tanto come consumo di vino quanto, piuttosto, per il miglioramento del tenore di vita, come assunzione di bevande ad alta gradazione alcoolica, quali i liquori cosiddetti « secchi », da parte di ogni ceto sociale. E' indicativo in questo senso il rilievo evidenziato dalle statistiche cliniche che parlano di tale fattore tossico come causa cirrogena nel 45-60% dei casi.

Proseguendo nell'esame delle cause degli stati precirrotici annettiamo quelle di natura dismetabolica ed endocrina. Alcune forme di Basedow, ad esempio, sono capaci di determinare veri e propri stati tossici (tireotossicosi) con notevoli influenze anche sul parenchima epatico. Per quanto riguarda le tiroiditi, specie per lo struma di Riedel, è stata ammessa addirittura l'ipotesi che si tratti di un processo cirrotico con identica etiologia della cirrosi di Laënnec. Con lo stesso meccanismo ormonico agiscono sull'epatocita il morbo di Cushing, per la compromissione del surrene, l'emocromatosi o diabete bronzino per precipitazione del ferro in vari organi, e quindi anche nel fegato, che vanno incontro prima a fibrosi e poi a sclerosi dando luogo ad un quadro cirrotico.

Fra le cause meccaniche della precirrosi è da ricordare la colelitiasi, in cui l'associazione della forma flogistica con la forma meccanica dovuta alla presenza del calcolo è tale che, se trascurata, può determinare una grave compromissione del parenchima epatico e giungere sino allo stato della precirrosi ed indi cirrosi. Lo stesso ragionamento vale per le colostasi sia intra che extra-epatiche.

Fra le cause « varie », menzionate nella classificazione, capaci di determinare stati precirrotici, sono da annoverare: il morbo di Wilson, che consiste in una cirrosi macronodulare che si associa a deposito di abnormi quantità di rame nel fegato e che non è di natura professionale, come potrebbe sembrare, ma da causa ancora sconosciuta; il morbo di Hanot, che è un vero stato precirrotico in quanto trovasi in una posizione intermedia tra una epatite cronica ed una cirrosi ipertrofica; altre forme che per la loro rarità non è il caso di elencare.

Descritte pertanto le forme più comuni e riacciandosi a quanto detto in precedenza, risulta evidente che, se è pur vero che molte delle affezioni anzidette sono piuttosto rare o quanto meno sono rare le complicazioni che possono portare a tale stato di precirrosi, per altre si tratta di infermità di notevole frequenza e conseguentemente di rilevante interesse sociale. E' necessario pertanto non solo evidenziarle dopo che esse sono insorte e quindi intervenire con adeguate terapie, ma soprattutto prevenirne l'evoluzione mediante accurati esami anamnestici sull'ambiente di lavoro e familiare, al fine di arrestare tempestivamente la cronicizzazione del processo. Scaturisce evidente l'importanza sociale di siffatta classificazione per la raccolta e l'elaborazione dei dati statistici utili alla prevenzione di tali forme morbose. La loro raccolta non è cosa facile in quanto molto spesso questi pazienti sfuggono al nostro controllo per una quantità di motivi, non ultimo la non obbligatorietà della denuncia da parte del medico nella quasi totalità delle forme incriminate. La statistica come misura quantitativa del fenomeno dovrebbe costituire il punto di partenza di una profilassi adeguata, nel senso che essa rappresenta lo strumento più idoneo per il sociologo ad evidenziare queste forme precirrotiche e quindi combatterle sin dall'inizio. Purtroppo, come abbiamo detto, attualmente in Italia nelle statistiche ufficiali mancano i dati soprattutto perché, per la non letalità delle affezioni, la casistica non viene sistematicamente raccolta: nella Classificazione internazionale delle cause di morte, infatti, gli stati precirrotici sono raggruppati sotto la voce di « Altre malattie del fegato ». I dati che sono pubblicati si riferiscono in genere all'epatite virale per cui, come è noto, vige l'obbligo della denuncia e per la quale, purtroppo anche qui come in altri casi, è piuttosto consistente il fenomeno della mancata denuncia da parte dei curanti, per cui tali dati risultano spesso inutilizzabili se non per una visione d'insieme dell'andamento della malattia, pur con le dovute riserve. Questa carenza ci ha impedito, ovviamente, di fornire dati circa l'entità effettiva del fenomeno nel nostro Paese. Altri dati parzialmente utilizzabili potrebbero essere quelli che si riferiscono alle statistiche ospedaliere, cioè alle degenze negli Istituti di ricovero pubblici e privati

per le cause in esame. Anche qui, purtroppo, non esistendo finora una classificazione precisa degli stati precirrotici, i dati stessi vengono conglobati in altre voci e quindi spesso non sono facilmente reperibili per uno studio quantitativo specifico del fenomeno. Allo stato attuale le migliori indagini rimangono quelle che si effettuano in collettività chiuse, quali possono essere ad esempio le fabbriche od altri posti di lavoro. Queste indagini particolari si riferiscono in genere prossoché esclusivamente ad epatopatie tossiche professionali, ma anche qui nel più vasto quadro delle intossicazioni professionali in genere.

Queste considerazioni e l'importanza sociale dell'argomento ci hanno indotto a proporre una classificazione dettagliata e basata su forme clinicamente individuabili che a nostro avviso potrebbe essere veramente utile per i fini che ci siamo proposti. Sarebbe bene che nelle indagini specifiche a fondo sociale riguardanti le epatopatie croniche precirrotiche, i dati statistici di base venissero sistematizzati inequivocabilmente dai vari ricercatori per poter ottenere una comparabilità dei risultati che è alla base di ogni ricerca scientifica. La prevenzione, infatti, come fenomeno generale, rappresenta l'obiettivo principe della medicina sociale; ma perché essa diventi operante e fattiva è necessario che poggi su solide basi scientifiche e quindi necessariamente statistiche.

#### RIASSUNTO

L'Autore, riconosciuta l'importanza sociale della prevenzione degli stati precirrotici ai fini del recupero alla capacità lavorativa degli individui affetti da epatopatie che l'esperienza clinica riconosce ad evoluzione cirrogena, auspica uno studio più approfondito di tali affezioni. A questo scopo propone, per una raccolta ed elaborazione dei dati statistici di base, una più attuale ed aderente classificazione degli stati precirrotici, distinguendoli in stati precirrotici da cause infettive e parassitarie, da cause tossiche, da cause dismetaboliche ed endocrine, da cause meccaniche, ed altre.

L'Autore ribadisce il concetto, constatata l'attuale carenza di dati statistici relativi all'argomento, della sistematizzazione univoca di tali entità morbose, al fine di ottenere una comparabilità dei risultati, base di ogni ricerca scientifica, per la prevenzione di tali gravi affezioni invalidanti.

#### RESUME

L'Auteur, ayant reconnu l'importance sociale de la prévention des états precirrhotiques aux fins de récupérer à la capacité lavorative les individus atteints par ces hépatopaties qui, suivant l'expérience clinique, ont une évolution cirrogène, souhaite une étude approfondie sur les dites affections. A ce but il propose, pour le recueil et l'exploitation des données statistiques de base, une classification des états precirrhotiques plus actuelle, qui distingue les états precirrhotiques dérivant de causes infectueuses et parasitaires, de causes toxiques, de causes dysmétaboliques et endocrines, de causes mécaniques, et autres.

L'Auteur, après avoir constaté le manque actuel de données statistiques relatives au sujet, souligne la notion de la systématisation univoque de ces entités morbides, à fin d'obtenir une comparabilité des résultats, qui est la base de n'importe quelle recherche scientifique.



## SUMMARY

The Author illustrates the social importance of the prevention of pre-cirrhotic statuses in order to recover work capacity of persons affected by hepatic diseases, which are considered by clinical experience as having a cirrhotic evolution. He emphasizes the necessity of deeper studies on the said diseases. For the purpose of collecting and processing basic statistical data, the Writer proposes a better classification of pre-cirrhotic statuses, distinguishing pre-cirrhotic statuses from infectious and parasitic causes, from toxic causes, from dysmetabolic and endocrin causes, from mechanical causes, and others.

Due to the present dearth of statistical data on the matter, the Author points out the necessity of an univocal systematization of such morbid conditions, in order to obtain a comparableness of the results, which is the basis of any scientific research for the prevention of the above mentioned diseases.

## BIBLIOGRAFIA

- ALBOT G.: *Ann. Anat. Path.*, 7, 920, 1936.  
ALBOT G.: *Sc. Med. Prat.*, 1, 404, 1936.  
ANTONIOTTI F.: *Principi di Medicina Sociale*, Roma, 1967.  
CACCURI S.: *Importanza della prevenzione in medicina del lavoro*, Fed. Med., 9, 32, 1967.  
CESA-BIANCHI D.: *Rassegna Clin. Scol.*, 12, 515, 1939.  
DOMINICI D.: *Le Malattie del fegato e delle vie biliari*, Milano, 1952.  
FIESSINGER N.: *Traité de Médecine*, Vol. VIII, Paris, 1948.  
FRANKLIN M., BEAN W. B. e HARING R. C.: *Am. J. Med. Sci.*, 219, 289, 1950.  
GENTILINI P.: *Malattie del fegato e delle vie biliari*, Bologna, 1962.  
HANGER F. M.: *Textbook of Medicine*, Filadelfia, 1954.  
KAUFMANN E.: *Trattato di Anatomia Patologica*, Milano, 1929.  
ISTAT: *Annuario di statistiche sanitarie*, Vol. 1964, Roma, 1967.  
ISTAT: *Classificazione delle malattie e cause di morte*, Roma, 1951.  
LEMAIRE A. e EMERIT J.: *Rev. du Prat.*, 14, 2527, 1964.  
RIEUX J. e BOUILLOT J.: *Traité des Maladies Professionnelles*, Paris, 1948.  
SPELLBERG M. A.: *Le malattie del fegato*, Roma, 1957.  
STANCARI V. e GHERARDI G.: *Osservazioni sull'alcoolismo nei lavoratori edili*, Medicina Sociale, 3, 92, 1967.

Prof. MAURIZIO BARBERI  
L. D. di Statistica Sanitaria

## SULLE PROBABILITA' PARZIALI INDIPENDENTI DI MORTE PER UNA DATA CAUSA IN PRESENZA DI CAUSE MULTIPLE

Il tema che mi propongo di trattare prende spunto dalla lettura di una delle ultime opere del compianto Prof. Adolfo Del Chiaro (a) dedicata ai metodi di eliminazione e delle « Tavole di mortalità per cause », pubblicate dall'ISTAT ad integrazione delle tavole di mortalità generale costruite in relazione al Censimento del 1961 ed all'osservazione del periodo 1960-62 (b).

Nella sua opera il Del Chiaro avendo presenti le svariate applicazioni dei procedimenti di eliminazione, non solo nel campo demografico e biologico, ma anche in quello industriale, si sofferma sulla misura della probabilità di eliminazione di collettività soggette ad una o più cause di eliminazione nell'ipotesi sia di collettività chiuse che di collettività aperte. Il problema è stato ripreso in epoca recente anche dal Cacciafesta (c) con specifico riferimento alle applicazioni nel campo delle cause di morte. Senza risalire all'anteguerra, o addirittura al secolo scorso, all'estero il problema è stato recentemente trattato sia dal punto di vista medico-statistico sia dal punto di vista attuariale da vari Autori tra i quali il Cornfield, il Kimball ed il Chiang (d).

Nonostante questi precedenti i quali dimostrano l'importanza e l'attualità del problema della misura della probabilità di morte in una collettività soggetta a cause multiple di morte, pochi Paesi all'infuori dell'Italia, per merito dell'ISTAT, hanno affrontato lo studio sul piano pratico attraverso la costruzione di appropriate tavole di mortalità per

---

(a) A. DEL CHIARO: *Tavole di eliminazione*. Boringhieri, Torino, 1958. - (b) ISTAT: *Tavole di mortalità per regioni e cause di morte della popolazione italiana 1960-1962*. Annali di Statistica, serie VIII, vol. 19, 1966. - (c) R. CACCIAFESTA: *Statistica Sanitaria e assicurazione vita*. Rivista Italiana di Econ. Demogr. e Stat., luglio-dicembre 1965. - (d) J. CORNFIELD: *The estimation of the probability of developing a disease in the presence of competing risks*. J. Amer. Publ. Health Ass., vol. 47, 1957. - A. W. KIMBALL: *Disease incidence estimation in populations subject to multiple causes of death*. ISI Bull., vol. 36, 1958. C. L. CHIANG: *A stochastic study of the life table and its applications*. Biometrics, vol. 16, 1960; vol. 17, 1961.

cause. Del resto l'Italia in questo campo è stata sempre all'avanguardia, come ebbi a ricordare in precedenti studi sull'argomento (a).

Così stando le cose e prendendo lo spunto dall'avvenuta costruzione delle tavole di mortalità per cause e dal tema del presente Simposio (le malattie del fegato rappresentano un gruppo di cause di morte di notevole importanza dal punto di vista della moderna medicina preventiva), si ritiene opportuno riprendere in esame il problema per approfondire alcuni aspetti lasciati nell'ombra dalle precedenti trattazioni, volte generalmente a finalità più astratte. In conformità a tale intento, quindi, dopo aver riassunto nella prima sezione di questa nota i termini del problema, ci si soffermerà nella seconda su alcune applicazioni e interpolazioni delle tavole di mortalità per cause basate sul concetto di probabilità dipendenti, per passare, nella terza sezione, ad approfondire le questioni concettuali e teoriche del calcolo delle probabilità indipendenti di morte che intervengono precipuamente nello studio di importanti cause, tra le quali appunto la mortalità per malattie del fegato e delle vie biliari.

1. *La probabilità di morte per cause in una popolazione soggetta a più cause di morte*

Il modello teorico che è fondamento della costruzione delle tavole di mortalità generale è quello di una collettività chiusa soggetta ad una sola causa di eliminazione: la morte. Ogni soggetto di questa collettività è esposto ad un rischio unico e non ripetibile, concretizzato nel generico evento della morte. Tale evento è considerato come un accidente isolato non legato a circostanze di cause specifiche: lo schema costituisce perciò la configurazione più elementare del processo di eliminazione, paragonabile allo schema bernoulliano nella teoria dei campioni casuali. Ma proprio a motivo di questa semplicità elementare lo schema in questione costituisce un'astrazione rispetto alla concreta realtà dei processi di eliminazione in una collettività sia chiusa sia aperta. Su ogni elemento della collettività non incombe un generico e per così dire anonimo rischio di morte, ma molteplici rischi di morte, posti in essere dalla compresenza e dall'azione delle varie cause di morte sia naturali che violente. Su ogni individuo incombe, perciò, non semplicemente il rischio di morte, ma il rischio di morte per una data causa fra più cause coesistenti.

Il problema presenta numerosi aspetti concreti che si trovano talvolta esemplificati nei lavori citati. Un primo esempio può essere quello relativo ad un individuo che, essendo affetto da lunga data da cardiopatia reumatica, muore per necrosi acuta da epatite virale all'età  $x$ . Ad evento

---

(a) M. BARBERI: *Sulle tavole di mortalità per cause della popolazione italiana*. Rivista Italiana di Econ., Demogr. e Stat., vol. XVII, 1963.

accaduto, l'individuo non è più soggetto al rischio di morte per cardiopatia, ma al tempo stesso non risulta più tra i sopravvissuti all'età  $x+1$ . E' evidente perciò che la considerazione della cardiopatia come rischio di morte per l'individuo in questione deve tener conto dell'effetto di tutte le cause che operano nella collettività cui l'individuo appartiene. Un secondo esempio può essere quello di un individuo soggetto ad una malattia cronica (ad esempio cirrosi epatica) che muore per collasso cardiocircolatorio. In questo caso si hanno due cause di morte « concorrenti » fra loro (« competing risks », nel linguaggio attuariale). Un altro caso che frequentemente si presenta nelle ricerche di patologia medica si verifica quando, ad esempio, si debba stimare l'intervallo di tempo intercedente fra l'accertamento diagnostico e il decesso causato da una data malattia (ad esempio, tumore maligno) in un gruppo di pazienti esposti a tale rischio di morte.

Questi problemi hanno una spiccata analogia con quelli che si presentano nella teoria statistica delle correlazioni multiple. Anche qui si pone il problema di misurare il legame intercedente tra una variabile e diverse altre variabili compresenti negli individui che formano la collettività studiata. Tale problema, come è noto (a), viene risolto secondo due criteri che danno luogo ai coefficienti di correlazione multipla totale, detta anche di ordine zero, ed ai coefficienti di correlazione parziale. Ad esempio nel caso di una correlazione lineare del tipo

$$z = ax + by$$

in cui  $z$ ,  $x$ ,  $y$  sono scarti dei valori dalle rispettive medie, i coefficienti di regressione  $a$ ,  $b$  possono essere espressi rispettivamente dalle relazioni

$$a = \frac{\sigma_z}{\sigma_x} \cdot r_{zx \cdot 0}$$

$$b = \frac{\sigma_z}{\sigma_y} \cdot r_{zy \cdot 0}$$

$$a = \frac{\sigma_z}{\sigma_x} \cdot r_{zx \cdot y}$$

$$b = \frac{\sigma_z}{\sigma_y} \cdot r_{zy \cdot x}$$

In ambedue le relazioni i coefficienti di correlazione multipla sono funzioni di correlazione semplice fra le variabili considerate due a due.

Nel caso dei coefficienti  $r_{zx \cdot 0}$ ,  $r_{zy \cdot 0}$ , la correlazione tra coppie di variabili cioè tra  $z$  ed  $x$  e tra  $z$  ed  $y$  sono considerate singolarmente come se si trattasse di correlazioni semplici, cioè prescindendo dall'esistenza della terza variabile, per cui l'indice zero sta a significare che la terza variabile si considera inesistente, cioè come se avesse valore nullo.

---

(a) B. BARBERI: *Metodi statistici nelle ricerche economiche e sociali*, Borin-ghieri, Torino, 1967.

Nel caso dei coefficienti  $r_{zx \cdot y}$ ,  $r_{zy \cdot x}$ , la correlazione parziale tra le coppie di variabili è ugualmente considerata singolarmente, cioè prescindendo dalla terza variabile, ma nell'ipotesi che l'effetto di questa sia stato eliminato, vale a dire supponendo costante la terza variabile. In altre parole i coefficienti di correlazione parziale si riferiscono non a tutti gli individui della collettività ma a gruppi (parziali) di individui preliminarmente resi volta a volta omogenei ed omogradi rispetto al terzo carattere considerato.

Secondo questa analogia, dunque, nel caso delle probabilità multiple di morte l'analisi precedente conduce a distinguere i seguenti tipi di probabilità (a):

TIPI DI PROBABILITÀ	PROBABILITÀ PARZIALI		PROBABILITÀ TOTALI
Dipendenti o grezze . . . . .	$q_{xk \cdot 1}$	$q_{xk \cdot 1,2}$	$q_{xk}$
Indipendenti o nette . . . . .	$Q_{xk}$	$Q_{x \cdot k}$	—
Ordinarie . . . . .	—	—	$q_x$

Dal punto di vista terminologico conviene osservare che le espressioni di probabilità dipendenti e indipendenti sono prevalentemente usate nel campo attuariale, mentre nel campo medico e biologico sono preferibilmente usate, specialmente dagli Autori di lingua anglosassone, le espressioni di probabilità grezze e nette, adottate in particolare dal Chiang nello studio citato. La spiegazione di questa terminologia si trova nelle seguenti definizioni:

a) probabilità dipendenti o grezze

$q_{xk}$  = probabilità di morte per la causa  $k$  all'età  $x$  nell'ipotesi che unitamente ad essa possono aver agito anche tutte le altre cause;

$q_{xk \cdot 1}$  = probabilità di morte per la causa  $k$  se la causa concorrente  $k = 1$  è eliminata;

$q_{xk \cdot 1,2}$  = probabilità di morte per la causa  $k$  se sono eliminate le cause  $k = 1$  e  $k = 2$ ;

b) probabilità indipendenti o nette parziali

$Q_{xk}$  = probabilità di morte all'età  $x$  se la causa  $k$  è la sola causa di morte;

(a) C. L. CHIANG: *On the probability of death from specific causes in the presence of competing risks*. Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, vol. IV (Biology and Problems of Health), Berkeley, 1961.

$Q_{x \cdot k}$  = probabilità di morte all'età  $x$  se la causa  $k$  è eliminata come causa di morte;

c) probabilità ordinarie o generiche di morte ( $q_x$ ), prescindendo cioè dalla causa, considerate nelle tavole di mortalità generale.

Questa sistematica delle varie definizioni di probabilità di morte ed in generale di eliminazione vale non solo per le collettività costituite da popolazioni umane, ma anche per collettività di altri esseri biologici, ad esempio un gruppo di animali nel corso di un esperimento per la determinazione della dose letale di un farmaco ecc., ed anche per collettività di oggetti fisici, come il parco macchine in un impianto industriale, come è stato esemplificato da Del Chiaro nell'opera ricordata.

Dal punto di vista applicativo occorre osservare che in pratica le probabilità misurabili direttamente sono:

$q_{xk}$  = probabilità dipendenti o grezze totali;

$q_x$  = probabilità ordinarie o generali.

I quattro tipi di probabilità parziali, sia dipendenti sia indipendenti, possono essere solo calcolate indirettamente in base alle due precedenti probabilità totali. Questi calcoli però non sempre sono possibili nelle popolazioni umane per la difficoltà di disporre dei dati statistici appropriati.

Dal punto di vista scientifico ed operativo, specialmente nel campo attuariale, di preminente importanza sono le probabilità indipendenti di morte alle quali nel seguito si farà riferimento.

## 2. Le tavole di mortalità per cause

Le usuali tavole di mortalità per cause, come quelle pubblicate dall'ISTAT, appartengono al tipo delle probabilità dipendenti o grezze di morte denominate col simbolo  $q_{xk}$ . A loro volta queste tavole sono basate sulle tavole di mortalità generale  $q_x$ , le quali perciò costituiscono il pilastro dell'intera costruzione. Il collegamento tra le probabilità di morte  $q_{xk}$  e le probabilità generali  $q_x$  si attua attraverso un terzo tipo di probabilità di morte avente la natura di probabilità condizionale (a) direttamente ricavabile dalle statistiche correnti.

Come è stato detto nella definizione,  $q_{xk}$  è la probabilità di morte all'età  $x$  per la causa  $k$  in presenza di tutte le altre cause. La probabilità ordinaria  $q_x$ , come noto, non è altro che il rapporto

$$q_x = \frac{M_x}{S_x} \quad [1]$$

(a) M. BARBERI: *Sulle tavole di mortalità per cause della popolazione italiana*. Rivista Italiana di Econ., Demogr. e Stat., vol. XVII, 1963.

tra il totale dei morti all'età  $x$  e gli esposti (sopravviventi) all'età  $x$  della stessa collettività. Le statistiche correnti considerano la collettività  $M_x$  scissa negli aggregati parziali corrispondenti alle varie cause  $k = 1, 2, \dots, k$  di morte, cioè

$$M_x = M_{x1} + M_{x2} + \dots + M_{xk} \quad [2]$$

Sostituendo nella [1] si ottiene

$$q_x = \frac{M_{x1}}{S_x} + \frac{M_{x2}}{S_x} + \dots + \frac{M_{xk}}{S_x} \quad [3]$$

La probabilità dipendente totale  $q_{xk}$  non è altro che il valore

$$q_{xk} = \frac{M_{xk}}{S_x} \quad [4]$$

Moltiplicando e dividendo per  $M_x$ , questa espressione può mettersi sotto la forma

$$q_{xk} = \frac{M_x}{S_x} \cdot \frac{M_{xk}}{M_x} \quad [5]$$

La prima frazione è la probabilità ordinaria già indicata, cioè

$$q_x = \frac{M_x}{S_x}$$

e la seconda, che può scriversi

$$\hat{q}_{xk} = \frac{M_{xk}}{M_x} \quad [6]$$

la probabilità « condizionale » di morte per la causa  $k$ . Tale probabilità non è altro che il rapporto di composizione tra i deceduti per una data causa e il totale dei morti della stessa età. La [5] può perciò scriversi

$$q_{xk} = q_x \cdot \hat{q}_{xk} \quad [7]$$

Questa è l'equazione fondamentale (a) che lega le probabilità di morte  $q_{xk}$ ,  $q_x$ , che figurano nell'ultima colonna del prospetto più sopra illustrato, con la probabilità condizionale definita dalla [6].

(a) Dalle relazioni e definizioni che precedono si vede immediatamente, sommando membro a membro la [7] per tutte le cause di morte  $k = 1, 2, \dots, k$ , che sussiste l'importante relazione

$$\sum q_{xk} = q_x \sum \hat{q}_{xk}$$

Essendo per definizione

$$\sum \hat{q}_{xk} = 1$$

la relazione precedente diventa

$$\sum q_{xk} = q_x$$

La somma delle probabilità dipendenti di morte per le singole cause, ad una determinata età, è uguale alla probabilità generale di morte alla stessa età. Questa relazione esprime cioè il carattere additivo delle probabilità dipendenti di cui è stato fatto cenno precedentemente.

Le tavole di mortalità per cause non sono che l'applicazione della [7] alle statistiche della mortalità per cause ed alle tavole di mortalità generale relative allo stesso periodo osservazionale. Esse apportano, come è stato detto, un notevole contributo alla più approfondita conoscenza dei fenomeni della mortalità. A titolo di esempio può essere sufficiente rilevare che esse permettono di « organizzare » il sistema delle cause di morte prendendo come criterio organizzatore la forma della curva delle probabilità di morte per cause secondo l'età. Infatti, dai dati contenuti nelle tavole ISTAT si vede immediatamente che lo studio della forma delle curve della mortalità conduce oggettivamente a cinque grandi raggruppamenti delle cause di morte che per brevità possono essere designati con le lettere A, B, C, D, E.

La cause del gruppo A sono generalmente caratterizzate da una curva di probabilità decrescente fin verso i 10 anni di età e crescente fino alle età terminali della vita, con un minimo nell'intervallo 5-10 anni. La curva ha la caratteristica forma di una catena appesa ai due estremi e, nell'ipotesi che essa sia formata da dati omogenei e simmetrici, può essere interpolata da un arco di parabola col vertice verso il basso: in matematica essa viene detta catenaria (a) ed è di grande importanza nella teoria dei ponti sospesi, di cui ricorda la forma.

Particolarmente istruttive sono le forme delle curve di probabilità che caratterizzano le cause raggruppate in B e C. Nel primo di tali gruppi la curva ha un andamento esponenziale e parte dai 15-20 anni di età fino alle età estreme. Le curve del gruppo C hanno un andamento che si avvicina a quello di tipo logistico nel senso che cresce a partire dai 35-40 anni con un tasso però decrescente per cui raggiunge un punto critico intorno ai 70-75 anni, a partire dal quale si mantiene stazionaria o accenna a decrescere.

La curva del gruppo D si concentra alle età estreme e quella del gruppo E non ha un definito andamento rispetto all'età.

Questi rapidi cenni descrittivi permettono di scorgere il contenuto bio-patologico delle varie cause. Nel sistema generale delle malattie e cause di morte le cause del gruppo A possono considerarsi originate da fattori esterni che « aggrediscono » gli organismi con effetti tanto più rilevanti quanto minori sono le capacità di resistenza degli organismi stessi, sia perché in fase di formazione e di sviluppo, come è appunto dalla nascita fino ai 10-12 anni circa, sia perché in fase di declino fisiologico, come è nelle età molto avanzate. Per alcune cause il rischio di soccombere all'aggressione è più elevato nei primi anni d'età che negli ultimi, come

---

(a) Per la genesi e la forma analitica delle catenarie e di altre curve trascendenti di più comune impiego nella statistica, cfr. B. BARBERI: *Il metodo statistico nello studio dei fenomeni osservazionali*. Boringhieri, Torino, 1962.



nel caso delle malattie dell'apparato respiratorio; per altre si verifica il caso contrario, come per alcune malattie infettive.

Tutt'altra configurazione bio-patologica presentano le cause del gruppo B, le quali si caratterizzano come endogene, cioè generate dallo stesso organismo in seguito a squilibri metabolici, ormonali, circolatori, psichici, ecc. Tipico esempio di tale gruppo di cause possiamo considerare le affezioni dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le turbe circolatorie del sistema nervoso centrale. Si può presumere che l'insorgenza delle malattie di cui trattasi sia il risultato di uno squilibrio dinamico tra il tasso, diciamo così, di metabolismo ed il tasso di usura degli organismi, in rapporto specialmente a determinate condizioni ambientali e lavorative di tipo urbano ed industriale.

La natura tumorale delle malattie del gruppo C, implicante un lungo periodo di « induzione » del processo (a), spiega l'insorgenza di esse a partire generalmente dai 40 anni d'età. L'andamento caratteristico della curva, rapidamente crescente prima e stazionario negli ultimi anni o addirittura con accenno a diminuire nelle età terminali, è ben noto agli studiosi dei problemi connessi con la mortalità per tumori maligni sia dal punto di vista medico che da quello statistico e demografico e solo in parte può essere spiegato da un difetto di rilevazione a causa delle difficoltà materiali che incontrano i medici curanti nel formulare una esatta diagnosi nelle età molto avanzate.

Per quanto riguarda le cause raccolte sotto la lettera D basti accennare in questa sede che esse riguardano cause di morte legate soprattutto ai fenomeni di sviluppo dell'organismo e di senescenza, ponendosi quindi ai limiti tra la patologia vera e propria e la biologia per cui ad esse può ben applicarsi il concetto di cause-ombra. Nelle età iniziali comprendono malformazioni congenite o altri difetti di sviluppo, le cause di morte perinatale in genere, compresi i traumatismi ostetrici. Nelle età terminali comprendo, come abbiamo detto, le cause originate dal decadimento dell'organismo dovuto alle senilità (b).

La mortalità nel gruppo E è rappresentata dalle cause di morte violenta od accidentale e trovasi al di fuori del quadro della patologia medica in senso stretto.

### 3. *Le probabilità indipendenti di morte per cause*

Le probabilità grezze (dipendenti), di cui è stato detto nella precedente sezione, forniscono la misura della probabilità di morte per una

---

(a) M. BARBERI: *Recenti modelli teorici di carcinogenesi*, Annali di Statistica, serie VIII, vol. 14, 1964. - (b) M. LIVI-BACCI: *Alcune considerazioni sulle tendenze della mortalità senile e sull'eventuale influenza selettiva della mortalità infantile*. Atti della XVIII riunione scientifica della Società Italiana di Economia, Demografia e Statistica, vol. IV, Palermo, 13-15 dicembre 1962.

determinata causa a prescindere dall'azione di tutte le altre cause compresenti. Esse sono state paragonate alla correlazione lineare multipla totale nello studio delle relazioni di una variabile dipendente da più variabili, in cui la variabile dipendente si comporti come avulsa dalle altre variabili singolarmente considerate, come se le altre non esistessero. Ma sia nel campo medico che in quello attuariale si pone l'esigenza del calcolo della probabilità indipendente parziale di morte, isolando la causa  $k$  da tutte le altre, e cioè facendo l'ipotesi che la causa  $k$  sia la sola ad agire. Questa ipotesi conduce in pratica alla probabilità che più sopra è stata denotata col simbolo  $Q_{xk}$ . L'ipotesi invece della probabilità di morte nel caso in cui la causa  $k$  sia eliminata conduce alla probabilità indipendente parziale denotata col simbolo  $Q_{x \cdot k}$  la cui analogia con la regressione parziale è evidente.

Queste due fondamentali probabilità non possono essere ottenute direttamente e debbono essere calcolate indirettamente in funzione della probabilità grezza dipendente  $q_{xk}$ , di cui è stato detto nella precedente sezione, e dalla probabilità  $q_x$  fornita dalle tavole di mortalità generale

Introducendo alcune ipotesi semplificatrici concernenti specialmente il comportamento della probabilità di morte nei primi anni d'età, le due probabilità indipendenti parziali di cui trattasi possono essere calcolate mediante le formule

$$\begin{aligned} Q_{xk} &= 1 - (1 - q_x)^{q_{xk}/q_x} \\ Q_{x \cdot k} &= 1 - (1 - q_x)^{(q_x - q_{xk})/q_x} \end{aligned} \quad [8]$$

Il calcolo di  $Q_{xk}$  e  $Q_{x \cdot k}$  può essere fatto direttamente attraverso i logaritmi

$$\begin{aligned} \log (1 - Q_{xk}) &= \frac{q_{xk}}{q_x} \log (1 - q_x) \\ \log (1 - Q_{x \cdot k}) &= \frac{q_x - q_{xk}}{q_x} \log (1 - q_x) \end{aligned} \quad [9]$$

Nel campo attuariale invece di operare sulla probabilità di morte si usa effettuare i calcoli sui dati assoluti dei morti e dei sopravvissuti. Sostituendo al posto di  $q_x$ ,  $q_{xk}$  le espressioni da cui derivano e semplificando, le due formule [8] possono scriversi

$$\begin{aligned} Q_{xk} &= 1 - \left(1 - \frac{M_x}{S_x}\right)^{M_{xk}/M_x} \\ Q_{x \cdot k} &= 1 - \left(1 - \frac{M_x}{S_x}\right)^{\left(1 - \frac{M_{xk}}{M_x}\right)} \end{aligned} \quad [10]$$

Nella seconda delle [10] la differenza all'esponente può scriversi

$$1 - \frac{M_{xk}}{M_x} = \frac{M_x - M_{xk}}{M_x} = \frac{M_{x \cdot k}}{M_x} \quad [11]$$

in cui  $M_{x \cdot k}$  è il numero dei morti all'età  $x$  per tutte le altre cause esclusa la causa  $k$ .

La seconda delle [10] può perciò scriversi

$$Q_{x \cdot k} = 1 - \left(1 - \frac{M_x}{S_x}\right)^{M_{x \cdot k}/M_x} \quad [10 \text{ bis}]$$

ottenendo così un'equazione perfettamente simmetrica alla prima delle [10] che fornisce  $Q_{xk}$ .

Una soluzione approssimativa della prima delle [10], valida perciò anche per la [10 bis], è stata data dal Wiesler (a) mediante applicazione della formula del binomio.

Dalle [10] e [10 bis] quindi, tenendo presente che

$$M_x - M_{xk} = M_{x \cdot k}$$

col metodo del Wiesler si perviene alle formule correnti approssimate

$$Q_{xk} = \frac{M_{xk}}{S_x - \frac{M_x - M_{xk}}{2}} \quad [11 \text{ bis}]$$

$$Q_{x \cdot k} = \frac{M_{x \cdot k}}{S_x - \frac{M_x - M_{x \cdot k}}{2}} = \frac{M_x - M_{xk}}{S_x - \frac{M_{xk}}{2}}$$

Disponendosi, come è il caso per le tavole di mortalità italiana per cause, delle probabilità  $q_{xk}$  e  $q_x$ , le formule precedenti possono mettersi dividendo numeratore e denominatore per  $S_x$ , sotto la forma

$$Q_{xk} = \frac{q_{xk}}{1 - \frac{1}{2}(q_x - q_{xk})} \quad [12]$$

$$Q_{x \cdot k} = \frac{q_x - q_{xk}}{1 - \frac{1}{2}q_{xk}}$$

(a) H. WIESLER: *The investigation of mortality*. Annals of Life Insurance Medicine, vol. I, 1962.

Metendo in evidenza  $q_{xk}$ , cioè ponendo

$$q_x - q_{xk} = q_{xk} \left( \frac{q_x}{q_{xk}} - 1 \right)$$

le due equazioni possono scriversi

$$Q_{xk} = \frac{q_{xk}}{1 - \frac{q_x/q_{xk} - 1}{2} q_{xk}} \quad [12 \text{ bis}]$$

$$Q_{x \cdot k} = \frac{q_{xk} (q_x/q_{xk} - 1)}{1 - \frac{1}{2} q_{xk}}$$

Denotando col nome « coefficiente di correzione » le espressioni che si ricavano dalle equazioni precedenti e cioè rispettivamente

$$C_{xk} = \frac{1}{1 - \frac{q_x/q_{xk} - 1}{2} q_{xk}} \quad [13]$$

$$C_{x \cdot k} = \frac{q_x/q_{xk} - 1}{1 - \frac{1}{2} q_{xk}}$$

si può porre, per comodità di confronto,

$$\alpha = q_x/q_{xk} - 1$$

in cui  $\alpha$  è una quantità positiva superiore all'unità.

Le formule dei coefficienti di correzione possono perciò scriversi

$$C_{xk} = \frac{1}{1 - \frac{\alpha}{2} q_{xk}} \quad [13 \text{ bis}]$$

$$C_{x \cdot k} = \frac{\alpha}{1 - \frac{1}{2} q_{xk}}$$

Si vede che il coefficiente  $C_{x \cdot k}$  è generalmente superiore al coefficiente  $C_{xk}$  per la stessa causa e per la stessa classe di età.

Sostituendo nelle [13] si arriva al risultato finale

$$Q_{xk} = C_{xk} \cdot q_{xk} \quad [14]$$

$$Q_{x \cdot k} = C_{x \cdot k} \cdot q_{xk}$$

Riassumendo il significato di questi risultati in base alle formule da cui provengono, può dirsi che le probabilità indipendenti di morte  $Q_{xk}$  all'età  $x$  nell'ipotesi che la causa  $k$  è la sola ad agire, sono meno elevate delle probabilità indipendenti di morte  $Q_{x \cdot k}$  che si hanno nell'ipotesi che la causa  $k$  sia eliminata come causa di morte.

Dalle formule si vede che il fattore caratterizzante questo differente livello di probabilità indipendente di morte è costituito dal parametro  $\alpha$  che perciò potrebbe essere denominato « parametro discriminante » delle probabilità indipendenti.

Ai fini della interpretazione di tale parametro può essere utile ricordare che

$$q_{xk} = q_x \hat{q}_{xk}$$

in cui  $\hat{q}_{xk} = M_{xk}/M_x$  è la probabilità condizionale di morte all'età  $x$  per la causa  $k$  fornita direttamente dalle statistiche delle cause di morte.

Si vede che

$$\frac{q_x}{q_{xk}} = \frac{1}{\hat{q}_{xk}} = \frac{M_x}{M_{xk}} \quad [15]$$

per cui, sostituendo si ha

$$\alpha = \frac{q_x}{q_{xk}} - 1 = \frac{M_x}{M_{xk}} - 1$$

Il rapporto  $M_x/M_{xk}$ , maggiore dell'unità, si avvicina all'unità quanto più è elevato il peso della causa di morte  $k$  sul complesso delle cause relative ad una età  $x$ , mentre è elevato per le piccole cause di morte.

Per una causa di morte per la quale si possa ritenere approssimativamente

$$\frac{M_x}{M_{xk}} = 1$$

le due probabilità indipendenti di morte sono approssimativamente uguali fra loro ed uguali alla probabilità dipendente  $q_{xk}$ .

Questo risultato dimostra la fondamentale importanza sia dal punto di vista attuariale sia dal punto di vista medico delle statistiche delle cause di morte che forniscono i rapporti  $M_x/M_{xk}$  necessari per interpretare le cause delle divergenze ora analizzate. In attuarialità la probabilità indipendente di morte  $Q_{xk}$ , col significato già enunciato di probabilità di morte all'età  $x$  nell'ipotesi che essa sia la sola ad agire, riveste particolare importanza soprattutto nelle applicazioni in campo assicurativo. Nel campo medico è evidente che interessa anche la seconda probabilità di morte analizzata, cioè la probabilità indipendente  $Q_{x \cdot k}$ , nell'ipotesi che la causa  $k$  sia eliminata come causa di morte. Ciò per studiare il com-

portamento della mortalità generale depurata, se così si può dire, dell'influenza della causa  $k$  di morte in esame.

Nelle tavole da 1 a 4 si riportano i risultati del calcolo delle probabilità indipendenti di morte secondo le due espressioni [12 bis] con riferimento alla cirrosi epatica, alle altre malattie del fegato e delle vie biliari, ai tumori primitivi del fegato e delle vie biliari, secondo i raggruppamenti riportati nelle tavole di mortalità per cause della popolazione italiana. Poiché le cause in esame, che costituiscono il tema del presente Simposio, hanno un peso relativamente piccolo sulla mortalità generale, ai fini del confronto diretto con il comportamento del parametro  $\alpha$  per cause di morte di maggiore entità sono state calcolate tali probabilità indipendenti anche per il complesso dei tumori maligni.

Nelle tavole le probabilità così calcolate vengono confrontate anche con le corrispondenti probabilità ordinarie e con le probabilità grezze dipendenti, fornite dalle tavole di mortalità per cause.

Come si vede, le considerazioni che possono trarsi dai calcoli effettuati riguardano soprattutto il comportamento del parametro  $\alpha$  che, come si è detto, assume valori molto alti per cause di morte di non eccessivo peso sulla mortalità generale, fino a diventare molto piccolo per cause di morte, come ad esempio i tumori maligni, il cui peso sulla mortalità generale è relativamente molto alto.

Per quanto riguarda il comportamento rispetto all'età del parametro, rappresentativo del rapporto  $q_x/q_{xk}$  e quindi come si è visto nella [15] del rapporto  $M_x/M_{xk}$  tra i morti per tutte le cause all'età  $x$  e i morti per la causa in esame alla stessa età, si nota che il valore di  $\alpha$  diminuisce più o meno accentuatamente dalle età giovanili fino alle età medie della vita per poi ritornare ai valori primitivi per le classi di età avanzate. Le età di minore incidenza del rapporto sono strettamente dipendenti, come è logico, dai fattori etiopatogenetici dei singoli gruppi di cause, rappresentando cioè le classi di età in cui il rischio di morte è proporzionalmente maggiore.

Per quanto riguarda invece le probabilità indipendenti di morte calcolate con le formule anzidette, si nota che esse coincidono con le corrispondenti probabilità grezze o ordinarie a seconda delle due ipotesi trattate nelle prime classi di età. Esse divergono nelle età successive con intensità maggiore o minore a seconda del peso delle singole cause di morte rispetto alla mortalità generale.

#### 4. Considerazioni finali

Nel campo medico la teoria delle probabilità indipendenti di morte per causa trova particolare applicazione nelle indagini di « follow-up » che vengono condotte specialmente negli istituti per lo studio dei tumori maligni, sulla base delle schede individuali dei ricoverati. Una di tali

TAV. I — PROBABILITÀ INDIPENDENTI DI MORTE NELL'IPOTESI CHE LA CIRROSI EPATICA SIA ELIMINATA COME CAUSA DI MORTE ( $Q_{x \cdot k}$ ) OPPURE SIA LA SOLA CAUSA DI MORTE ( $Q_{xk}$ )

(Quozienti per 100.000)

CLASSI DI ETÀ (anni)	DATI GENERALI			CALCOLO DELLE PROBABILITÀ			
	$q_x$	$q_{xk}$	$\alpha$	$C_{x \cdot k}$	$Q_{x \cdot k}$	$C_{xk}$	$Q_{xk}$

*Maschi*

5-10 . . . . .	329,52	1,05	312,82	312,82	328,47	1,001	1,05
10-15 . . . . .	298,82	0,78	382,10	382,10	298,04	1,001	0,78
15-20 . . . . .	568,61	1,19	476,82	476,82	567,42	1,002	1,19
20-25 . . . . .	672,34	1,68	399,20	399,20	670,66	1,003	1,68
25-30 . . . . .	705,95	4,87	143,97	143,97	701,08	1,003	4,88
30-35 . . . . .	854,02	15,46	54,24	54,24	838,56	1,004	15,52
35-40 . . . . .	1.145,59	38,49	28,76	28,76	1.107,10	1,005	38,70
40-45 . . . . .	1.681,91	78,55	20,41	20,41	1.603,36	1,008	79,18
45-50 . . . . .	2.640,81	139,43	17,93	17,94	2.491,37	1,012	141,19
50-55 . . . . .	4.400,21	249,05	16,66	16,69	4.398,22	1,021	254,32
55-60 . . . . .	7.208,02	374,10	18,26	18,29	6.842,28	1,035	387,33
60-65 . . . . .	11.024,84	515,96	20,36	20,41	10.530,74	1,055	544,57
65-70 . . . . .	15.951,93	662,01	23,09	23,06	15.265,95	1,082	716,80
70-75 . . . . .	23.286,03	686,94	32,60	32,71	22.469,53	1,127	774,44
75-80 . . . . .	35.189,43	580,63	59,65	59,81	34.737,48	1,209	702,12
80-85 . . . . .	50.611,19	389,71	128,87	129,12	50.019,35	1,335	520,37
85-90 . . . . .	67.406,57	229,18	293,12	293,45	67.252,87	1,505	345,09

*Femmine*

5-10 . . . . .	252,31	1,19	211,02	211,02	251,12	1,001	1,19
10-15 . . . . .	195,22	0,49	397,40	397,40	194,73	1,000	0,49
15-20 . . . . .	239,77	0,98	243,66	243,66	238,89	1,001	0,98
20-25 . . . . .	315,19	1,54	203,66	203,66	313,65	1,001	1,54
25-30 . . . . .	410,30	2,95	138,10	138,10	407,35	1,002	2,95
30-35 . . . . .	539,41	7,44	71,50	71,50	531,97	1,002	7,45
35-40 . . . . .	744,11	12,65	57,82	57,82	731,46	1,003	12,69
40-45 . . . . .	1.080,97	27,24	38,68	38,68	1.053,73	1,005	27,38
45-50 . . . . .	1.575,57	43,49	35,20	35,20	1.532,08	1,007	43,82
50-55 . . . . .	2.433,77	78,61	29,96	29,96	2.355,16	1,011	79,54
55-60 . . . . .	3.819,28	129,09	28,58	28,59	3.690,68	1,018	131,51
60-65 . . . . .	6.074,73	168,27	35,10	35,12	5.909,64	1,030	173,39
65-70 . . . . .	10.506,84	204,08	49,50	49,55	10.112,16	1,053	214,93
70-75 . . . . .	17.619,03	222,00	78,34	78,42	17.409,24	1,095	243,14
75-80 . . . . .	29.673,80	219,59	134,13	134,27	29.483,94	1,172	257,51
80-85 . . . . .	45.139,66	180,56	248,99	249,21	44.997,35	1,289	232,91
85-90 . . . . .	62.504,40	126,86	491,70	492,00	62.415,12	1,453	184,35

TAV. 2 — PROBABILITÀ INDIPENDENTI DI MORTE NELL'IPOTESI CHE LE « ALTRE MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI » SIANO ELIMINATE COME CAUSA DI MORTE ( $Q_{x \cdot k}$ ) OPPURE SIANO LA SOLA CAUSA DI MORTE ( $Q_x$ )  
(Quozienti per 100.000)

CLASSI DI ETÀ (anni)	DATI GENERALI			CALCOLO DELLE PROBABILITÀ			
	$q_x$	$q_{xk}$	$\alpha$	$C_{x \cdot k}$	$Q_{x \cdot k}$	$C_{xk}$	$Q_{xk}$

*Maschi*

5-10 . . . . .	329,52	4,22	77,08	77,08	325,27	1,001	4,22
10-15 . . . . .	298,82	1,97	150,68	150,68	296,83	1,001	1,97
15-20 . . . . .	568,61	2,90	195,07	195,07	565,70	1,001	2,90
20-25 . . . . .	672,34	4,44	150,42	150,42	667,86	1,003	4,45
25-30 . . . . .	705,95	4,59	152,80	152,80	701,35	1,003	4,60
30-35 . . . . .	854,02	8,62	98,07	98,07	845,36	1,004	8,65
35-40 . . . . .	1.145,59	14,78	76,50	76,50	1.130,67	1,005	14,85
40-45 . . . . .	1.681,91	20,18	82,34	82,34	1.661,72	1,008	20,34
45-50 . . . . .	2.640,81	28,58	88,28	88,28	2.611,32	1,013	29,96
50-55 . . . . .	4.400,21	40,92	106,53	106,55	4.360,02	1,022	41,82
55-60 . . . . .	7.208,02	60,54	118,06	118,09	7.149,16	1,037	62,77
60-65 . . . . .	11.024,87	89,31	122,44	122,49	10.939,67	1,057	94,40
65-70 . . . . .	15.951,93	119,64	132,33	132,40	15.840,33	1,085	129,80
70-75 . . . . .	23.286,03	144,37	160,28	160,39	23.155,04	1,130	163,13
75-80 . . . . .	35.189,43	182,98	191,31	191,48	35.037,02	1,204	220,31
80-85 . . . . .	50.611,19	202,44	249,00	249,23	50.454,12	1,337	270,66
85-90 . . . . .	67.406,57	215,70	310,57	310,96	67.074,07	1,505	324,62

*Femmine*

5-10 . . . . .	252,31	2,49	100,32	100,32	249,79	1,001	2,49
10-15 . . . . .	195,22	1,91	101,20	101,20	193,29	1,000	1,91
15-20 . . . . .	239,77	1,87	127,21	127,21	237,88	1,001	1,87
20-25 . . . . .	315,19	5,21	59,49	59,49	309,24	1,001	5,21
25-30 . . . . .	410,30	6,49	62,21	62,21	403,74	1,002	6,50
30-35 . . . . .	539,41	9,12	58,14	58,14	530,23	1,002	9,13
35-40 . . . . .	744,11	11,75	62,32	62,32	732,26	1,003	11,78
40-45 . . . . .	1.080,97	17,94	59,19	59,19	1.061,86	1,005	18,02
45-50 . . . . .	1.575,57	23,31	66,54	66,54	1.551,04	1,007	23,47
50-55 . . . . .	2.433,77	44,54	53,64	53,65	2.389,57	1,012	45,07
55-60 . . . . .	3.819,28	62,64	59,97	59,99	3.757,77	1,019	63,82
60-65 . . . . .	6.074,73	97,80	59,06	59,09	5.779,00	1,038	101,51
65-70 . . . . .	10.306,84	136,05	74,75	74,80	10.176,54	1,053	143,26
70-75 . . . . .	17.619,03	195,57	89,09	89,17	17.488,97	1,095	214,14
75-80 . . . . .	29.673,80	243,32	120,95	121,09	29.463,61	1,160	282,25
80-85 . . . . .	45.139,66	288,89	155,25	155,47	44.789,21	1,289	372,37
85-90 . . . . .	63.427,72	298,11	211,76	212,07	63.220,18	1,461	435,53



TAV. 3 — PROBABILITÀ INDIPENDENTI DI MORTE NELL'IPOTESI CHE I TUMORI MALIGNI PRIMATIVI DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI SIANO ELIMINATI COME CAUSA DI MORTE ( $Q_{x \cdot k}$ ) OPPURE SIANO LA SOLA CAUSA DI MORTE ( $Q_{xk}$ )  
(Quozienti per 100.000)

CLASSI DI ETÀ (anni)	DATI GENERALI			CALCOLO DELLE PROBABILITÀ			
	$q_x$	$q_{xk}$	$\alpha$	$C_{x \cdot k}$	$Q_{x \cdot k}$	$C_{xk}$	$Q_{xk}$

*Maschi*

30-35 . . . . .	854,02	1,28	666,20	666,20	852,73	1,004	1,28
35-40 . . . . .	1.145,59	3,44	332,02	332,02	1.142,14	1,005	3,45
40-45 . . . . .	1.681,91	7,06	237,23	237,23	1.674,84	1,008	7,11
45-50 . . . . .	2.640,81	15,58	168,50	168,51	2.625,38	1,013	15,78
55-60 . . . . .	4.400,21	24,64	177,58	177,60	4.376,06	1,022	25,18
50-55 . . . . .	7.208,02	46,13	155,25	155,28	7.163,06	1,037	47,83
60-65 . . . . .	11.024,87	68,35	160,30	160,35	10.959,92	1,057	72,24
65-70 . . . . .	15.951,93	92,52	171,41	171,47	15.869,40	1,086	100,47
70-75 . . . . .	23.286,03	95,47	242,90	243,01	23.200,16	1,131	107,97
75-80 . . . . .	35.189,43	109,09	321,57	321,74	35.098,61	1,212	132,21
80-85 . . . . .	50.611,19	96,16	525,32	525,57	50.538,81	1,338	128,66
85-90 . . . . .	67.406,57	74,15	908,05	908,38	67.356,37	1,507	110,64

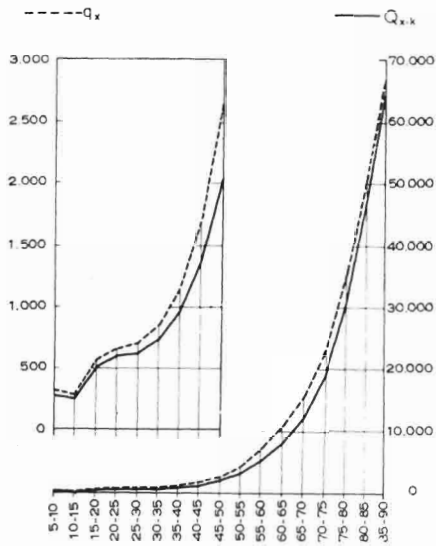
*Femmine*

30-35 . . . . .	439,41	1,19	368,25	368,25	438,21	1,002	1,19
35-40 . . . . .	744,11	2,53	293,11	293,11	741,56	1,003	2,53
40-45 . . . . .	1.080,97	5,51	195,18	195,18	1.075,44	1,004	5,53
45-50 . . . . .	1.575,57	11,03	141,84	141,84	1.564,49	1,007	11,10
50-55 . . . . .	2.433,77	22,39	107,69	107,70	2.411,40	1,012	22,65
55-60 . . . . .	3.819,28	43,92	85,95	85,96	3.775,36	1,019	44,75
60-65 . . . . .	6.074,73	64,39	93,34	93,37	6.012,09	1,031	66,38
65-70 . . . . .	10.306,84	89,67	113,95	114,00	10.222,38	1,053	94,42
70-75 . . . . .	17.619,03	109,24	160,28	160,36	17.517,72	1,095	119,61
75-80 . . . . .	29.673,80	118,70	248,98	249,12	29.570,54	1,173	139,23
80-85 . . . . .	45.139,66	112,85	390,13	390,34	44.049,86	1,290	145,57
85-90 . . . . .	63.427,72	82,46	768,19	768,55	62.904,63	1,276	105,22

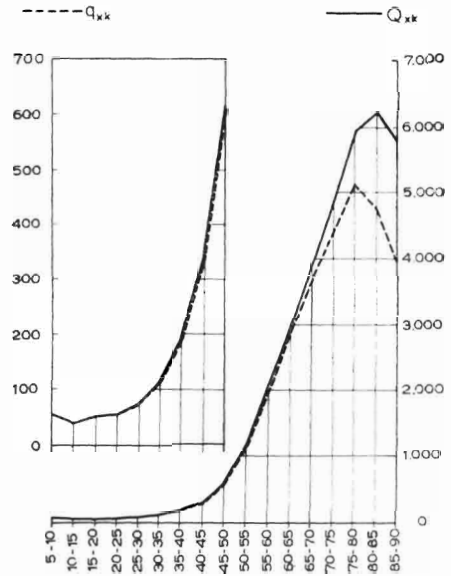
TAV. 4 — PROBABILITÀ INDIPENDENTI DI MORTE NELL'IPOTESI CHE I TUMORI MALIGNI IN GENERALE SIANO ELIMINATI COME CAUSA DI MORTE ( $Q_{x \cdot k}$ ) OPPURE SIANO LA SOLA CAUSA DI MORTE ( $Q_{xk}$ )

(Quozienti per 100.000)

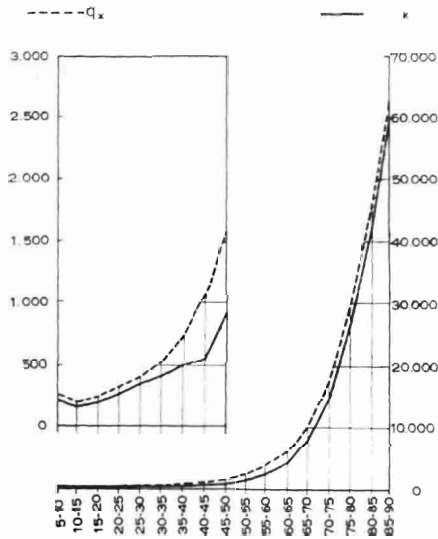
CLASSI DI ETÀ (anni)	DATI GENERALI			CALCOLO DELLE PROBABILITÀ			
	$q_x$	$q_{xk}$	$\alpha$	$C_{x \cdot k}$	$Q_{x \cdot k}$	$C_{xk}$	$Q_{xk}$
<i>Maschi</i>							
5-10 . . . . .	329,52	54,11	5,08	5,08	275,41	1,001	54,11
10-15 . . . . .	298,82	40,89	6,30	6,30	257,60	1,001	40,89
15-20 . . . . .	568,61	51,24	10,09	10,09	517,01	1,002	51,34
20-25 . . . . .	672,34	57,14	10,76	10,76	614,82	1,002	57,25
25-30 . . . . .	705,95	75,96	8,29	8,29	629,70	1,002	76,11
30-35 . . . . .	854,02	114,11	6,48	6,48	739,43	1,003	114,45
35-40 . . . . .	1.145,59	188,68	5,07	5,07	956,60	1,004	189,43
40-45 . . . . .	1.681,91	333,35	4,04	4,04	1.346,73	1,006	335,35
45-50 . . . . .	2.640,81	611,61	3,31	3,32	2.030,54	1,010	617,72
50-55 . . . . .	4.400,21	1.150,22	2,82	2,83	3.265,12	1,016	1.168,62
55-60 . . . . .	7.208,02	1.977,89	2,63	2,65	5.241,40	1,026	2.029,31
60-65 . . . . .	11.024,84	2.919,39	2,77	2,81	8.213,48	1,042	3.042,00
65-70 . . . . .	15.951,93	3.713,61	3,29	3,36	12.477,72	1,065	3.954,99
70-75 . . . . .	23.286,03	4.422,01	4,26	4,35	19.235,74	1,103	4.867,47
75-80 . . . . .	35.189,43	5.144,70	5,84	5,99	30.816,75	1,152	5.926,69
80-85 . . . . .	50.611,19	4.772,65	9,60	9,88	47.153,78	1,310	6.252,14
85-90 . . . . .	67.406,57	3.970,26	15,97	16,29	64.675,53	1,464	5.812,46
<i>Femmine</i>							
5-10 . . . . .	252,31	35,91	6,02	6,02	216,17	1,001	35,91
10-15 . . . . .	195,22	33,10	4,89	4,89	161,85	1,001	33,10
15-20 . . . . .	239,77	39,04	5,14	5,14	200,66	1,001	39,04
20-25 . . . . .	315,19	47,33	5,65	5,65	267,41	1,001	47,33
25-30 . . . . .	410,30	67,77	5,05	5,05	342,23	1,001	67,77
30-35 . . . . .	539,41	128,38	3,20	3,20	410,81	1,002	128,63
35-40 . . . . .	744,41	238,93	2,11	2,11	504,14	1,002	239,40
40-45 . . . . .	1.080,97	417,59	1,58	1,58	659,79	1,003	418,84
45-50 . . . . .	1.575,57	648,84	1,43	1,43	927,84	1,004	651,43
50-55 . . . . .	2.433,27	929,69	1,61	1,61	1.496,80	1,007	936,19
55-60 . . . . .	3.819,28	1.332,54	1,86	1,87	2.491,84	1,012	1.348,53
60-65 . . . . .	6.074,73	1.759,26	2,45	2,47	4.345,37	1,021	1.796,21
65-70 . . . . .	10.306,84	2.318,01	3,44	3,47	8.043,49	1,041	2.413,04
70-75 . . . . .	17.619,03	3.041,05	4,79	4,86	14.779,50	1,078	3.278,25
75-80 . . . . .	29.673,80	3.076,26	7,00	7,13	26.425,63	1,149	4.258,49
80-85 . . . . .	45.139,66	3.733,06	11,09	11,30	42.183,57	1,261	4.707,38
85-90 . . . . .	62.504,40	3.444,13	17,14	17,44	60.065,62	1,418	4.883,79



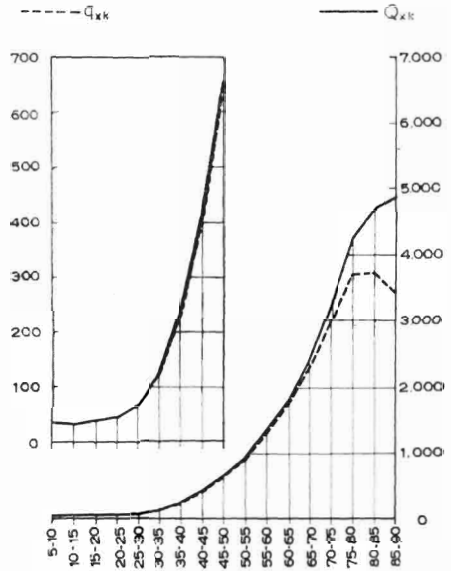
GRAF. 1 — Probabilità ordinarie totali e probabilità indipendenti parziali di morte per tumori maligni di tutte le sedi (nell'ipotesi che siano eliminati come causa di morte), secondo l'età (*Maschi*).



GRAF. 2 — Probabilità dipendenti totali di morte per tumori maligni di tutte le sedi e probabilità indipendenti parziali (nell'ipotesi che i t.m. siano la sola causa di morte), secondo l'età (*Maschi*).



GRAF. 3 — Probabilità ordinarie totali e probabilità indipendenti parziali di morte per tumori maligni di tutte le sedi (nell'ipotesi che siano eliminati come causa di morte), secondo l'età (*Femmine*).



GRAF. 4 — Probabilità dipendenti totali di morte per tumori maligni di tutte le sedi e probabilità indipendenti parziali (nell'ipotesi che i t.m. siano la sola causa di morte), secondo l'età (*Femmine*).

indagini è stata recentemente condotta dal « Tumor Registry » dello Stato della California ed i risultati sono stati illustrati dal Chiang nello studio citato precedentemente. Analoghe ricerche potrebbero essere condotte in Italia se opportunamente organizzate nel quadro di un programma concordato fra i vari istituti del cancro esistenti, come è stato auspicato in un precedente Simposio di statistica medica.

Anche nel campo delle malattie croniche del fegato e delle vie biliari sarebbe auspicabile uno studio più approfondito secondo le prospettive offerte dalle teorie probabilistiche enunciate. Può anzi affermarsi che là dove termina il compito del medico, cioè sul tavolo anatomico con la compilazione di una esatta diagnosi anatomopatologica, comincia il compito dello statistico che in una visione globale del fenomeno, mediante opportune elaborazioni dei dati può rivelare aspetti della morbosità interessanti e suscettibili di ulteriori approfondite ricerche.

Ma oltre che nel campo della patologia in senso stretto, analoghe esigenze si presentano sia nel campo delle assicurazioni private sia in quello delle assicurazioni sociali. Per quanto riguarda queste ultime, è stato in altre occasioni osservato che le imponenti attrezzature meccanografiche di tali enti vengono pressoché esclusivamente utilizzate per fini contabili, di cui i pochi dati di interesse medico-sociale costituiscono dei semplici sottoprodotti. Proprio in relazione ai lamentati altissimi costi dell'assicurazione malattia s'imporrebbe l'esigenza di studi approfonditi sull'incidenza delle varie cause di morte attraverso ricerche statistico-sanitarie basate sul calcolo delle probabilità indipendenti di morte, calcolo che costituisce un necessario ulteriore passo da compiere per l'attuazione di provvedimenti sanitari, soprattutto in campo preventivo. E ciò anche mediante approfondite statistiche, articolate possibilmente anche dal punto di vista di alcuni tra i più salienti caratteri biologici e socio-economici delle popolazioni assistite.

Come ebbe a rilevare il Cacciafesta nella comunicazione citata, la mancanza di indagini ed elaborazioni statistiche nel campo delle probabilità indipendenti di morte è causa anche di un grave handicap per il progresso degli studi sia nel campo medico che in quello attuariale. E' perciò da auspicare che nel programma di sviluppo e aggiornamento del servizio sanitario nazionale ed in quello del potenziamento della ricerca scientifica nel campo della medicina trovi giusta considerazione questa iniziativa diretta al conseguimento degli obiettivi indicati.

#### RIASSUNTO

L'Autore, dopo essersi soffermato su alcune applicazioni e interpolazioni delle tavole di mortalità per cause basate sul concetto di probabilità dipendenti, approfondisce le questioni concettuali e teoriche del calcolo delle probabilità indipendenti di morte e riporta i risultati dei calcoli relativi alla cirrosi epatica, alle altre malattie, ai tumori primitivi epatobiliari e al complesso dei tumori maligni.

**RESUME**

L'Auteur illustre d'abord quelques applications et interpolations des tables de mortalité par cause basées sur la notion de probabilités dépendantes: après il examine les questions conceptuelles et théoriques du calcul des probabilités indépendantes de décès et indique les résultats des calculs relatifs à la cirrhose du foie, aux autres maladies, aux tumeurs primitives hépatiques-biliaires et à l'ensemble des tumeurs malignes.

**SUMMARY**

The Author first of all dwells upon some applications and interpolations of life tables for causes based on the concept of dependent probabilities; afterwards, he examines closely the conceptual and theoretical questions of the calculus of independent death probabilities and shows the results of the calculations relating to cirrhosis of the liver, other diseases, primitive hepatic-biliary tumours and malignant tumours on the whole.

Dott. ENRICA BARBIERI - Dott. LUDOVICA GUERZONI  
*dell'Istituto Centrale di Statistica*

## LE SEQUELE EPATICHE E CEREBRALI DELLA MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO

La *mortalità generale* in Italia ha presentato dal 1950 al 1964 un andamento discontinuo. Nella tavola 1 (a) sono riportati per questo periodo il numero dei morti e i quozienti di mortalità per 1.000 abitanti: si è passati da 452.088 morti (9,8 per mille) nel 1950 a 516.377 (10,0) nel 1963; nel 1964, rispetto all'anno precedente, si è registrata una contrazione di circa 26.000 unità e un quoziente del 9,4. Per quanto riguarda il sesso, la mortalità femminile si mantiene costantemente inferiore a quella maschile con quozienti compresi tra l'8,3 del 1959 e il 9,7 del 1951, mentre quella maschile, che nel 1954 e 1959 era scesa al 9,7, negli anni 1962 e 1963 è stata pari al 10,9.

Nello stesso periodo la *mortalità infantile* viceversa è costantemente diminuita, anche se con qualche oscillazione (tav. 2): si passa infatti da 58.009 morti nel 1° anno di vita (63,8 per 1.000 nati vivi) nel 1950 a 36.671 (36,1) nel 1964. Per sesso presenta caratteristiche analoghe a quella generale con quozienti per i maschi costantemente superiori a quelli per le femmine: per i primi il massimo si è avuto nel 1951 (71,0) ed il minimo nel 1964 (39,2), per i secondi negli stessi anni con 61,9 e 32,8. Il maggior numero dei decessi si verifica nella prima settimana di vita (tav. 3). Nel 1964, ad esempio, il 46,8 per cento dei decessi si è verificato nella prima settimana, il 6,4 nella seconda, il 4,6 nella terza e il 3,4 nei rimanenti giorni del primo mese di vita (tav. 4). Tali rapporti sono validi anche per quanto concerne i due sessi.

Nell'ambito della mortalità infantile, di cui per il miglioramento del tenore di vita, del livello igienico-sanitario, dell'efficienza dei mezzi diagnostico-terapeutici è prevedibile un'ulteriore diminuzione, la nostra attenzione si è rivolta ad un quadro patologico che, per quanto abbia

---

La Dott. Ludovica Guerzoni, laureata in Scienze Statistiche e Demografiche, ha svolto attività di studio presso l'Istituto Centrale di Statistica in qualità di borsista.

(a) Tutte le tavole sono riportate in appendice.

risentito beneficamente delle succitate condizioni, presenta tuttavia ancora motivo di studio soprattutto per quanto riguarda l'aspetto profilattico: la *malattia emolitica del neonato* (eritroblatosi fetale). Infatti, nell'imminenza di realizzare un soccorso profilattico atto a fornire un apporto di elementi immunologici bloccanti gli anticorpi materni, ci è parso necessario conoscere esattamente la consistenza del fenomeno attraverso l'elemento mortalità: in realtà questo appare alquanto inferiore a quanto la clinica lasciava supporre e a ciò contribuiscono forse errori, del resto prevedibili, di interpretazione diagnostica e di codifica.

Il numero 770 dell'attuale classificazione delle cause di morte comprende la malattia emolitica del neonato nelle sue varie forme ed evoluzioni, ivi compresa l'eventualità che esse si manifestino con o senza immaturità. I modelli di rilevazione mancano di particolarissime notazioni di sostanziale valore atte a documentazioni viceversa ricavabili dalle capillari attività di Centri ad opera dei quali si è identificata la statura etiopatogenetica, anatomopatologica e clinica dell'affezione. Ricordiamo con Di Toro le numerose definizioni della malattia atte ad inquadrarla etiopatologicamente nella sua essenza. L'Autore distingue fattori patogenetici extra ed intraeritrocitari. Nel gruppo caratterizzato dai primi colloca la malattia emolitica del neonato propriamente detta, di cui è nota la manifestazione itterica da anticorpi per incompatibilità materno-fetale. Riserva al secondo ambito le affezioni enzimoprive o con turbe del metabolismo intrinseco o della costituzione della membrana dell'emazia.

Date le rilevanti componenti d'immaturità somatica, di organo e tissutali, tra di loro complementari, la più temibile conseguenza è l'encefalopatia bilirubinica. Alla crisi emolitica il SRE risponde con la demolizione dell'emoglobina in circolo, formando un elemento liposolubile, la bilirubina preepatica o indiretta. L'infarcimento dei tessuti da parte di questa sarà in rapporto all'entità della crisi emolitica e a molteplici fattori somatici, di organo e tissutali, confluenti tutti nel profilo dell'immaturità. Tra questi è importante l'instabilità del pH, essendo la bilirubina preepatica acido-labile.

Nel caso di bambini nati morti, o morti subito dopo la nascita, l'idrope fetoplacentare si evidenzia con ipertrofia dei cotiledoni, talvolta con zone di necrosi e infarti placentari; edemi e versamenti cavitari sono presenti anche nel feto. Questo presenta anemia ed eritropoiesi extramidollare (da alcuni Autori segnalata particolarmente nel fegato), segni d'insufficienza cardiaca da anemia, di shock anossiemico, di ipoproteinemia. Altro elemento da considerare è il labile legame con l'albumina serica, sul quale si basa il criterio terapeutico dell'exanguinotrasfusione che mira a fornire nuova albumina coniugabile con la bilirubina (Zuelzer). Secondo questo Autore, inoltre, la diminuzione del tasso ematico di biliru-

bina non sempre è sinonimo di una risoluzione in senso escretivo del metabolita, potendosi assistere ad una migrazione di esso verso i tessuti (grassi, lipidi cerebrali e sottocutanei). A tale riguardo è da notare che il bambino immaturo presenta un più facile accesso ematoliquorale, per cui, data anche l'esigua presenza in esso del tessuto sottocutaneo, sarà appannaggio dei lipidi cerebrali il maggior carico del metabolita. Va da sé che tale fenomeno è in rapporto con il tasso di bilirubina nel plasma, anche se, come detto, c'è solo da osservare che nel momento di maggior migrazione verso i tessuti si può assistere ad un calo del tasso ematico tutt'altro che positivo nel suo significato clinico.

Nei bambini che sopravvivono al parto, accanto a vari gradi delle lesioni descritte, si riscontrano necrobiosi ed infarcimento pigmentario delle cellule gangliari (Kernicterus). L'infiltrazione di pigmento non compare in genere prima delle 36 ore di vita ed è legata al tasso di anticorpi materni, nonché al livello di bilirubina nel siero. Gli Autori sono concordi nel riferire un maggior numero di reperti nel sesso maschile. Il « Kernicterus » non è più evidente già qualche settimana dopo la nascita, ma può residuare gliosi. L'implicazione epatica è ovvia e basilare come sempre quando la funzione metabolizzatrice emoglobinica è esaltata o comunque abnorme in sede preepatica. Le lesioni epatiche sono rappresentate da focolai eritroblastosici extra ed intrasinusoidali, dilatazione dei sinusoidi, distorsione delle travate epatiche e vari gradi di sofferenza epatocellulare, sulla cui entità non tutti gli Autori sono concordi. Negli stadi più avanzati della malattia, ma spesso anche abbastanza precocemente, si trova compromissione delle strutture reticolari e connettivali con vari stadi di fibrosi parziale e generale fino alla cirrosi. Sono stati rilevati anche alcuni aspetti peculiari del fegato, come dilatazione dei sinusoidi, pressoché completa assenza di emosiderosi ed eritroblastosi, degenerazione più o meno marcata degli epatociti. Per spiegare la patogenesi delle lesioni epatiche sono state di volta in volta chiamati in causa l'ipossia, la metaplasia eritroblastica, l'accumulo di pigmento biliare, l'azione lesiva dei prodotti di degradazione dell'Hb, l'azione diretta sul parenchima della reazione antigene-anticorpo.

Al fegato è demandata la funzione escretiva della bile, il cui capostipite è naturalmente la bilirubina. Pertanto a tale organo è riconosciuto un ruolo importantissimo nell'economia di tale affezione da quando si è dimostrata in esso la coniugazione con acido glicuronico atta alla eliminazione della bilirubina indiretta di provenienza emolitica. Ma proprio l'im maturità della fase neonatale è la causa dell'accumulo dei metaboliti ematici in circolo. Essigke, e con lui molti Autori, riconosce nella malattia emolitica del neonato causa di danno epatico, come ebbe a notare nei casi studiati col test di escrezione della bromosulfoleina (BSP). Questo Autore osserva anche come il danno non risieda nel semplice so-



vraccarico di metaboliti da eliminare, ma in una lesione, peraltro universale, da interazione antigene-anticorpo a livello tissutale, che è alla base della malattia e responsabile sia di una maggiore permeabilità sia di un'azione venefica sul metabolismo protoplasmatico per bloccaggio delle catene realizzanti i processi di fosforilazione.

Tornando comunque alle varie denominazioni dell'affezione (« malattie del feto e del neonato da incompatibilità del sangue » di Sansone o « malattie da isoimmunizzazione passiva del neonato » di Darrow e Chaplin), sono evidenti le allusioni al fenomeno di isoimmunizzazione materno-fetale che ne costituisce la chiave di volta. L'isoimmunizzazione della gestante avviene ad opera di antigeni gruppo-ematici indotti da trasfusione ematica pregressa o nel corso di precedente gravidanza eterospecifica. Gli anticorpi specificamente prodotti, attraverso il filtro placentare, raggiungono la circolazione fetale producendo la malattia emolitica.

Le estrinsecazioni cliniche dell'affezione sono rappresentate come già accennato:

- dall'aborto;
- dall'ittero grave del neonato e dall'anemia di Ecklin;
- da complicanze più o meno gravi, a breve o lunga scadenza, come l'encefalopatia bilirubinica o la sindrome da bile spessa.

Torniamo brevemente al complesso di antigeni ereditati da uno o più geni tra loro concatenati. A tutt'oggi sono stati almeno 13 i sistemi gruppo-ematici evidenziati, variamente noti e soprattutto frequenti. Tra i suddetti sistemi certo il più noto è quello Rh. Fisher, Race e Wiener hanno tratteggiato la modalità genetica di esso, ereditabile secondo le leggi mendeliane, di cui riportiamo la corrispondenza nelle diverse nomenclature:

D	Rh <sub>0</sub>	C <sup>w</sup>	rh'w
C	rh'	d	hr
E	rh''	c	hr'
D <sup>w</sup>	Rh <sub>0</sub>	e	hr''s

La conoscenza di come possono distribuirsi i singoli antigeni gruppo-ematici in una popolazione è altamente importante per la valutazione di quello che sarà il possibile verificarsi di incompatibilità a seguito di trasfusioni o gravidanze. Limitatamente all'antigene D è interessante segnalare che individui Rh+ rappresentano il 100% nella razza gialla, il 95% nella razza negra, mentre nelle popolazioni basche gli rh- variano dal 20 al 40% (Mourant). Albergiani riferisce che Race e Sanger, studiando varie popolazioni europee, hanno trovato che gli Rh+, omo ed eterozigoti, per l'antigene D rappresentano l'83-85% del totale. Nella popolazione italiana questo fenomeno è piuttosto vario: nel Nord, dove prevalgono i soggetti Rh+, le frequenze si avvicinano a quelle euro-

pee; nel Centro Sud si verifica minore incidenza del gene rh. Nel complesso, secondo Morganti, in Italia i soggetti rh— sarebbero il 13,2% di tutta la popolazione.

Secondo Fanconi le donne rh— in caso di trasfusione eterologa producono anticorpi nel 50% dei casi, in caso di gravidanza con feto Rh+ nel 3%. Anche per questo Autore l'unione padre Rh+ e madre rh— si verifica nel 13% di tutte le unioni, ma solo nel 5% si ha la malattia emolitica del neonato. Il fattore Rhesus è dominante: un feto Rh+ ha quindi sempre un padre Rh+, se la madre è rh—; se il padre è omozigote, dopo il primo bambino affetto da malattia emolitica ammalano anche tutti i successivi; se è eterozigote, il 50% dei figli sarà rh— e non ammalerà.

Di fronte agli aspetti clinici più peculiari dell'affezione e ai risultati delle casistiche italiane e straniere vediamo ora quanto può dirci il fenomeno « mortalità » per malattia emolitica del neonato in base alle risultanze pubblicate dall'ISTAT. I dati raccolti riguardano la mortalità infantile, l'abortività e la natimortalità.

Nello studio della *mortalità* per eritroblastosi è opportuno soffermarsi sulle cifre relative al fenomeno nel suo complesso e separatamente per i due sessi (tav. 5). Da tali dati non è possibile rilevare alcuna ben definita tendenza all'aumento o alla diminuzione nel tempo, mentre appare evidente una maggiore incidenza del sesso maschile. Infatti la mortalità per eritroblastosi interessa i maschi in percentuali variabili, sul totale dei decessi per tale causa, dal 57,2 nel 1956 al 66,4 nel 1959.

L'incidenza dei morti nel primo anno di vita per eritroblastosi sul totale dei morti nel primo anno per tutte le cause varia da un minimo di 7,2‰ nel 1953 a un massimo del 14,4‰ nel 1964. Tale incidenza percentuale è crescente in quanto, di fronte a una forte riduzione della mortalità infantile, si è verificata una certa stabilità della mortalità per eritroblastosi. Quest'ultima è molto elevata nella prima settimana di vita e si riduce poi nei periodi successivi. Infatti dai dati delle tavole 6 e 7 si nota che nel 1964, ad esempio, circa il 65% dei decessi è avvenuto nei primi 7 giorni, il 26% nel rimanente periodo del primo mese e il 9% negli altri mesi del primo anno di vita. E' da notare che per gli anni precedenti il 1957 non esistono dati dettagliati, tuttavia si può ritenere che il fenomeno interessi prevalentemente le prime settimane di vita, oscillando infatti, negli anni presi in esame, le percentuali degli ultimi 11 mesi intorno al valore di 10.

Un elemento di notevole interesse è rappresentato dalla maturità o immaturità del feto. Se si considera la percentuale di immaturi sul totale dei morti per eritroblastosi nel primo anno di vita, la serie storica (tav. 8) mette in evidenza come tale incidenza risulti piuttosto elevata, pur non superando mai il 26%. Viceversa l'incidenza diminuisce notevol-

mente se si rapportano i morti immaturi per eritroblastosi al totale dei morti immaturi per tutte le cause (tav. 9). Nel 1964 si ebbero 1,0 morti immaturi per eritroblastosi per ogni 100 morti immaturi; nel 1963 tale cifra ammontava allo 0,6. Anche per quanto concerne la maturità del feto, la mortalità risulta decrescente a partire dalla fine della prima settimana (tav. 10). Nel 1964, ad esempio, nella prima settimana i deceduti maturi erano l'80,8%, nel primo mese il 78,8%, nel secondo il 75,0, nel terzo il 66,7.

Un aspetto particolarmente interessante nello studio della eritroblastosi è quello relativo all'*abortività*. Nella tavola 11 sono riportati i dati riguardanti gli aborti per tutte le cause e quelli per eritroblastosi fetale dal 1956 al 1964. Si può rilevare una tendenza all'aumento dei due fenomeni nel tempo: per gli aborti in complesso si è passati da 118.899 nel 1956 a 152.821 nel 1964 (+28,5%), per quelli per eritroblastosi da 55 a 120 (+118,2%); nel 1956 gli aborti per eritroblastosi su 10.000 aborti per tutte le cause erano 4,6, nel 1964 erano 7,9.

Nelle tavole da 12 a 15 gli stessi dati sono esaminati in rapporto alla età della gestante, alla durata della gestazione, all'ordine di generazione, al numero di aborti precedenti: nella distribuzione degli aborti secondo l'età della gestante i valori più alti si osservano in genere nella classe 31-35 anni; l'interruzione della gravidanza avviene con maggior frequenza nel secondo mese di gestazione; il maggior numero di aborti riguarda la seconda e la terza gravidanza; in genere sono più numerosi i primi e i secondi aborti.

Più interessante dell'*abortività* può presentarsi lo studio della *natimortalità*, più facilmente rilevabile. Nella tavola 16 è riportato il numero dei nati morti per tutte le cause e per eritroblastosi, per i due sessi ed in complesso, i relativi quozienti per 1.000 nati vivi ed il rapporto di mascolinità. La natimortalità generale è andata progressivamente diminuendo, passando da 27,9‰ nel 1957 a 21,2 nel 1964. Se si considera il rapporto tra i sessi si nota come abbia assunto valori via via inferiori dall'inizio alla fine del periodo: infatti nel 1957 si ebbero 122,4 nati morti maschi ogni 100 femmine, mentre nel 1964 si è scesi a circa 117 maschi. La natimortalità per eritroblastosi ha presentato nello stesso periodo valori intorno allo 0,3 per 1.000 nati vivi. Per quanto riguarda il rapporto tra i sessi, si osserva che nel 1961 si è avuto un massimo di 139,6 decessi di maschi contro 100 decessi di femmine (in genere il rapporto dei sessi alla nascita è di circa 106 maschi ogni 100 femmine).

Nella tavola 17 abbiamo considerato un fattore abbastanza importante quale il genere del parto. Naturalmente prevalgono i parti semplici e in essi il numero dei maschi supera sempre quello delle femmine. Nei parti plurimi con eritroblastosi per la quasi totalità degli anni considerati si riscontra il contrario.

Nelle tavole 18 e 19 sono stati considerati i nati morti a seconda della presentazione del feto e il genere del parto: ovviamente prevalgono i nati di vertice, con una percentuale però superiore a quella riscontrata nei nati morti per tutte le cause e inferiore a quella rilevata nei nati vivi.

Per quanto riguarda l'età della madre e l'ordine di nascita (tav. 20), il maggior numero di nati morti si ha per i primogeniti tra le madri in età di 21-30 anni e per i successivi ordini di nascita tra le madri in età di 26-35 anni. Per quanto riguarda il momento in cui è avvenuto il decesso, si è rilevato che nella grande maggioranza dei casi la morte avviene prima del parto (tav. 21).

Un'ultima considerazione va fatta a proposito della distribuzione geografica. Nella tavola 21 è riportata la distribuzione percentuale dei nati morti per tutte le cause e per eritroblastosi nelle ripartizioni statistiche opportunamente raggruppate. Si può notare che, rispetto alla natimortalità generale, la natimortalità per eritroblastosi si distribuisce diversamente: la percentuale dei nati morti per eritroblastosi è più alta nell'insieme della II e III Ripartizione e più bassa nel Meridione e nelle Isole.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno studiato l'andamento della mortalità per malattia emolitica del neonato, confrontandola con la mortalità generale e con quella nel primo anno di vita. Mentre la mortalità generale e, in misura più sensibile, la mortalità infantile tendono a diminuire, la mortalità per malattia emolitica del neonato ha un andamento stazionario, salvo lievi oscillazioni. Per quanto riguarda poi l'abortività e la natimortalità causate da tale malattia, gli Autori rilevano che la prima tende ad aumentare, mentre la seconda si mantiene pressappoco costante.

#### RESUME

Les Auteurs afin d'étudier le développement de la mortalité par maladie hémolytique du nouveau-né ont comparé la dite mortalité avec la mortalité générale et avec celle pendant la première année de vie. La mortalité générale et, encore plus, la mortalité infantile tendent à diminuer, la mortalité par maladie hémolytique du nouveau-né présente une tendance stationnaire sauf des petites oscillations. Pour ce qui concerne l'abortivité et la natimortalité causées par la dite maladie, les Auteurs soulignent que la première tend à augmenter, tandis que la deuxième reste à peu près stationnaire.

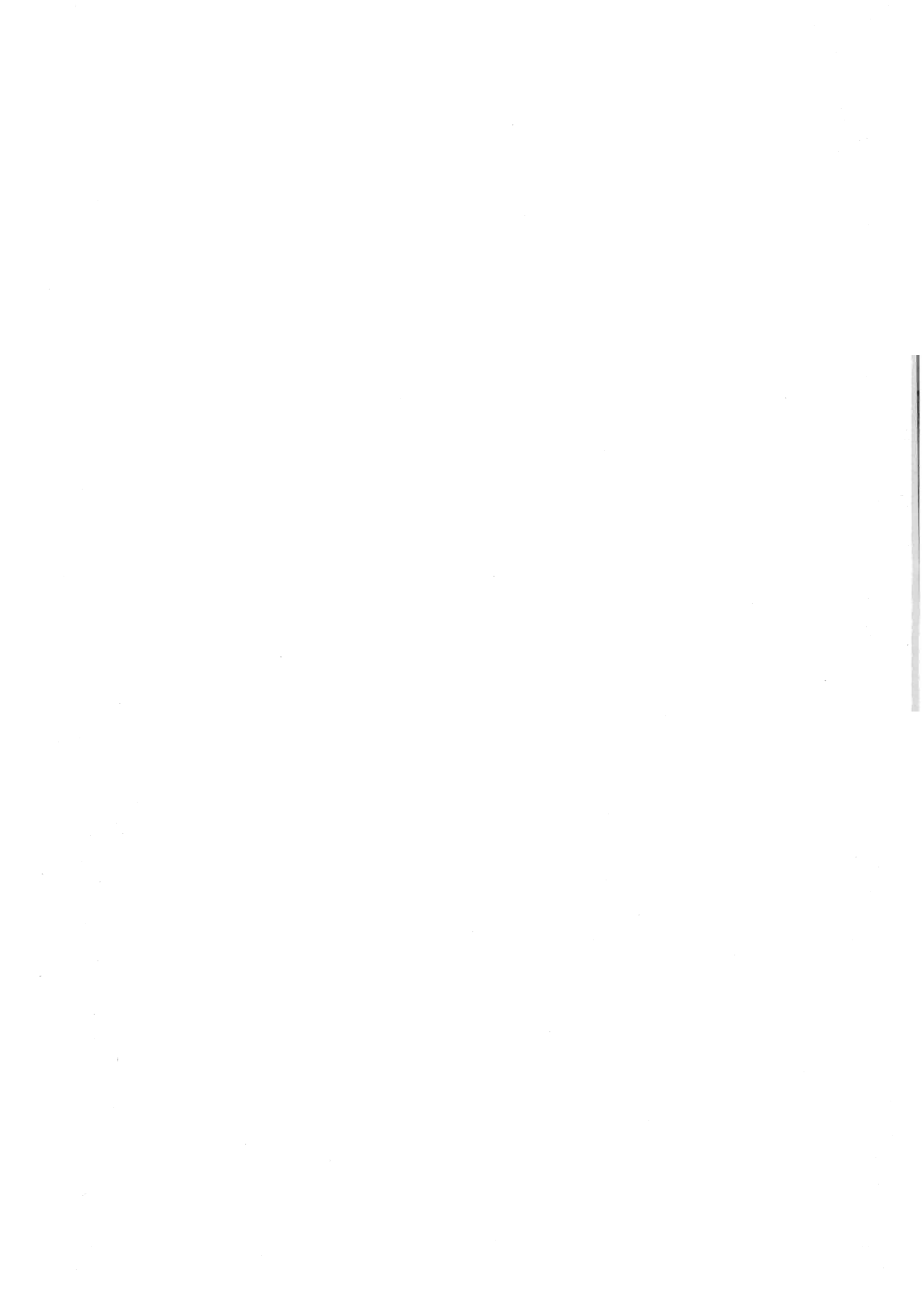
#### SUMMARY

The Authors studied the trend of mortality by haemolytic disease of new-born by comparing it with general mortality and mortality in the first year of life. General mortality and, even more, infant mortality show a tendency to decrease, while mortality by haemolytic disease of new-born shows a stationary trend, excepting some small fluctuations. As for abortivity and natimortality, brought about by the said disease, the Authors note that the first has an increasing trend and the second remains approximately constant.

## BIBLIOGRAFIA

- ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K.: *Erythroblastosis fetalis including exchange transfusion technic*. Ed. Churchill Ltd., London, 1958.
- BROWN A. K.: *Bilirubin metabolism with special reference to neonatal jaundice*. *Advances in Pediatrics*, 12, 121, 1962.
- CAMPBELL R. e Coll.: *Separation of complete and incomplete Rh antibodies by centrifugation*. *Science*, 122, 1091, 1955.
- CEPPELLINI R.: *Le immunoglobine*. *La trasfusione del sangue*, 10, 209, 1965.
- CEPPELLINI R., NASSO S., TECILAZICH F.: *La malattia emolitica del neonato*. Ed. ISM, Milano, 1962.
- DARROW R. E., CHAPLIN J.: *Pathogenesis of passive Rh isosensitization in the newborn (erythroblastosis fetalis)*. *Am. J. Dis. Child.*, 73, 257, 1957.
- DI TORO R.: *La malattia emolitica del neonato*. *Min. Med.*, Vol. VII, n. 4 (Aggiorn. Clinico-terapeutici)
- DI TORO R.: *Gli itteri dell'età neonatale*. Ed. Idelson, Napoli, 1965.
- RAWSON A. J., ABELSON N. M.: *Studies of blood groups antibodies, etc*. *J. Immunol.*, 85, 636, 1960.
- SANSONE G.: *Le malattie del feto e del neonato da incompatibilità di sangue con particolare riguardo al fattore Rh*. *Min. Med.*, Torino, 1950.
- SCHWARTZ H. A., LEVINE P.: *Studies on the Rh factor*. *Am. J. Obstet. Gynaec.*, 46, 827, 1943.
- VEST M. F.: *Physiologie und Pathologie des Neugeborenenicterus*. Ed. Karger, Basilea, 1959.

## APPENDICE



Tav. 1 — MORTI PER TUTTE LE CAUSE DAL 1950 AL 1964, PER SESSO

ANNI	DATI ASSOLUTI			QUOZIENTI PER 1.000 ABITANTI		
	M	F	MF	M	F	MF
1950 . . . . .	233.738	218.350	452.088	10,4	9,2	9,8
1951 . . . . .	249.351	232.560	481.911	11,0	9,7	10,3
1952 . . . . .	245.722	228.804	474.526	10,7	9,4	10,0
1953 . . . . .	244.756	227.955	472.711	10,5	9,3	9,9
1954 . . . . .	231.182	210.715	441.897	9,7	8,5	9,1
1955 . . . . .	234.315	212.374	446.689	9,8	8,5	9,1
1956 . . . . .	260.336	237.214	497.550	10,8	9,4	10,1
1957 . . . . .	255.630	228.560	484.190	10,5	9,0	9,7
1958 . . . . .	241.781	215.909	457.690	9,9	8,5	9,1
1959 . . . . .	240.439	214.301	454.740	9,7	8,3	9,0
1960 . . . . .	255.291	225.641	480.932	10,2	8,7	9,4
1961 . . . . .	250.098	218.357	468.455	10,1	8,5	9,3
1962 . . . . .	270.730	238.444	509.174	10,9	9,2	10,0
1963 . . . . .	274.803	241.574	516.377	10,9	9,2	10,0
1964 . . . . .	262.282	227.768	490.050	10,3	8,6	9,4

Tav. 2 — MORTI NEL 1° ANNO DI VITA PER TUTTE LE CAUSE NEL PERIODO 1950-1964, PER SESSO

ANNI	DATI ASSOLUTI			QUOZIENTI PER 1.000 NATI VIVI		
	M	F	MF	M	F	MF
1950 . . . . .	31.890	26.119	58.009	68,3	59,2	63,8
1951 . . . . .	31.371	25.977	57.348	71,0	61,9	66,6
1952 . . . . .	29.364	24.244	53.608	67,7	59,0	63,5
1953 . . . . .	26.917	22.159	49.076	62,4	54,3	58,5
1954 . . . . .	25.595	20.509	46.104	57,4	48,3	53,0
1955 . . . . .	24.445	19.810	44.255	54,8	46,8	50,9
1956 . . . . .	23.545	19.044	42.589	52,5	44,8	48,8
1957 . . . . .	24.436	19.544	43.980	54,2	45,7	50,0
1958 . . . . .	23.486	18.483	41.969	52,6	43,6	48,2
1959 . . . . .	22.673	18.270	40.943	48,9	41,7	45,4
1960 . . . . .	22.267	17.683	39.950	47,6	39,9	43,9
1961 . . . . .	21.240	16.604	37.844	44,5	36,7	40,7
1962 . . . . .	21.961	17.238	39.199	45,7	37,8	41,8
1963 . . . . .	21.683	16.869	38.552	44,0	36,1	40,1
1964 . . . . .	20.474	16.197	36.671	39,2	32,8	36,1



Tav. 3 — MORTI NEL PRIMO ANNO DI VITA PER TUTTE LE CAUSE, DAL 1957 AL 1964, PER ETÀ

## A — NEL PRIMO MESE

ANNI	1ª SETTIMANA								ALTRI GIORNI				Totale
	1º giorno	2º	3º	4º	5º	6º	7º	Totale	8º-14º	15º-21º	22º-28º	28º-30º	
1957 . . . . .	8.305	2.666	2.078	1.319	818	603	569	16.358	2.695	2.047	1.310	395	22.805
1958 . . . . .	8.046	2.698	2.075	1.136	724	634	486	15.799	2.616	1.978	1.157	309	21.859
1959 . . . . .	8.600	2.550	1.934	1.167	728	603	509	16.091	2.522	1.935	1.106	340	21.994
1960 . . . . .	8.334	2.810	2.108	1.128	753	650	449	16.232	2.454	1.764	1.063	285	21.798
1961 . . . . .	8.748	2.383	2.059	1.166	769	614	487	16.226	2.373	1.672	1.018	243	21.532
1962 . . . . .	8.564	2.715	2.099	1.138	764	604	501	16.385	2.308	1.738	998	302	21.731
1963 . . . . .	8.801	2.967	2.296	1.193	814	654	491	17.216	2.337	1.830	994	364	22.741
1964 . . . . .	8.667	3.056	2.174	1.248	795	604	586	17.130	2.346	1.697	1.035	220	22.428

## B — NEL PRIMO ANNO

ANNI	1º mese	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	Totale
1957 . . . . .	22.805	3.246	2.959	2.832	2.555	2.102	1.849	1.510	1.381	1.079	882	780	43.980
1958 . . . . .	21.859	3.128	2.707	2.629	2.350	2.008	1.730	1.444	1.326	1.107	883	798	41.969
1959 . . . . .	21.994	3.105	2.594	2.490	2.174	1.925	1.630	1.419	1.214	1.001	721	676	40.943
1960 . . . . .	21.798	2.868	2.486	2.334	2.259	1.894	1.541	1.233	1.150	1.004	750	633	39.950
1961 . . . . .	21.532	2.803	2.251	2.158	1.940	1.654	1.324	1.150	959	828	674	571	37.844
1962 . . . . .	21.731	2.818	2.512	2.430	2.136	1.776	1.522	1.152	1.048	815	655	604	39.199
1963 . . . . .	22.741	2.603	2.347	2.193	1.900	1.524	1.300	1.080	979	691	641	553	38.552
1964 . . . . .	22.428	2.459	2.008	1.868	1.696	1.445	1.194	934	840	708	611	480	36.671

Tav. 4 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER ETÀ DEI MORTI NEL 1° ANNO DI VITA PER TUTTE LE CAUSE, DAL 1950 AL 1964

ANNI	1° MESE					2° MESE	3°-12° MESE
	1ª sett.	2ª sett.	3ª sett.	altri giorni	Totale		
1950	....	....	....	....	46,7	8,2	45,1
1951	28,8	7,0	5,3	3,6	44,7	8,5	46,8
1952	30,9	6,9	5,0	3,6	46,4	7,7	45,9
1953	32,7	7,2	5,4	3,8	49,1	8,1	42,8
1954	36,4	6,9	5,0	3,8	52,1	7,9	40,0
1955	36,0	6,4	5,2	3,7	51,3	8,2	40,5
1956	38,6	6,5	4,7	4,0	53,8	7,5	38,7
1957	37,1	6,1	4,7	3,9	51,8	7,4	40,8
1958	37,6	6,2	4,7	3,5	52,0	7,5	40,5
1959	39,3	6,2	4,7	3,5	53,7	7,6	38,7
1960	40,6	6,1	4,4	3,4	54,5	7,2	38,3
1961	42,9	6,3	4,4	3,3	56,9	7,4	35,7
1962	41,8	5,9	4,4	3,3	55,4	7,2	37,4
1963	44,7	6,1	4,7	3,5	59,0	6,7	34,3
1964	46,8	6,4	4,6	3,4	61,2	6,7	32,1

Tav. 5 — MORTI NEL 1° ANNO DI VITA PER ERITROBLASTOSI FETALE DAL 1951 AL 1964, PER SESSO

ANNI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	per 1.000 per tutte le cause
1951	351	64,1	197	35,9	548	9,6
1952	342	62,0	210	38,0	552	10,3
1953	212	60,2	140	39,8	352	7,2
1954	248	64,6	136	35,4	384	8,3
1955	245	65,5	129	34,5	374	8,5
1956	205	57,2	154	42,8	359	8,4
1957	248	62,9	146	37,1	394	9,0
1958	284	62,7	169	37,3	453	10,8
1959	297	66,4	150	33,6	447	10,9
1960	282	60,0	188	40,0	470	11,8
1961	275	60,0	183	40,0	458	12,1
1962	303	60,5	198	39,5	501	12,8
1963	275	63,1	161	36,9	436	11,3
1964	313	59,4	214	40,6	527	14,4

Tav. 6 — MORTI NEL PRIMO ANNO DI VITA DAL 1957 AL 1964, PER ETÀ

ANNI	1° MESE				ALTRI MESI		Totale
	Primi 7 giorni		Altri giorni		N	%	
	N	%	N	%			

*Per tutte le cause*

1957 . . . . .	16.358	37,2	6.447	14,7	21.175	48,1	43.980
1958 . . . . .	15.799	37,7	6.060	14,4	20.110	47,9	41.969
1959 . . . . .	16.091	39,3	5.903	14,4	18.949	46,3	40.943
1960 . . . . .	16.232	40,6	5.566	13,9	18.152	45,5	39.950
1961 . . . . .	16.226	42,9	5.306	14,0	16.312	43,1	37.844
1962 . . . . .	16.385	41,8	5.346	13,6	17.468	44,6	39.199
1963 . . . . .	17.216	44,7	5.525	14,3	15.811	41,0	38.552
1964 . . . . .	17.130	46,7	5.298	14,5	14.243	38,8	36.671

*Per eritroblastosi fetale*

1957 . . . . .	248	62,9	107	27,2	39	9,9	394
1958 . . . . .	293	64,7	115	25,4	45	9,9	453
1959 . . . . .	278	62,2	116	26,0	53	11,8	447
1960 . . . . .	301	64,0	118	25,1	51	10,9	470
1961 . . . . .	296	64,6	105	22,9	57	12,5	458
1962 . . . . .	323	64,5	124	24,7	54	10,8	501
1963 . . . . .	286	65,6	94	21,6	56	12,8	436
1964 . . . . .	344	65,3	138	26,2	45	8,5	527

Tav. 7 — MORTI NEL PRIMO ANNO DI VITA PER ERITROBLASTOSI FETALE DAL 1957 AL 1964, PER ETÀ E SEQUELE

## A — NEL PRIMO MESE

ANNI	1 <sup>a</sup> SETTIMANA								ALTRI GIORNI				Totale
	1 <sup>o</sup> giorno	2 <sup>o</sup>	3 <sup>o</sup>	4 <sup>o</sup>	5 <sup>o</sup>	6 <sup>o</sup>	7 <sup>o</sup>	Totale	8 <sup>o</sup> -14 <sup>o</sup>	15 <sup>o</sup> -21 <sup>o</sup>	22 <sup>o</sup> -28 <sup>o</sup>	29 <sup>o</sup> -30 <sup>o</sup>	
<i>Con sequele epatiche</i>													
1957 ...	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	1	—	2
1958 ...	—	—	—	—	1	—	—	1	—	1	—	—	2
1959 ...	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	1
1960 ...	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
1961 ...	—	—	—	1	—	—	—	1	1	—	—	—	2
1962 ...	2	—	—	—	1	—	—	3	—	1	—	—	4
1963 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1964 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Con sequele nervose</i>													
1957 ...	1	1	—	—	2	2	1	7	5	1	1	—	14
1958 ...	—	—	4	1	4	2	3	14	10	2	—	—	26
1959 ...	2	1	2	2	2	2	2	13	2	—	1	—	16
1960 ...	1	—	2	1	1	—	—	5	2	2	—	—	9
1961 ...	—	1	5	5	4	4	2	21	3	—	2	1	27
1962 ...	1	3	7	3	7	8	6	35	7	2	—	—	44
1963 ...	—	3	4	3	5	7	2	24	6	4	1	—	35
1964 ...	—	1	3	5	6	3	1	19	8	4	1	1	33
<i>Senza menzione di sequele epatiche o nervose</i>													
1957 ...	50	21	41	53	27	30	18	240	68	17	12	2	339
1958 ...	69	19	45	57	30	31	27	278	66	26	9	1	380
1959 ...	69	18	40	60	33	25	19	264	71	26	14	2	377
1960 ...	59	30	65	54	37	27	23	295	72	29	10	3	409
1961 ...	89	24	29	49	33	25	25	274	60	26	10	2	372
1962 ...	99	21	41	42	39	25	18	285	59	29	20	6	399
1963 ...	86	21	35	43	34	26	17	262	57	16	6	4	345
1964 ...	101	29	42	44	41	31	37	325	72	35	13	4	449
<i>T o t a l e</i>													
1957 ...	51	22	41	54	29	32	19	248	73	18	14	2	355
1958 ...	69	19	49	58	35	33	30	293	76	29	9	1	408
1959 ...	71	19	42	62	35	27	22	278	73	26	15	2	394
1960 ...	60	30	68	55	38	27	23	301	74	31	10	3	419
1961 ...	89	25	34	55	37	29	27	296	64	26	12	3	401
1962 ...	102	24	48	45	47	33	24	323	66	32	20	6	447
1963 ...	86	24	39	46	39	33	19	286	63	20	7	4	380
1964 ...	101	30	45	49	47	34	38	344	80	39	14	5	482

Segue Tav. 7 — MORTI NEL PRIMO ANNO DI VITA PER ERITROBLASTOSI FETALE DAL 1957 AL 1964, PER ETÀ E SEQUELE

## B — NEL PRIMO ANNO

ANNI	1° mese	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	11°	12°	Totale
<i>Con sequele epatiche</i>													
1957 ...	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
1958 ...	2	—	—	—	—	—	2	—	—	1	—	—	5
1959 ...	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
1960 ...	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
1961 ...	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
1962 ...	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
1963 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1964 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Con sequele nervose</i>													
1957 ...	14	1	—	2	—	3	—	—	1	—	—	—	21
1958 ...	26	—	2	1	—	—	—	2	—	—	—	—	31
1959 ...	16	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	19
1960 ...	9	2	—	—	—	1	—	—	1	—	—	1	14
1961 ...	27	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28
1962 ...	44	2	3	—	—	1	—	1	—	—	—	—	51
1963 ...	35	4	1	1	1	—	—	2	—	—	1	—	45
1964 ...	33	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	35
<i>Senza menzione di sequele epatiche o nervose</i>													
1957 ...	339	14	6	5	1	—	1	1	1	2	—	—	370
1958 ...	380	9	7	3	3	5	4	1	3	1	—	1	417
1959 ...	377	17	6	6	11	3	2	2	2	1	—	—	427
1960 ...	409	14	7	6	3	6	2	1	1	2	1	2	454
1961 ...	372	20	11	5	1	4	5	3	5	—	1	1	428
1962 ...	399	20	4	6	3	5	2	4	2	—	1	—	446
1963 ...	345	22	10	4	3	3	1	1	—	—	1	1	391
1964 ...	449	19	6	6	2	5	1	—	1	—	2	1	492
<i>Totale</i>													
1957 ...	355	16	6	7	1	3	1	2	2	—	—	—	394
1958 ...	408	9	9	4	3	5	6	3	3	2	—	1	453
1959 ...	394	18	7	6	11	3	2	2	2	1	—	1	447
1960 ...	419	17	7	6	3	7	2	1	2	2	1	3	470
1961 ...	401	21	11	5	1	4	5	3	5	—	1	1	458
1962 ...	447	22	7	6	3	6	2	5	2	—	1	—	501
1963 ...	380	26	11	5	4	3	1	3	—	—	2	1	436
1964 ...	482	20	6	6	2	5	2	—	1	—	?	1	527

Tav. 8 — MORTI NEL 1° ANNO DI VITA DAL 1951 AL 1964, DISTINTI IN MATURI ED IMMaturi, PER SESSO

ANNI	MASCHI				FEMMINE				TOTALE			
	Maturi		Immaturo		Maturi		Immaturo		Maturi		Immaturo	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%

*Per tutte le cause*

1951 . . .	25.499	81,2	5.872	18,8	21.109	81,3	4.868	18,7	46.608	81,3	10.740	18,7
1952 . . .	23.457	79,9	5.907	20,1	19.495	80,4	4.749	19,6	42.952	80,1	10.656	19,9
1953 . . .	21.350	79,3	5.567	20,7	17.578	79,3	4.581	20,7	38.928	79,3	10.148	20,7
1954 . . .	19.690	76,9	5.905	23,1	15.864	77,4	4.645	22,6	35.554	77,1	10.550	22,9
1955 . . .	18.936	77,5	5.509	22,5	15.338	77,4	4.472	22,6	34.274	77,4	9.981	22,6
1956 . . .	17.579	74,7	5.966	25,3	14.351	75,4	4.693	24,6	31.930	75,0	10.659	25,0
1957 . . .	18.302	74,9	6.134	25,1	14.912	76,3	4.632	23,7	33.214	75,5	10.766	24,5
1958 . . .	17.276	73,6	6.210	26,4	13.733	74,3	4.750	25,7	31.009	73,9	10.960	26,1
1959 . . .	16.683	73,6	5.990	26,4	13.508	73,9	4.762	26,1	30.191	73,7	10.752	26,3
1960 . . .	15.999	71,9	6.268	28,1	12.892	72,9	4.791	27,1	28.891	72,3	11.059	27,7
1961 . . .	15.253	71,8	5.987	28,2	11.983	72,2	4.621	27,8	27.236	72,0	10.608	28,0
1962 . . .	15.860	72,2	6.101	27,8	12.514	72,6	4.724	27,4	28.374	72,4	10.825	27,6
1963 . . .	15.131	69,8	6.552	30,2	11.850	70,2	5.019	29,8	26.981	70,0	11.571	30,0
1964 . . .	13.991	68,3	6.483	31,7	11.075	68,4	5.122	31,6	25.066	68,4	11.605	31,6

*Per eritroblastosi fetale*

1951 . . .	280	79,8	71	20,2	138	70,1	59	29,9	418	76,3	130	23,7
1952 . . .	267	78,1	75	21,9	168	80,0	42	20,0	435	78,8	117	21,2
1953 . . .	169	79,7	43	20,3	107	76,4	33	23,6	276	78,4	76	21,6
1954 . . .	187	75,4	61	24,6	107	78,7	29	21,3	294	76,6	90	23,4
1955 . . .	183	74,7	62	25,3	96	74,4	33	25,6	279	74,6	95	25,4
1956 . . .	175	85,4	30	14,6	108	70,1	46	29,9	283	74,7	76	25,3
1957 . . .	189	76,2	59	23,8	108	74,0	38	26,0	297	75,4	97	24,6
1958 . . .	228	80,3	56	19,7	135	79,9	34	20,1	363	80,1	90	19,9
1959 . . .	243	84,7	44	15,3	127	79,3	33	20,7	370	82,8	77	17,2
1960 . . .	222	78,7	60	21,3	155	82,4	33	17,6	377	80,2	93	19,8
1961 . . .	222	80,7	53	19,3	155	84,7	28	15,3	377	82,3	81	17,7
1962 . . .	243	80,2	60	19,8	161	81,3	37	18,7	404	80,6	97	19,4
1963 . . .	226	82,2	49	17,8	141	87,6	20	12,4	367	84,2	69	15,8
1964 . . .	246	78,6	67	21,4	203	94,9	11	5,1	449	85,2	78	14,8

Tav. 9 — MORTI IMMaturi PER ERITROBLASTOSI FETALE PER 100 MORTI IMMaturi PER TUTTE LE CAUSE, DAL 1957 AL 1964, PER ETÀ  
A — NEL PRIMO MESE

ANNI	1° SETTIMANA								ALTRI GIORNI				Totale
	1° giorno	2°	3°	4°	5°	6°	7°	Totale	8°-14°	15°-21°	22°-28°	29°-30°	
1957 . . .	0,3	0,2	0,7	1,1	2,0	4,4	3,9	0,7	2,6	0,6	0,6	—	0,9
1958 . . .	0,5	0,1	0,6	1,1	1,9	2,4	3,4	0,7	2,3	0,4	—	—	0,8
1959 . . .	0,2	0,1	0,7	1,4	1,2	2,4	2,4	0,5	2,1	0,9	0,6	3,8	0,7
1960 . . .	0,3	0,2	1,3	2,2	0,6	1,4	1,8	0,6	2,4	1,7	—	2,6	0,8
1961 . . .	0,2	0,4	0,8	0,6	0,6	3,2	4,1	0,6	2,5	1,2	0,6	—	0,8
1962 . . .	0,3	—	0,7	1,2	2,7	3,5	4,0	0,6	2,3	1,0	0,9	5,3	0,9
1963 . . .	0,3	0,2	0,3	0,6	0,5	1,6	2,3	0,4	2,0	0,4	0,6	1,7	0,6
1964 . . .	0,5	0,3	0,6	0,7	2,1	3,3	3,6	0,7	2,0	1,4	1,0	—	0,9

B — NEL PRIMO ANNO

ANNI	1° mese	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	altri mesi	Totale
1957 . . . . .	0,9	1,2	2,3	—	—	—	—	—	—	0,9
1958 . . . . .	0,8	0,4	3,5	—	2,4	2,4	3,6	4,2	—	0,8
1959 . . . . .	0,7	1,7	—	—	—	—	—	—	—	0,7
1960 . . . . .	0,8	1,6	—	—	—	8,3	—	—	—	0,8
1961 . . . . .	0,8	—	—	—	—	—	—	11,1	—	0,8
1962 . . . . .	0,9	1,9	1,1	1,8	—	11,1	—	10,0	—	0,9
1963 . . . . .	0,6	1,2	1,1	—	9,1	—	—	—	—	0,6
1964 . . . . .	0,9	2,2	3,0	3,7	—	—	7,1	—	—	1,0

Tav. 10 — MORTI NEL PRIMO ANNO DI VITA PER ERITROBLASTOSI FETALE DAL 1957 AL 1964, NATI IMMATURI, PER ETÀ E SEQUELE

## A — NEL PRIMO MESE

ANNI	1° SETTIMANA								ALTRI GIORNI				Totale
	1° giorno	2°	3°	4°	5°	6°	7°	Totale	8°-14°	15°-21°	22°-28°	29°-30°	
<i>Con sequele epatiche</i>													
1957 ...	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	1
1958 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1959 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1960 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1961 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1962 ..	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
1963 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1964 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Con sequele nervose</i>													
1957 ...	1	—	—	—	1	2	1	5	2	—	—	—	7
1958 ...	—	—	3	—	1	1	1	6	7	1	—	—	14
1959 ...	1	—	1	—	—	1	1	4	1	—	—	—	5
1960 ...	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2	—	—	3
1961 ...	—	—	1	—	—	2	1	4	2	—	—	—	6
1962 ..	—	—	2	—	1	1	2	6	2	—	—	—	8
1963 ...	—	2	—	—	—	1	1	4	3	—	—	—	7
1964 ...	—	—	—	—	—	1	—	1	2	2	1	—	6
<i>Senza menzione di sequele epatiche o nervose</i>													
1957 ...	13	3	7	5	6	10	9	53	25	4	2	—	84
1958 ...	20	2	3	5	5	6	7	48	18	2	—	—	68
1959 ...	9	2	5	7	4	6	5	38	20	6	2	2	68
1960 ...	12	4	13	11	2	4	4	50	24	10	—	1	85
1961 ...	10	5	7	3	2	7	8	42	22	8	2	—	74
1962 ..	13	—	5	6	8	8	7	47	21	6	3	2	79
1963 ...	13	2	3	3	2	4	5	32	19	3	2	1	57
1964 ...	21	6	6	4	8	9	11	65	20	8	3	—	96
<i>Totale</i>													
1957 ...	14	3	7	6	7	12	10	59	27	4	2	—	92
1958 ...	20	2	6	5	6	7	8	54	25	3	—	—	82
1959 ...	10	2	6	7	4	7	6	42	21	6	2	2	73
1960 ...	12	4	13	11	2	4	4	50	25	12	—	1	88
1961 ...	10	5	8	3	2	9	9	46	24	8	2	—	80
1962 ..	13	—	7	6	9	9	9	53	23	7	3	2	88
1963 ...	13	4	3	3	2	5	6	36	22	3	2	1	64
1964 ...	21	6	6	4	8	10	11	66	22	10	4	—	102



Segue Tav. 10 — MORTI NEL PRIMO ANNO DI VITA PER ERITROBLASTOSI FETALE DAL 1957  
AL 1964, NATI IMMATURI, PER ETÀ E SEQUELE

B — NEL PRIMO ANNO

ANNI	1° mese	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	Altri mesi	Totale
<i>Con sequele epatiche</i>										
1957 . . .	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
1958 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1959 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1960 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1961 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1962 . . .	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
1963 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1964 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Con sequele nervose</i>										
1957 . . .	7	—	—	—	—	—	—	—	—	7
1958 . . .	14	—	—	—	—	—	—	1	—	15
1959 . . .	5	—	—	—	—	—	—	—	—	5
1960 . . .	3	1	—	—	—	—	—	—	—	4
1961 . . .	6	—	—	—	—	—	—	—	—	6
1962 . . .	8	1	—	—	—	—	—	—	—	9
1963 . . .	7	—	—	—	—	—	—	—	—	7
1964 . . .	6	—	—	—	—	—	1	—	—	7
<i>Senza menzione di sequele epatiche o nervose</i>										
1957 . . .	84	3	2	—	—	—	—	—	—	89
1958 . . .	68	1	4	—	1	1	1	—	—	76
1959 . . .	68	4	—	—	—	—	—	—	—	72
1960 . . .	85	3	—	—	—	1	—	—	—	89
1961 . . .	74	—	—	—	—	—	—	1	—	75
1962 . . .	79	4	1	1	—	1	—	1	—	87
1963 . . .	57	3	1	—	1	—	—	—	—	62
1964 . . .	96	5	2	1	—	—	—	—	—	104
<i>Totale</i>										
1957 . . .	92	3	2	—	—	—	—	—	—	97
1958 . . .	82	1	4	—	1	1	1	1	—	91
1959 . . .	73	4	—	—	—	—	—	—	—	77
1960 . . .	88	4	—	—	—	1	—	—	—	93
1961 . . .	80	—	—	—	—	—	—	1	—	81
1962 . . .	88	5	1	1	—	1	—	1	—	97
1963 . . .	64	3	1	—	1	—	—	—	—	69
1964 . . .	102	5	2	1	—	—	1	—	—	111

Tav. 11 — ABORTI PER TUTTE LE CAUSE E PER ERITROBLASTOSI FETALE DAL 1956 AL 1964

ANNI	ABORTI PER TUTTE LE CAUSE		PER ERITROBLASTOSI		
	N	Numeri indici (1956=100)	N	per 10.000 aborti	Numeri indici (1956=100)
1956 . . . . .	118.899	100,0	55	4,6	100,0
1957 . . . . .	127.326	107,1	60	4,7	109,1
1958 . . . . .	126.589	106,5	50	3,9	90,9
1959 . . . . .	143.303	120,5	99	6,9	180,0
1960 . . . . .	145.485	122,4	79	5,4	143,6
1961 . . . . .	151.080	127,1	110	7,3	200,0
1962 . . . . .	150.616	126,7	104	6,9	189,1
1963 . . . . .	151.799	127,7	104	6,9	189,1
1964 . . . . .	152.821	128,5	120	7,9	218,2

Tav. 12 — ABORTI DAL 1956 AL 1964, PER ETÀ DELLA GESTANTE

ANNI	ETÀ DELLA GESTANTE									Totale
	fino a 20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-49	50 e +	n. i.	
<i>Per tutte le cause</i>										
1956 . . . . .	2.667	17.553	30.163	31.594	20.620	13.603	2.324	87	288	118.899
1957 . . . . .	2.914	18.760	32.149	33.407	24.061	13.191	2.445	94	305	127.326
1958 . . . . .	3.024	19.099	31.319	33.317	25.746	11.307	2.357	112	308	126.589
1959 . . . . .	3.369	21.191	35.563	37.405	30.862	11.888	2.577	150	298	143.303
1960 . . . . .	3.273	21.604	35.834	38.009	31.123	12.797	2.584	60	197	145.481
1961 . . . . .	3.360	22.839	36.445	39.601	31.779	14.459	2.320	37	240	151.080
1962 . . . . .	3.527	23.232	36.245	38.970	30.854	15.649	1.907	50	182	150.616
1963 . . . . .	3.867	23.581	37.071	38.599	30.549	16.374	1.647	38	73	151.799
1964 . . . . .	4.226	23.733	36.900	38.700	30.547	17.088	1.626	37	64	152.921
<i>Per eritroblastosi fetale</i>										
1956 . . . . .	1	3	14	16	17	3	1	—	—	55
1957 . . . . .	2	3	14	28	10	3	—	—	—	60
1958 . . . . .	—	6	10	15	14	4	1	—	—	50
1959 . . . . .	—	15	20	35	21	6	1	1	—	99
1960 . . . . .	1	9	21	25	22	1	—	—	—	79
1961 . . . . .	2	20	26	34	21	4	3	—	—	110
1962 . . . . .	1	11	30	43	15	3	1	—	—	104
1963 . . . . .	—	12	29	29	28	6	—	—	—	104
1964 . . . . .	—	15	30	30	32	13	—	—	—	120

Tav. 13 — ABORTI DAL 1956 AL 1964, PER DURATA DELLA GESTAZIONE

ANNI	DURATA DELLA GESTAZIONE (MESI)						Totale
	1	2	3	4	5	n. i.	
<i>Per tutte le cause</i>							
1956	11.379	65.785	25.357	6.970	4.578	4.830	118.899
1957	12.061	70.053	27.403	7.515	5.190	5.104	127.326
1958	11.872	70.850	26.623	7.132	4.857	5.255	126.589
1959	13.563	80.156	29.688	8.162	5.301	6.433	143.303
1960	11.575	82.885	31.512	8.319	5.782	5.408	145.481
1961	12.285	88.034	32.617	8.551	6.919	2.674	151.080
1962	10.944	91.065	32.867	8.546	7.015	179	150.616
1963	11.167	91.636	33.954	8.515	6.342	185	151.799
1964	10.348	90.537	36.280	9.238	6.384	134	152.921

*Per eritroblastosi fetale*

1956	5	21	12	12	5	—	55
1957	5	20	9	9	12	5	60
1958	1	21	12	5	7	4	50
1959	7	38	27	4	19	4	99
1960	5	28	13	15	15	3	79
1961	12	34	25	12	24	3	110
1962	2	42	20	17	23	—	104
1963	6	21	14	18	43	2	104
1964	2	37	32	19	30	—	120

Tav. 14 — ABORTI DAL 1956 AL 1964, PER ORDINE DI GENERAZIONE

ANNI	ORDINE DI GENERAZIONE										Totale
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9° e +	n. i.	
<i>Per tutte le cause</i>											
1956	20.170	25.187	23.111	15.756	10.032	6.307	4.181	2.690	4.089	7.376	118.899
1957	21.828	27.005	25.040	16.754	10.735	6.861	4.344	2.838	4.275	7.646	127.326
1958	23.902	26.663	25.381	16.973	10.723	6.780	4.299	2.746	3.979	5.143	126.589
1959	23.615	29.809	28.767	19.312	12.045	7.756	4.675	3.011	4.463	9.850	143.303
1960	23.911	30.376	29.754	19.630	12.264	7.538	4.760	3.169	4.223	9.856	145.481
1961	25.830	31.383	30.685	20.466	12.565	7.781	4.934	3.233	4.697	9.506	151.080
1962	29.316	31.039	30.446	20.486	12.522	7.931	4.808	3.064	4.473	6.531	150.616
1963	30.223	32.073	30.923	20.529	12.536	7.635	4.588	2.951	4.405	5.936	151.799
1964	29.817	32.051	31.447	20.682	12.499	7.388	4.582	2.957	4.435	7.063	152.921

*Per eritroblastosi fetale*

1956	9	18	15	7	1	—	1	2	—	2	55
1957	11	21	15	4	4	3	—	—	—	2	60
1958	12	12	5	8	2	2	4	—	1	4	50
1959	16	34	18	8	4	2	—	—	—	17	99
1960	17	16	20	9	4	1	1	—	—	11	79
1961	26	31	28	9	3	—	1	1	2	9	110
1962	19	32	26	9	6	4	3	—	1	4	104
1963	29	31	25	13	3	—	—	—	1	2	104
1964	24	43	29	11	4	4	—	—	1	4	120

Tav. 15 — ABORTI DAL 1960 AL 1964 SECONDO GLI ABORTI PRECEDENTI DELLA GESTANTE

ANNI	ABORTI PRECEDENTI											Totale
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 e +	n. i.	
1960 ..	71.287	32.779	13.465	5.596	2.411	1.074	500	263	120	143	17.843	145.481
1961 ..	76.920	33.070	14.081	6.002	2.560	998	531	282	162	198	16.276	151.080
1962 ..	81.984	32.792	14.166	5.984	2.622	1.142	530	257	160	136	10.843	150.616
1963 ..	82.575	32.617	14.208	6.073	2.468	1.145	553	270	176	139	11.575	151.799
1964 ..	79.707	32.965	14.359	5.984	2.637	1.120	578	272	181	210	14.908	152.921

## Per tutte le cause

1960 ..	71.287	32.779	13.465	5.596	2.411	1.074	500	263	120	143	17.843	145.481
1961 ..	76.920	33.070	14.081	6.002	2.560	998	531	282	162	198	16.276	151.080
1962 ..	81.984	32.792	14.166	5.984	2.622	1.142	530	257	160	136	10.843	150.616
1963 ..	82.575	32.617	14.208	6.073	2.468	1.145	553	270	176	139	11.575	151.799
1964 ..	79.707	32.965	14.359	5.984	2.637	1.120	578	272	181	210	14.908	152.921

## Per eritroblastosi fetale

1960 ..	15	25	8	5	8	4	3	1	—	2	8	79
1961 ..	35	24	16	9	7	5	1	4	1	1	7	110
1962 ..	35	18	23	10	6	3	1	2	—	—	6	104
1963 ..	29	32	18	10	5	3	2	1	—	1	3	104
1964 ..	35	28	22	12	11	4	1	1	—	1	5	120

Tav. 16 — NATI MORTI DAL 1957 AL 1964, PER SESSO

ANNI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE			M — • 100 F
	N	per 1.000 nati vivi	N	per 1.000 nati vivi	N	per 1.000 nati vivi	Numeri indici (1957=100)	
1957 .....	13.508	29,9	11.036	25,8	24.544	27,9	100,0	122,4
1958 .....	12.745	28,5	10.445	24,6	23.190	26,6	94,5	122,0
1959 .....	12.792	27,6	10.538	24,1	23.330	25,9	95,1	121,4
1960 .....	12.597	26,9	10.247	23,1	22.844	25,1	93,1	122,9
1961 .....	12.033	25,2	10.120	22,4	22.153	23,8	90,3	118,9
1962 .....	11.923	24,8	9.985	21,9	21.908	23,4	89,3	119,4
1963 .....	11.762	23,8	9.707	20,8	21.469	22,4	87,5	121,2
1964 .....	11.626	22,2	9.932	20,1	21.558	21,2	87,8	117,1

## Per tutte le cause

1957 .....	13.508	29,9	11.036	25,8	24.544	27,9	100,0	122,4
1958 .....	12.745	28,5	10.445	24,6	23.190	26,6	94,5	122,0
1959 .....	12.792	27,6	10.538	24,1	23.330	25,9	95,1	121,4
1960 .....	12.597	26,9	10.247	23,1	22.844	25,1	93,1	122,9
1961 .....	12.033	25,2	10.120	22,4	22.153	23,8	90,3	118,9
1962 .....	11.923	24,8	9.985	21,9	21.908	23,4	89,3	119,4
1963 .....	11.762	23,8	9.707	20,8	21.469	22,4	87,5	121,2
1964 .....	11.626	22,2	9.932	20,1	21.558	21,2	87,8	117,1

## Per eritroblastosi fetale

1957 .....	175	0,4	142	0,3	317	0,4	100,0	123,2
1958 .....	149	0,3	120	0,3	269	0,3	84,9	124,2
1959 .....	199	0,4	166	0,4	365	0,4	115,1	119,9
1960 .....	172	0,4	152	0,3	324	0,4	102,2	113,2
1961 .....	148	0,3	106	0,2	254	0,3	80,1	139,6
1962 .....	118	0,2	114	0,3	232	0,2	73,2	103,5
1963 .....	141	0,3	133	0,3	274	0,3	86,4	106,0
1964 .....	173	0,3	165	0,3	338	0,3	106,6	104,8

Tav. 17 — NATI MORTI DAL 1957 AL 1964, PER SESSO E GENERE DEL PARTO

ANNI	PARTI SEMPLICI				PARTI PLURIMI				TOTALE			
	M	F	MF	$\frac{M}{F} \cdot 100$	M	F	MF	$\frac{M}{F} \cdot 100$	M	F	MF	$\frac{M}{F} \cdot 100$

*Per tutte le cause*

1957	12.712	10.384	23.096	122,4	796	652	1.448	122,1	13.508	11.036	24.544	122,4
1958	11.951	9.781	21.732	122,2	794	664	1.458	119,6	12.745	10.445	23.190	122,0
1959	12.160	10.003	22.163	121,6	632	535	1.167	118,1	12.792	10.538	23.330	121,4
1960	11.951	9.666	21.617	123,6	646	581	1.227	111,2	12.597	10.247	22.844	122,9
1961	11.414	9.533	20.947	119,7	619	587	1.206	105,5	12.033	10.120	22.153	118,9
1962	11.297	9.444	20.741	119,6	626	541	1.167	115,7	11.923	9.985	21.908	119,4
1963	11.151	9.202	20.353	121,2	611	505	1.116	121,0	11.762	9.707	21.469	121,2
1964	11.040	9.359	20.399	118,0	586	573	1.159	102,3	11.626	9.932	21.558	117,1

*Per eritroblastosi fetale*

1957	166	140	306	118,6	9	2	11	450,0	175	142	317	123,2
1958	142	113	255	106,8	7	7	14	100,0	149	120	269	124,2
1959	197	159	356	123,9	2	7	9	28,6	199	166	365	119,9
1960	171	146	317	117,1	1	6	7	16,7	172	152	324	113,2
1961	144	104	248	138,5	4	2	6	200,0	148	106	254	139,6
1962	115	111	226	103,6	3	3	6	100,0	118	114	232	103,5
1963	137	125	262	109,6	4	8	12	50,0	141	133	274	106,0
1964	169	157	326	107,6	4	8	12	50,0	173	165	338	104,8

Tav. 18 — NATI MORTI DAL 1957 AL 1964, PER PRESENTAZIONE DEL FETO

ANNI	DATI ASSOLUTI				DISTRIBUZIONE PERCENT.		
	Vertice	Podice	Altra	Totale	Vertice	Podice	Altra

*Per tutte le cause*

1957	19.199	3.405	1.940	24.544	78,2	13,9	7,9
1958	17.607	3.628	1.955	23.190	75,9	15,7	8,4
1959	17.947	3.571	1.812	23.330	76,9	15,3	7,8
1960	18.135	3.179	1.530	22.844	79,4	13,9	6,7
1961	16.744	3.611	1.798	22.153	75,6	16,3	8,1
1962	17.218	3.268	1.422	21.908	78,6	14,9	6,5
1963	17.172	3.112	1.185	21.469	80,0	14,5	5,5
1964	16.978	3.350	1.230	21.558	78,8	15,5	5,7

*Per eritroblastosi fetale*

1957	272	32	13	317	85,8	10,1	4,1
1958	220	41	8	269	81,8	15,2	3,0
1959	294	55	16	365	80,5	15,1	4,4
1960	290	26	8	324	89,5	8,0	2,5
1961	213	28	13	254	83,9	11,0	5,1
1962	191	31	10	232	82,3	13,4	4,3
1963	228	35	11	274	83,2	12,8	4,0
1964	282	43	13	338	83,4	12,7	3,9

Tav. 19 — NATI MORTI DAL 1957 AL 1964, SECONDO IL GENERE DEL PARTO E LA PRESENTAZIONE DEL FETO

ANNI	PARTI SEMPLICI				PARTI PLURIMI			
	Vertice	Podice	Altra	Totale	Vertice	Podice	Altra	Totale
<i>Per tutte le cause</i>								
1957 . . .	18.205	3.105	1.786	23.096	994	300	154	1.448
1958 . . .	16.595	3.337	1.800	21.732	1.012	291	155	1.458
1959 . . .	17.195	3.289	1.679	22.163	752	282	133	1.167
1960 . . .	17.290	2.907	1.420	21.617	845	272	110	1.227
1961 . . .	15.995	3.296	1.656	20.947	749	315	142	1.206
1962 . . .	16.441	2.998	1.302	20.741	777	270	120	1.167
1963 . . .	16.430	2.824	1.099	20.353	742	288	86	1.116
1964 . . .	16.233	3.024	1.142	20.399	745	326	88	1.159

*Per eritroblastosi fetale*

1957 . . .	263	31	12	306	9	1	1	11
1958 . . .	211	36	8	255	9	5	—	14
1959 . . .	289	52	15	356	5	3	1	9
1960 . . .	285	25	7	317	5	1	1	7
1961 . . .	209	26	13	248	4	2	—	6
1962 . . .	186	30	10	226	5	1	—	6
1963 . . .	220	32	10	262	8	3	1	12
1964 . . .	274	41	11	326	8	2	2	12

Tav. 20 — NATI MORTI DAL 1957 AL 1964, PER ETÀ DELLA MADRE E ORDINE DI NASCITA

ANNI	ETÀ DELLA MADRE (anni)								Totale
	fino a 20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	oltre 50	

## A — PRIMOGENITI

*Per tutte le cause*

1957 . . . . .	1.033	2.675	3.373	1.732	616	195	10	—	1	9.635
1958 . . . . .	1.019	2.512	3.255	1.585	670	131	16	—	10	9.198
1959 . . . . .	979	2.515	3.356	1.632	746	124	13	—	4	9.369
1960 . . . . .	940	2.465	3.160	1.544	691	125	13	—	7	8.955
1961 . . . . .	937	2.376	2.908	1.549	659	165	10	—	7	8.611
1962 . . . . .	925	2.560	2.754	1.454	657	148	3	—	6	8.507
1963 . . . . .	932	2.442	2.767	1.381	573	150	3	—	4	8.252
1964 . . . . .	959	2.369	2.804	1.250	599	158	5	—	5	8.149

*Per eritroblastosi fetale*

1957 . . . . .	2	34	38	16	9	1	—	—	—	100
1958 . . . . .	9	25	29	7	8	3	—	—	—	81
1959 . . . . .	16	36	39	21	9	2	—	—	—	123
1960 . . . . .	10	27	37	12	9	1	—	—	—	96
1961 . . . . .	6	19	35	11	6	1	—	—	1	79
1962 . . . . .	2	11	17	12	9	2	—	—	—	53
1963 . . . . .	6	20	27	13	6	1	—	—	1	74
1964 . . . . .	10	23	23	12	2	—	—	—	—	70

Segue Tav. 20 — NATI MORTI DAL 1957 AL 1964, PER ETÀ DELLA MADRE E ORDINI DI NASCITA

ANNI	ETÀ DELLA MADRE (anni)									Totale
	fino a 20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	oltre 50	n. i.	

## B — ORDINI DI NASCITA SUCCESSIVI

*Per tutte le cause*

1957	270	1.149	3.358	4.424	3.341	1.792	221	1	353	14.909
1958	210	1.163	3.182	3.921	3.456	1.481	196	4	379	13.992
1959	244	1.119	3.116	4.060	3.571	1.347	205	4	295	13.961
1960	238	1.128	3.022	3.859	3.655	1.442	223	10	312	13.889
1961	214	1.058	2.939	3.883	3.517	1.467	192	3	269	13.542
1962	238	1.122	2.870	3.765	3.433	1.586	160	2	225	13.401
1963	225	1.088	2.871	3.742	3.321	1.618	112	6	234	13.217
1964	229	1.034	2.868	3.864	3.257	1.787	129	4	237	13.409

*Per eritroblastosi fetale*

1957	2	20	59	65	38	25	3	—	5	217
1958	4	14	61	55	37	13	3	—	1	188
1959	4	23	76	69	45	21	3	—	1	242
1960	4	24	58	59	62	14	4	—	3	228
1961	5	11	41	53	52	8	2	—	3	175
1962	—	19	55	54	39	12	—	—	—	179
1963	3	22	50	58	49	16	—	—	2	200
1964	3	24	66	100	51	24	—	—	—	268

Tav. 21 — NATI MORTI DAL 1957 AL 1964, PRIMA O DURANTE IL PARTO E PER RIPARTIZIONE STATISTICA

ANNI	MORTI		Totale	RIPARTIZIONI STATISTICHE (distribuzione percentuale)		
	prima del parto	durante il parto		1ª (a)	2ª e 3ª (b)	Altre

*Per tutte le cause*

1957	18.568	5.976	24.544	13,0	24,1	62,9
1958	16.521	6.669	23.190	13,2	24,1	62,7
1959	16.688	6.642	23.330	13,3	24,0	62,7
1960	17.042	5.802	22.844	14,1	23,9	62,0
1961	17.078	5.075	22.153	15,0	23,7	61,3
1962	15.694	6.214	21.908	15,9	23,6	60,5
1963	14.751	6.718	21.469	16,3	24,9	58,8
1964	14.851	6.707	21.558	16,3	24,4	59,3

*Per eritroblastosi fetale*

1957	292	25	317	14,4	32,5	53,1
1958	243	26	269	15,1	31,3	53,6
1959	339	26	365	14,2	31,7	54,1
1960	306	18	324	14,9	31,3	53,8
1961	247	7	254	15,4	30,5	54,1
1962	215	17	232	16,9	30,5	52,6
1963	245	29	274	17,5	31,9	50,6
1964	310	28	338	16,3	31,2	52,5

(a) Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria e Lombardia. - (b) Trentino-Alto Adige, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Marche, Toscana, Umbria e Lazio.

Prof. VINCENZO BRUNO  
*Incaricato di Demografia all'Università di Pisa*

## LA MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI EUROPEI

1. Uno degli elementi di misura dello stato sanitario della popolazione è la mortalità. Essa palesa caratteri interessanti quando viene osservata con riferimento alle singole cause: in questo modo si possono individuare le categorie nosologiche in cui si hanno deficienze o virulenze dei fattori di morte.

Nelle analisi della mortalità per cause hanno particolare importanza le carenze tipiche delle tecniche di rilevazione (a). Nella compilazione delle schede di morte da parte dei medici possono agire elementi di perturbazione, oggettivi e soggettivi, mutabili da status a status, non facilmente eliminabili e, in certi casi, non individuabili. L'indicazione della causa di morte può essere errata per motivi oggettivi, quando agli accertamenti del medico, spesso fatti in ritardo, sfugge l'evoluzione effettiva della malattia che, da sola o associata ad una o più affezioni concomitanti ed interdipendenti, ha determinato il decesso, o per cause soggettive, quando il medico, ubbidendo a pressioni dell'ambiente, ad esempio dei familiari, affinché non denunci malattie ritenute vergognose o dannose ai rapporti sociali, o a questioni di prestigio, che lo portano a non riconoscere i suoi errori di diagnosi o di terapia, falsa volontariamente le dichiarazioni. Altri elementi di errore si hanno quando la causa di decesso è definita con espressioni vaghe ed ambigue per cui alcuni decessi vengono raggruppati in una classe anziché in un'altra. Non si deve dimenticare, d'altra parte, che, poiché i progressi compiuti permettono di definire meglio le cause di decesso e consentono di catalogare parecchie morti, un tempo attribuite a cause ignote o generiche, in un più esatto raggruppamento nosologico, si hanno perturbazioni nelle serie « temporali », con decrementi od incrementi fittizi per alcune cause di decesso. Nelle indagini « spaziali », condotte cioè su aggregati territoriali diversi, bisogna tener conto delle differenze esistenti sia nel reperi-

---

(a) Cfr., ad esempio, SOMOGYI S.: *Sull'esattezza delle statistiche della mortalità*. Previdenza Sociale, maggio-giugno 1962, Roma.



mento del materiale di base sia nei particolari raggruppamenti adottati, al di là della classificazione nosologica internazionale, in ciascun Paese. Va osservato, altresì, che in alcuni Paesi viene riportata nei certificati di morte soltanto la causa ritenuta « primaria » dal compilatore del certificato, mentre in altri sono indicate più cause, cosicché la selezione della causa primaria è affidata agli uffici che provvedono allo spoglio (a).

Questi ed altri elementi rendono difficoltosi gli studi sulla mortalità per cause, che purtuttavia mantengono la loro utilità.

2. Tra le malattie epatobiliari si inserisce, con proprie caratteristiche, la cirrosi epatica. Essa consiste in una degenerazione delle cellule epatiche e in una reazione connettivale con conseguente impiccolimento ed indurimento del fegato. I più importanti fattori cirrogeni sono: l'alcoolismo, le diete alimentari errate e gli stati infettivi (b).

In questi ultimi tempi si è osservato un certo aumento dei decessi per cirrosi epatica. I fattori determinanti sono diversi: da una parte la riduzione delle morti per malattie infettive e parassitarie, con conseguente minore selezione nei primi anni di vita, ha fatto giungere alle età in cui più alto è il rischio di morte per cirrosi epatica schiere sempre maggiori di individui; dall'altra diagnosi più accurate hanno fatto aumentare fittiziamente le morti per cirrosi epatica, attribuendo ad essa molti decessi una volta ritenuti effetti di cause generiche. E' da ritenere, altresì, che l'uso e l'abuso di medicinali, assieme ad una vita quotidiana sempre più convulsa ed agitata e caratterizzata dal sempre minore esercizio fisico e da una dieta a base di alimenti spesso sofisticati ed adulterati, contribuiscano all'incremento della mortalità per malattie del fegato ed in particolare per cirrosi epatica.

3. Ci proponiamo di raffrontare i rischi di morte per cirrosi epatica in otto Paesi europei, scelti in modo da tipicizzare diversità geografiche e storico-sociali. Essi sono: Svezia e Norvegia, che rappresentano un insieme caratteristico per le condizioni ambientali e per la struttura etnico-sociale; Inghilterra e Galles, che presentano peculiari livelli di mortalità; Danimarca, Germania (R.F.) e Francia, rappresentanti l'Europa centro-occidentale; Spagna, che, condizionata da un ambiente « sui generis », indica i livelli di mortalità dell'Europa meridionale; Italia, che con la sua poliedrica struttura sociale, con la sua economia duale (industriale

---

(a) Cfr., ad esempio, L'ELTORE G.: *Statistica e sociologia sanitaria*. Roma, 1956. -

(b) Sulle relazioni fra la mortalità per cirrosi epatica ed alcoolismo si vedano gli studi di LEDERMANN S.: *Alcool, alcoolisme, alcoolisation*. Institut national d'études démographiques, Cahier 29, Paris, 1956; LEDERMANN S.: *La mortalité par causes dans ses rapports avec l'alcoolisation de la population*. Congrès mondial de la population, Roma, 1954. Vol. I, pag. 151, Nations Unies, New York, 1955; AUBENQUE M. e DAMIANI P.: *Quelques données sur l'alcoolisme. Ses incidences sur la mortalité*. Etudes statistiques, 1956, n. 2.

ed agricola) dà un'indicazione del tutto particolare sulla mortalità del bacino mediterraneo.

Per valutare le caratteristiche differenziali del rischio di morte per cirrosi epatica negli otto Paesi, distintamente per sesso e per età, si fa uso delle relative tavole di estinzione. Poiché le probabilità che ha un individuo di età  $x$  di morire entro  $h$  anni sono, in base alla proprietà additiva delle probabilità dipendenti, somme delle probabilità di morte per singole cause di decesso, si può ottenere il rischio di morte per cirrosi moltiplicando l'incidenza relativa dei morti per tale causa sul totale dei decessi per la probabilità totale di morte (a).

4. Per tre Paesi il rischio di morte per cirrosi epatica è minimo fino a 30 anni di età. Successivamente tale rischio, che intorno ai 15 anni già comincia a presentare una tendenza all'aumento, cresce col crescere dell'età fino a raggiungere un massimo: in Francia nelle età 60-65 (maschi) e 65-70 anni (femmine), in Italia nelle età 70-75 (maschi) e 75-80 anni (femmine) e in Germania (R.F.) a 75-80 anni per ambo i sessi (tav. 1). Dalle età suddette la probabilità di morire per cirrosi decresce con un andamento più o meno regolare fino agli ultimi anni di vita. I quozienti di mortalità dei tre Paesi si dispongono così secondo una curva unimodale avente il massimo nelle età avanzate.

Per la Spagna l'andamento della mortalità per cirrosi epatica nelle varie età differisce da quello dei precedenti Paesi solo per il tratto terminale della curva (graf. 1): infatti la regressione della mortalità è accennata per le femmine tra l'ultima e la penultima classe di età e non si riscontra per i maschi. I più bassi livelli di mortalità si hanno nell'Inghilterra e Galles, forse per il carattere flemmatico del popolo inglese. Scarsa rappresentanza ha, inoltre, la mortalità in esame nei rimanenti Paesi (Danimarca, Svezia e Norvegia): in essi minima appare la supermortalità maschile, che negli altri Paesi si rileva in quasi tutte le età, ed anzi, specie nelle ultime, si riscontra un maggior rischio di morte per le femmine; la mortalità femminile danese supera quella maschile dai 55 anni di età in poi; le tendenze della mortalità negli anni giovanili non risultano dissimili da quelle accertate nei primi tre Paesi.

Si delineano così, grosso modo, due modelli di mortalità: uno riguarda la Francia, l'Italia, la Germania e la Spagna, in cui le variazioni nelle varie età sono la risultante di due componenti, egualmente rilevanti,

---

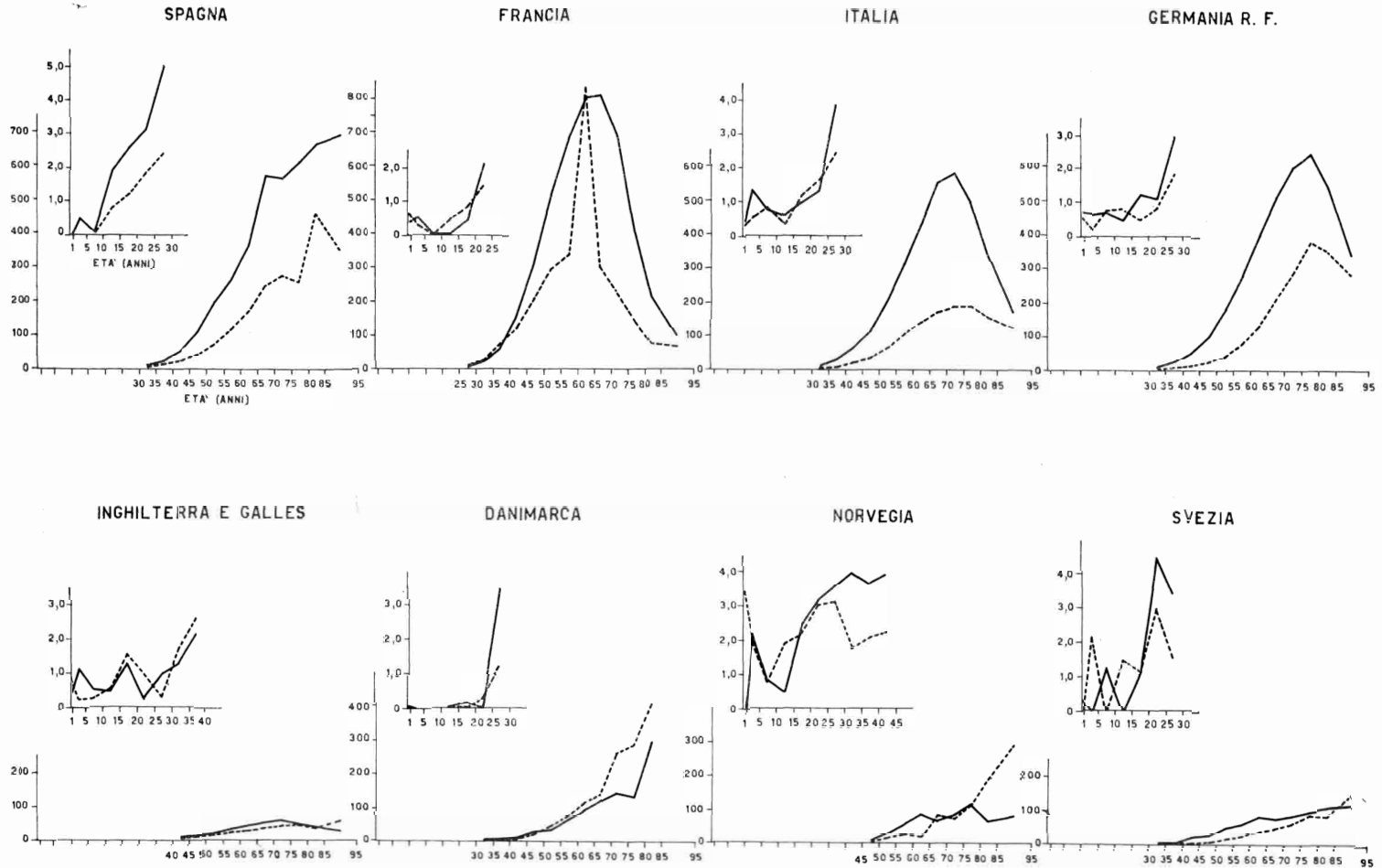
(a) Cfr., ad esempio, MORTARA G.: *Tavole di mortalità secondo cause di morte della popolazione italiana (1901-10)*. Annali di Statistica, Serie V, vol. 7, Roma, 1914; FELLER W.: *An introduction to probability theory and its applications*. Wiley S., New York, 1957; DEL CHIARO A.: *Tavole di eliminazione*. Boringhieri, Torino, 1958; BARBERI M.: *Sulle tavole di mortalità per cause della popolazione italiana*. Riv. It. di Economia, Demografia e Statistica, Vol. XIX, n. 1, gennaio-marzo 1965 (pag. 631), Roma.

TAV. 1 — PROBABILITÀ DI MORTE PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI EUROPEI

(q. 100.000 abitanti)

CLASSI DI ETÀ (anni)	ITALIA (1960-62)		INGHILTERRA E GALLES (1964)		GERMANIA R.F. (1960-62)		FRANCIA (1952-56)		NORVEGIA (1952-56)		SVEZIA (1960-64)		SPAGNA (1959-61)		DANIMARCA (1956-60)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
< 1 . . . .	0,45	0,34	0,44	0,88	0,71	0,55	0,41	0,63	—	3,46	0,35	—	—	—	0,03	0,04
1- 5 . . . .	1,40	0,57	1,18	0,26	0,67	0,23	0,52	0,30	2,26	2,05	—	2,24	0,51	—	—	—
5-10 . . . .	0,80	0,87	0,59	0,31	0,74	0,79	0,02	0,01	0,92	0,85	1,33	—	0,11	0,06	—	0,001
10-15 . . . .	0,61	0,38	0,51	0,61	0,53	0,85	0,03	0,44	0,58	1,97	—	1,48	1,90	0,78	0,03	0,002
15-20 . . . .	1,01	1,19	1,33	1,61	1,27	0,53	0,43	0,84	2,48	2,25	1,24	1,17	2,59	1,23	0,18	0,01
20-25 . . . .	1,34	1,65	0,33	1,01	1,14	0,88	2,12	1,48	3,21	3,04	4,55	3,07	3,13	1,85	—	0,33
25-30 . . . .	3,90	2,48	0,99	0,36	2,99	1,87	6,53	8,54	3,64	3,16	3,50	1,60	5,04	2,43	3,54	1,28
30-35 . . . .	12,69	6,19	1,29	1,77	10,51	4,60	23,68	28,77	4,06	1,83	5,59	1,75	9,43	5,96	5,57	3,13
35-40 . . . .	31,99	10,47	2,19	2,65	26,79	10,88	63,66	75,17	3,72	2,13	6,44	3,44	21,45	14,79	8,44	4,09
40-45 . . . .	65,19	23,23	10,56	6,40	57,59	16,86	157,25	123,58	4,01	2,28	22,54	3,14	51,92	23,48	10,23	7,38
45-50 . . . .	116,53	36,18	15,08	12,29	105,38	27,82	312,82	208,58	8,51	4,33	29,43	8,17	108,65	41,04	28,17	21,10
50-55 . . . .	210,27	65,70	20,23	16,47	189,81	50,47	516,50	296,93	33,21	18,79	56,76	17,57	195,18	71,06	37,12	45,62
55-60 . . . .	314,87	108,40	32,78	23,24	283,36	87,99	683,35	340,46	61,28	28,67	66,99	25,76	259,71	116,77	65,38	76,18
50-65 . . . .	433,84	141,64	46,10	30,10	402,87	139,98	807,11	834,79	91,56	21,36	90,59	42,84	363,85	172,39	98,21	117,11
65-70 . . . .	556,39	173,84	52,12	38,47	512,68	216,40	811,15	302,04	74,23	89,87	83,68	54,49	569,91	244,30	124,63	141,40
70-75 . . . .	585,28	189,81	61,40	45,38	603,66	295,34	693,43	226,78	92,45	80,26	94,41	68,85	563,18	275,02	150,20	267,92
75-80 . . . .	502,26	190,13	51,59	48,09	644,22	383,89	405,89	144,36	123,96	121,98	106,08	94,12	610,99	257,24	138,89	294,70
80-85 . . . .	343,04	158,38	43,22	42,05	550,38	360,32	215,39	76,68	74,18	198,11	114,48	90,66	663,75	459,49	299,99	409,99
> 85 . . . .	173,31	125,94	29,99	59,99	348,86	288,56	99,96	69,91	89,99	299,99	119,99	149,99	689,99	349,99		

MASCHI ——— FEMMINE - - - - -



GRAF. 1 — Probabilità di morte per età (q<sub>x</sub>.1.000 abitanti) per cirrosi epatica in alcuni Paesi europei.

una biologica, data dal logorio fisico dovuto all'età, e una ambientale, data dall'alcoolismo, dalle errate diete alimentari, ecc.; nell'altro, riguardante i rimanenti Paesi, per l'attenuarsi della componente esogena ed il prevalere di quella costituzionale, la mortalità tende a variare con il crescere dell'età secondo una funzione esponenziale. Poiché l'equazione del Gompertz ( $y = Kg^{e^x}$ ) interpreta bene l'evolversi della mortalità secondo la componente biologica, si sono volute saggiare le ipotesi dei suddetti due modelli interpolando la detta funzione lungo le curve di sopravvivenza dei diversi Paesi, a cominciare dal 30° anno di età. Il metodo d'interpolazione adottato è quello del King (a). L'adattamento fra i dati teorici ( $l'_x$ ) e quelli effettivi ( $l_x$ ) è misurato ragguagliando la somma delle differenze in valore assoluto fra i due dati ( $\sum_{i=1}^n |l'_x - l_x|$ ) al totale dei valori effettivi ( $\sum_{i=1}^n l_x$ ). Gli indici inversi di adattamento in ‰ (tav. 2) mostrano un trend della mortalità per cirrosi epatica meno gompertziano per la Germania, l'Italia, la Francia e la Spagna, per quest'ultima particolarmente per i maschi.

TAV. 2 — INDICI INVERSI DI ADATTAMENTO TRA LA CURVA DI SOPRAVVIVENZA DELLA MOR-  
TALITÀ PER CIRROSI EPATICA E QUELLA TEORICA DI GOMPERTZ

PAESI	MASCHI	FEMMINE
Inghilterra e Galles . . . . .	0,12	0,07
Norvegia . . . . .	0,26	0,11
Svezia . . . . .	0,28	0,12
Danimarca . . . . .	0,51	0,37
Spagna . . . . .	0,95	0,32
Germania (R.F.) . . . . .	1,05	0,38
Italia . . . . .	1,32	0,79
Francia . . . . .	2,53	1,89

5. Le tavole di estinzione per la sola cirrosi (tav. 3) indicano l'eliminazione di 370 maschi e di 330 femmine su un contingente iniziale di 100.000 inglesi. Eliminazioni di rilievo si hanno in Spagna con 4.049 maschi e 2.118 femmine. Segue la Francia in cui la cirrosi epatica miete 4.700 maschi e 2.709 femmine e l'Italia con 3.307 maschi e 1.230 femmine. In Danimarca si estinguono 1.381 femmine contro 966 maschi.

Il punto di Lexis trovasi incentrato, per la Francia, nei primi anni di senilità, dai 60-65 anni, mentre in tutti gli altri Paesi si riscontra in anni di vita più avanzati. Ipotizzando che i tassi di mortalità complessiva

(a) SANTACROCE G.: *Lezioni di matematica attuariale*. Libreria Scientifica G. Pellegrini, Pisa, 1966 (pag. 78 e seg.).

TAV. 3 — TAVOLE DI ELIMINAZIONE PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI EUROPEI

CLASSI DI ETÀ (anni)	ITALIA (1960-62)				INGHILTERRA E GALLES (1964)				GERMANIA (R.F.) (1960-62)				FRANCIA (1952-56)			
	M		F		M		F		M		F		M		F	
	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$
< 1 . . . . .	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	1	100.000	1	100.000	1	100.000	—	100.000	1
1- 5 . . . . .	100.000	1	100.000	1	100.000	1	99.999	—	99.999	—	99.999	—	100.000	1	99.999	—
5-10 . . . . .	99.999	1	99.999	1	99.999	1	99.999	—	99.998	1	99.999	1	99.999	—	99.999	—
10-15 . . . . .	99.998	1	99.998	—	99.998	1	99.999	1	99.997	1	99.998	1	99.999	—	99.999	—
15-20 . . . . .	99.997	1	99.998	1	99.997	1	99.998	2	99.996	1	99.997	1	99.999	—	99.999	1
20-25 . . . . .	99.996	1	99.997	2	99.996	—	99.996	1	99.995	1	99.996	1	99.999	2	99.998	1
25-30 . . . . .	99.995	4	99.995	2	99.996	1	99.995	—	99.994	3	99.995	2	99.997	6	99.997	9
30-35 . . . . .	99.991	13	99.993	6	99.995	1	99.995	2	99.991	10	99.993	5	99.991	24	99.988	29
35-40 . . . . .	99.978	32	99.987	10	99.994	2	99.993	3	99.981	27	99.988	11	99.967	64	99.959	75
40-45 . . . . .	99.946	65	99.977	23	99.992	11	99.990	6	99.954	58	99.977	17	99.903	157	99.884	123
45-50 . . . . .	99.881	116	99.954	36	99.981	15	99.984	12	99.896	105	99.960	28	99.746	312	99.761	208
50-55 . . . . .	99.765	210	99.918	66	99.966	20	99.972	16	99.791	189	99.932	50	99.434	514	99.553	296
55-60 . . . . .	99.555	313	99.852	108	99.946	33	99.956	23	99.602	282	99.882	88	98.920	676	99.257	338
60-65 . . . . .	99.242	431	99.744	141	99.913	46	99.933	30	99.320	400	99.734	140	98.244	793	98.919	826
65-70 . . . . .	98.811	550	99.603	173	99.867	52	99.903	38	98.920	507	99.654	216	97.451	790	98.093	296
70-75 . . . . .	98.261	575	99.430	189	99.815	61	99.865	45	98.413	594	99.438	294	96.661	670	97.797	222
75-80 . . . . .	97.686	491	99.241	189	99.754	51	99.820	48	97.819	630	99.144	381	95.991	390	97.575	141
80-85 . . . . .	97.195	333	99.052	157	99.703	43	99.772	42	97.189	535	98.763	356	95.601	206	97.434	75
> 85 . . . . .	96.862	169	98.895	125	99.660	30	99.730	60	96.654	337	98.407	284	99.395	95	97.369	68

Segue Tav. 3 — TAVOLE DI ELIMINAZIONE PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI EUROPEI

CLASSI DI ETÀ (anni)	NORVEGIA (1952-56)				SVEZIA (1960-64)				SPAGNA (1959-61)				DANIMARCA (1956-60)			
	M		F		M		F		M		F		M		F	
	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$
< 1 . . . . .	100.000	—	100.000	3	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—
1- 5 . . . . .	100.000	2	99.997	2	100.000	—	100.000	2	100.000	1	100.000	—	100.000	—	100.000	—
5-10 . . . . .	99.998	1	99.995	1	100.000	1	99.998	—	99.999	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—
10-15 . . . . .	99.997	1	99.994	2	99.999	—	99.998	1	99.999	2	100.000	1	100.000	—	100.000	—
15-20 . . . . .	99.996	2	99.992	2	99.999	1	99.997	1	99.997	3	99.999	1	100.000	—	100.000	—
20-25 . . . . .	99.994	3	99.990	3	99.998	5	99.996	3	99.994	3	99.998	2	100.000	—	100.000	—
25-30 . . . . .	99.991	4	99.987	3	99.993	3	99.993	2	99.991	5	99.996	2	100.000	4	100.000	1
30-35 . . . . .	99.987	4	99.984	2	99.990	6	99.991	2	99.986	9	99.994	6	99.996	6	99.999	2
35-40 . . . . .	99.983	4	99.982	2	99.984	6	99.989	3	99.977	21	99.988	15	99.990	8	99.997	4
40-45 . . . . .	99.979	4	99.980	2	99.978	23	99.986	3	99.956	52	99.973	23	99.982	10	99.993	7
45-50 . . . . .	99.975	9	99.978	4	99.955	29	99.983	8	99.904	109	99.950	41	99.972	28	99.986	21
50-55 . . . . .	99.966	33	99.974	19	99.926	57	99.975	17	99.795	195	99.909	71	99.944	37	99.965	46
55-60 . . . . .	99.933	61	99.955	29	99.869	67	99.958	26	99.600	259	99.838	117	99.907	65	99.919	76
60-65 . . . . .	99.872	91	99.926	21	99.802	90	99.932	43	99.341	361	99.721	172	99.842	98	99.843	117
65-70 . . . . .	99.781	74	99.905	90	99.712	83	99.889	54	98.980	564	99.549	243	99.844	124	99.726	141
70-75 . . . . .	99.707	92	99.815	80	99.629	94	99.835	69	98.416	554	99.306	273	99.620	150	99.585	267
75-80 . . . . .	99.615	123	99.735	122	99.535	106	99.766	94	97.862	598	99.033	354	99.470	138	99.318	293
80-85 . . . . .	99.492	74	99.613	197	99.429	114	99.672	90	97.264	646	98.679	453	99.332	298	99.025	406
> 85 . . . . .	99.418	89	99.416	298	99.315	119	99.588	149	96.618	667	98.226	344	—	—	—	—

TAV. 4 — TAVOLE DI ELIMINAZIONE PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI EUROPEI, NELL'IPOTESI CHE I LIVELLI DI MORTALITÀ COMPLESSIVA DI CIASCUNO DI ESSI SIANO UGUALI A QUELLI SVEDESI

CLASSI DI ETA' (anni)	ITALIA (1960-62)				INGHILTERRA E GALLES (1964)				GERMANIA R.F. (1960-62)				FRANCIA (1952-56)			
	M		F		M		F		M		F		F		M	
	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$
< 1 . . . . .	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	1	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—
1- 5 . . . . .	100.000	1	100.000	—	100.000	1	99.999	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—
5-10 . . . . .	99.999	1	100.000	1	99.999	—	99.999	—	100.000	—	100.000	1	100.000	—	100.000	—
10-15 . . . . .	99.998	—	99.999	—	99.999	—	99.999	1	100.000	—	99.999	1	100.000	—	100.000	—
15-20 . . . . .	99.998	1	99.999	1	99.999	1	99.998	1	100.000	1	99.998	—	100.000	—	100.000	—
20-25 . . . . .	99.997	1	99.998	1	99.998	—	99.997	1	99.999	1	99.998	1	100.000	1	100.000	1
25-30 . . . . .	99.996	3	99.997	2	99.998	1	99.996	—	99.998	2	99.997	1	99.999	3	99.999	4
30-35 . . . . .	99.993	10	99.995	4	99.997	1	99.996	1	99.996	6	99.996	3	99.996	10	99.995	11
35-40 . . . . .	99.983	24	99.991	8	99.996	2	99.995	2	99.990	16	99.993	6	99.986	26	99.984	30
40-45 . . . . .	99.959	47	99.983	18	99.984	7	99.993	4	99.974	34	99.987	10	99.960	59	99.954	55
45-50 . . . . .	99.912	85	99.905	33	99.987	9	99.989	9	99.940	63	99.977	19	99.901	115	99.899	101
50-55 . . . . .	99.827	149	99.932	58	99.978	12	99.980	11	99.877	109	99.958	35	99.786	204	99.798	151
55-60 . . . . .	99.678	236	99.874	76	99.966	19	99.969	17	99.768	163	99.923	61	99.582	320	99.647	184
60-65 . . . . .	99.442	348	99.798	127	99.947	27	99.952	22	99.605	237	99.862	98	99.262	438	99.463	203
65-70 . . . . .	99.094	492	99.671	158	99.920	32	99.930	30	99.368	327	99.764	154	98.824	477	99.260	192
70-75 . . . . .	98.602	550	99.513	180	99.888	42	99.900	39	99.041	419	99.610	217	98.247	427	99.068	153
75-80 . . . . .	98.052	477	99.333	182	99.846	38	99.861	45	98.622	477	99.393	290	97.920	263	98.915	103
80-85 . . . . .	97.575	331	99.151	156	99.808	35	99.816	39	98.145	432	99.103	285	97.657	151	98.812	58
> 85 . . . . .	97.244	165	98.995	119	99.773	30	99.777	60	97.713	342	98.818	287	97.506	98	98.754	69



Segue Tav. 4 — TAVOLE DI ELIMINAZIONE PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI EUROPEI, NELL'IPOTESI CHE I LIVELLI DI MORTALITÀ COMPLESSIVA DI CIASCUNO DI ESSI SIANO UGUALI A QUELLI SVEDESI

CLASSI DI 'ETA' (anni)	NORVEGIA (1952-56)				SPAGNA (1959-61)				DANIMARCA (1956-60)			
	M		F		M		F		M		F	
	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$	$l_x$	$d_x$
< 1 . . . . .	100.000	—	100.000	3	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—
1- 5 . . . . .	100.000	2	99.997	1	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—
5-10 . . . . .	99.998	1	99.996	1	100.000	—	100.000	—	100.000	—	100.000	—
10-15 . . . . .	99.997	—	99.995	2	100.000	1	100.000	—	100.000	—	100.000	—
15-20 . . . . .	99.997	2	99.993	2	99.999	2	100.000	1	100.000	—	100.000	—
20-25 . . . . .	99.995	2	99.991	3	99.997	2	99.999	1	100.000	—	100.000	—
25-30 . . . . .	99.993	3	99.988	3	99.995	3	99.998	1	100.000	3	100.000	1
30-35 . . . . .	99.990	3	99.985	2	99.992	5	99.997	3	99.997	5	99.999	1
35-40 . . . . .	99.987	3	99.983	2	99.987	13	99.994	8	99.992	6	99.998	3
40-45 . . . . .	99.984	3	99.981	2	99.974	30	99.986	14	99.986	9	99.995	5
45-50 . . . . .	99.981	7	99.979	4	99.944	66	99.972	28	99.977	21	99.990	15
50-55 . . . . .	99.974	26	99.975	17	99.878	121	99.944	50	99.956	26	99.975	32
55-60 . . . . .	99.948	51	99.958	25	99.757	176	99.894	82	99.930	49	99.943	53
60-65 . . . . .	99.897	76	99.933	18	99.581	269	99.812	128	99.882	79	99.890	85
65-70 . . . . .	99.821	64	99.915	76	99.312	406	99.684	178	99.802	103	99.805	107
70-75 . . . . .	99.757	79	99.839	67	98.906	419	99.506	214	99.699	128	99.698	210
75-80 . . . . .	99.678	103	99.772	99	98.487	470	99.292	293	99.571	120	99.488	237
80-85 . . . . .	99.575	57	99.673	149	98.017	509	98.999	359	99.451	298	99.251	407
> 85 . . . . .	99.518	109	99.524	299	97.508	673	98.640	345	—	—	—	—

di ciascun Paese raggiungano i livelli di quelli svedesi, che si possono considerare aventi un'evoluzione biologica lungo le età, e che le proporzioni dei deceduti per cirrosi epatica rispetto al totale dei morti rimangono invariate, si ottengono risultati degni di rilievo (tav. 4). Emerge infatti che i decrementi fra i decessi cosiddetti teorici e quelli effettivi sarebbero maggiori per la Francia e la Germania e minori per la Norvegia in cui la conformazione della mortalità differisce poco da quella svedese.

6. La nostra ricerca ha messo in evidenza un'eterogeneità di comportamento non trascurabile fra i Paesi dell'Europa occidentale e settentrionale verso il rischio di morte per cirrosi epatica. Dall'estinzione di poche centinaia di unità in Inghilterra e Galles si arriva alle migliaia di individui francesi e spagnoli eliminati su un medesimo contingente iniziale di nati. Ciò è facilmente comprensibile ove si pensi che alla particolare alterazione del fegato nella cirrosi concorrono i più svariati elementi, diversi da un Paese all'altro. I popoli più prettamente nordici o, se si vuole, meno latini dimostrano una maggiore resistenza ai fattori che alterano la funzione dell'organo. In questi Paesi, anzi, la mortalità per cirrosi epatica tende ad avere un andamento per età puramente biologico, cioè in essi la resistenza fisiologica tende ad affievolirsi progressivamente via via che aumenta l'età. E' da presumere che nei Paesi dell'Europa centro-meridionale il procedere verso forme di vita più evolute e la conseguente riduzione dei fattori esogeni di mortalità possano portare ad una diminuzione del rischio di morte da cirrosi epatica e ad avvicinare il loro schema di mortalità a quello dei Paesi dell'Europa settentrionale.

#### RIASSUNTO

L'Autore raffronta i rischi di morte per cirrosi epatica di otto Paesi europei e precisamente della Svezia, della Norvegia, dell'Inghilterra e Galles, della Danimarca, della Germania (R.F.), della Francia, della Spagna e dell'Italia. Per valutarne le differenze, per età e per sesso, ricava le tavole di estinzione per cirrosi epatica per gli anni intorno al 1960.

L'analisi « spaziale » della mortalità per cirrosi epatica delinea, grosso modo, due modelli di mortalità: il primo comprende la Spagna, la Germania, l'Italia e la Francia; il secondo racchiude i paesi dell'Europa Settentrionale, cioè l'Inghilterra e Galles, la Norvegia, la Svezia e la Danimarca. In questi ultimi Paesi la mortalità in oggetto palesa un'attenuarsi della componente esogena ed il prevalere di quella costituzionale, per cui la mortalità tende a variare, lungo le età, secondo una funzione esponenziale e l'adattamento alla funzione del Gompertz è più perfetto.

#### RESUME

L'Auteur étudie les risques de décès par cirrhose hépatique en huit Pays européens, c'est-à-dire Suède, Norvège, Angleterre et Galles, Danemark, Allemagne (R.F.), France, Espagne, Italie. Afin d'évaluer les différences suivant l'âge et le sexe, il dresse les tableaux de extinction par cirrhose hépatique pour les années autour de 1960.

L'analyse « spatiale » de la mortalité par cirrhose hépatique montre deux modèles de mortalité: le premier englobe l'Espagne, l'Allemagne, l'Italie et la France; le deuxième comprend l'Angleterre et Galles, la Norvège, la Suède et la Danemark. Dans ces derniers Pays la mortalité en question montre une atténuation de la composante exogène et une prépondérance de la composante constitutionnelle, la mortalité varie donc, le long des âges, suivant une fonction exponentielle, et l'adaptation à la fonction de Gompertz est plus parfaite.

#### SUMMARY

The Author makes a comparison among the various risks of death from cirrhosis of liver in eight european countries, i.e., Sweden, Norway, United Kingdom and Wales, Denmark, Germany (F.R.), France, Spain, and Italy.

In order to evaluate the differences by sex and age, he uses the tables of death for cirrhosis of liver for the years around 1960. The « spacial » analysis of mortality from cirrhosis of liver outlines, on the whole, two models of mortality: the former including Spain, Germany, Italy, and France; the second one including Northern Europe Countries, that is, United Kingdom and Wales, Norway, Sweden, and Denmark. As for the second group of countries, the mortality shows a decreasing exogenous component and an increasing constitutional component, so that the mortality tends to vary over the various ages, according to an exponential function, and the adaptation to the function of Gompertz is more perfect.

Prof. MICHELANGELO CAIRELLA - Prof. MICHELE DE MARTIIS  
 Dott. GIUSEPPE NASTA  
*dell'Istituto di Terapia Medica Sistemica e Idrologia Medica dell'Università  
 di Roma*

## OSSERVAZIONI CLINICO-STATISTICHE SULL'USO DEL TRIAMTERENE NELLA CIRROSI EPATICA IN FASE ASCITICA

Per valutare l'azione terapeutica del triamterene somministrato nei cirrotici in fase ascitica, sono state esaminate le cartelle cliniche di 178 pazienti, affetti da cirrosi epatica e ricoverati nell'Istituto di Terapia Medica dell'Università di Roma nell'ultimo decennio. In particolare, quale indice di valutazione di detta attività terapeutica, è stata presa in considerazione la presenza o meno di ascite al momento della dimissione e, secondariamente, il numero delle paracentesi effettuate a tali pazienti, prima e dopo l'introduzione nella terapia diuretica del triamterene.

Dall'esame della casistica risulta che 105 pazienti di quelli presi in esame erano stati trattati con terapia diuretica; di questi 17 avevano ricevuto diuretici mercuriali, 4 diuretici mercuriali e tiazidici, 6 diuretici mercuriali più altri, 12 benzotiazidici o derivati, 2 benzotiazidici o derivati più altri diuretici, 17 triamterene, 16 triaterene più tiazidici, 17 triamterene più altri diuretici, 14 altri diuretici.

Per quel che riguarda la presenza o meno di ascite all'atto della dimissione, si è potuto osservare che questa era clinicamente apprezzabile nel 45% del primo gruppo, nel 75% del secondo gruppo, nel 65% del terzo gruppo, nel 50% del quarto gruppo, nel 50% del quinto gruppo, nel 10% del sesto gruppo, nel 37,5% del settimo gruppo, nel 35% dell'ottavo gruppo e nel 47,5 % del nono gruppo.

Distinguendo i pazienti a seconda del tipo di ascite alla dimissione e a seconda della presenza o non del triamterene nelle misure di terapia diuretica, si ottiene la seguente tabella 2 x 2:

		A	B		
Triamterene	{	No	28	27	55
		Si	14	36	
		42	63	105	

A = ascite clinicamente apprezzabile alla dimissione  
 B = ascite non clinicamente apprezzabile alla dimissione (assenza di ascite)

Il  $\chi^2$ , corretto secondo Yates, sui dati della tabella sopra riportata risulta essere 4,84, con  $P < 0,05$ , ossia riduzione significativa, con triamterene, della frequenza di casi con ascite ben evidente alla dimissione.

Si è potuto anche rilevare che ai pazienti dei vari gruppi veniva in media effettuata rispettivamente una paracentesi ogni 31 giorni per il primo gruppo, ogni 16 giorni per il secondo gruppo, ogni 34 giorni per il terzo, ogni 46 giorni per il quarto, ogni 40 giorni per il quinto, ogni 100 giorni per il sesto, ogni 93 giorni per il settimo, ogni 95 giorni per l'ottavo, ogni 58 giorni per il nono.

Tali osservazioni potrebbero essere facilmente criticabili da un punto di vista strettamente statistico in quanto i modelli dei campioni presi in esame non possono essere considerati perfettamente rapportabili tra loro. Tuttavia da un punto di vista clinico appare indubbia la notevole importanza dell'uso del triamterene, associato o no ad altri diuretici, nella terapia dell'ascite del cirrotico. Detta importanza è veramente di notevolissimo interesse terapeutico, in quanto i risultati documentati da tale studio erano apparsi già evidenti dalle quotidiane osservazioni cliniche e terapeutiche di questi ultimi anni.

#### RIASSUNTO

Gli Autori riferiscono di aver osservato, dopo l'introduzione in terapia del triamterene, una significativa riduzione dei casi di cirrosi epatica dimessi con ascite clinicamente apprezzabile e del numero di paracentesi praticate durante il ricovero.

#### RESUME

Les Auteurs réfèrent d'avoir observé, après l'introduction en thérapie du triamterène, une réduction significative des cas de cirrhose hépatique sortis de l'hôpital avec des ascites cliniquement appréciables et du nombre des paracentésés pratiquées pendant l'hospitalisation.

#### SUMMARY

The Authors observed, after the introduction of the therapeutics of triamterene, a considerable reduction of the cases of cirrhosis of liver discharged with clinically appreciable ascites, and of the number of paracentesis performed during the stay at the hospital.

#### BIBLIOGRAFIA

- Atti del Simposio sulle metodologie di valutazione dei farmaci nell'uomo.* Milano, 1962.
- BORRELLI P.L., CAIRELLA M. e DE MARTIIS M.: *Osservazioni sull'uso clinico del triamterene nella terapia dell'ascite della cirrosi epatica.* Cl. Terap. 29: 471, 1964.
- CAVALLI-SFORZA L.: *Analisi statistica per medici e biologi e analisi del dosaggio biologico.* Boringhieri Ed. Torino, 1965.

Prof. CARLO CANELLA  
*dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara - I Divisione Medica*

## RICERCA STATISTICA SULLE MALATTIE EPATICHE IN PROVINCIA DI FERRARA

Il nostro interessamento circa l'incidenza delle principali malattie epatiche in un'area con popolazione relativamente stabile e regime alimentare abbastanza omogeneo risale al 1958. Da quell'epoca abbiamo seguito l'andamento delle epatopatie sia nell'ambito provinciale che in quello della 1<sup>a</sup> Divisione Medica dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara.

Il panorama alimentare della nostra Provincia, già da noi ampiamente esposto e commentato in precedenti pubblicazioni, si può riassumere in alcuni dati fondamentali. Il consumo calorico medio quotidiano pro-capite si aggira sulle 3.000 calorie per il sesso maschile e sulle 2.600 per quello femminile, con le comprensibili varianti, in più o in meno, legate all'età, al tipo di lavoro, alle condizioni di salute, ecc. Le calorie risultano fornite da una dieta media comprendente circa 400 gr di carboidrati, 100 gr di protidi e 90 di lipidi, con la seguente ripartizione percentuale: carboidrati 58%, protidi 16%, lipidi 26%.

L'apporto alimentare risulta quindi stabilizzato ad un livello ottimale per quantità e qualità ed a complemento del quadro aggiungiamo che il consumo degli idrati di carbonio supera i 450 gr pro-die nel 50% degli uomini e nel 20% delle donne, quello dei protidi scende sotto i 70 gr soltanto nel 9% degli uomini e supera i 110 gr nel 50%, mentre il 70% delle donne consuma da 70 a 100 gr. di proteine e solo il 30% supera i 100 gr. quotidiani. Aggiungasi che più della metà del fabbisogno proteico risulta di origine animale, con una progressiva riduzione del consumo di carni suine insaccate. Il consumo dei lipidi è in media di gr 90 pro-die, pari al 26% della quota calorica, con una frazione di origine animale di circa il 60%; il 30% di entrambi i sessi supera i 90 gr pro-die.

La quota carboidratica risulta essenzialmente composta da pane, non più casalingo, pasta alimentare, zucchero, riso e patate. Il consumo del pane e della pasta va sempre più riducendosi in tutte le categorie sociali a favore degli altri carboidrati. Quasi non più usata la polenta, ridotta pressoché ad un manicaretto.

Le proteine animali provengono dal latte e derivati, dalle carni fresche bovine e di maiale magro, dal pollame, dalle uova e dal pesce, alimento particolarmente diffuso nelle zone litoranee e vallive. Ridotto invece il consumo di carni ovine, equine, degli insaccati di maiale e delle frattaglie. Le proteine vegetali derivano da grano, leguminose, riso, ecc. Nella dieta sono pure ben rappresentate le verdure, gli ortaggi, nonché i vari tipi di frutta, vanto dell'agricoltura ferrarese.

I lipidi, gradito condimento della cucina emiliana, contengono fra l'altro le vitamine liposolubili ed alcuni grassi polinsaturi veri metaboliti essenziali, attivi nel ricambio del colesterolo. Ricordiamo che l'equilibrio dietetico tra grassi e proteine si stabilisce intorno a 75 gr di lipidi per 100 gr di protidi pro-die.

Si può quindi affermare che tanto i valori delle calorie, quanto quelli dei glicidi, lipidi e protidi e degli alimenti « protettori », cioè vitamine e minerali, risultano quantitativamente e qualitativamente equilibrati a livelli ottimali.

Il livello del colesterolo ematico, accuratamente ricercato nelle nostre popolazioni, risulta variare tra 190 e 215 mg%, con un aumento dei valori in accordo con l'età dei soggetti. Nel sesso femminile si notano livelli leggermente più bassi fino all'età di 50 anni, ma successivamente le cifre della colesterolemia si affiancano a quelle maschili o di poco le superano. I valori medi, riscontrati fra 45-60 anni, variano altresì a seconda delle categorie sociali: si nota infatti un'ascesa progressiva passando dagli operai (mg 190%) ai commercianti (200), agli impiegati e professionisti (203), mentre escono dalla media i coltivatori diretti con oltre mg 300%. Salvo quest'ultima eccezione, si conferma così il noto fenomeno della colesterolemia più bassa nei lavoratori manuali, più elevata nelle professioni sedentarie e negli intellettuali.

L'incidenza delle epatopatie su una popolazione che segue questo regime dietetico è stata studiata in base ai dati dei Bollettini statistici provinciali e comunali, nonché nell'ambito della 1ª Divisione Medica dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara.

In base ai dati dei bollettini statistici è stata calcolata la mortalità per affezioni epatiche (tav. 1).

La mortalità complessiva nella provincia di Ferrara si aggira sullo 0,90% con un minimo di 0,72% nel 1959 e un massimo di 0,98% nel 1962. La mortalità per epatopatie oscilla tra 0,028 - 0,046%.

Nel comune di Ferrara si ha una mortalità, per tutte le cause, compresa fra l'1,1 e l'1,4% e per epatopatie fra 0,032 e lo 0,069% (tav. 2).

Esaminiamo ora la mortalità per le principali malattie epatiche.

*Cirrosi epatica* — Notiamo una mortalità oscillante intorno allo 0,10‰/1000 negli anni dal 1962 al 1964, con un aumento dei valori fino a 0,17-0,18‰/1000

TAV. 1 — MORTI PER TUTTE LE CAUSE E PER MALATTIE EPATOBILIARI NELLA PROVINCIA DI FERRARA NEL PERIODO 1959-1967

ANNI	TUTTE LE CAUSE		MALATTIE EPATOBILIARI	
	N	per 100 abitanti	N	per 100 abitanti
1959 . . . . .	3.000	0,72	119	0,029
1960 . . . . .	3.709	0,90	117	0,028
1961 . . . . .	3.664	0,91	137	0,034
1962 . . . . .	3.906	0,98	156	0,039
1963 . . . . .	3.750	0,94	165	0,041
1964 . . . . .	3.831	0,96	156	0,039
1965 . . . . .	3.543	0,89	154	0,039
1966 . . . . .	3.438	0,87	184	0,046
1967 . . . . .	3.512	0,89	168	0,043

negli anni 1965-67, incremento verosimilmente legato al maggior consumo di alcoolici e particolarmente del vino, dovuto alla maggior disponibilità economica e, almeno in parte, al lieve aumento dell'epatite virale. D'altra parte sono venuti meno alcuni fattori negativi quali la malaria e la mancanza in vari centri abitati dell'acqua potabile.

TAV. 2 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL COMUNE DI FERRARA NEL PERIODO 1959-1962

ANNI	N	PER 100 ABITANTI
1959 . . . . .	54	0,036
1960 . . . . .	49	0,032
1961 . . . . .	71	0,046
1962 . . . . .	76	0,049
1963 . . . . .	65	0,041
1964 . . . . .	71	0,045
1965 . . . . .	104	0,066
1966 . . . . .	94	0,060
1967 . . . . .	108	0,069

*Epatite virale* — La mortalità varia di poco intorno allo 0,01<sup>o</sup>/<sub>000</sub> fino al 1963 per salire a 0,02<sup>o</sup>/<sub>000</sub> nel 1964-1965. Sono interessati soprattutto soggetti anziani e spesso ultrasessantenni.

*Colelitiasi ed angiocoliti* — Anche in questo gruppo si notano cifre minime intorno a 0,01<sup>o</sup>/<sub>000</sub> con un lieve aumento negli anni 1965-1966. Trattasi di pazienti in età avanzata e il sesso femminile supera del doppio quello maschile.



*Neoplasie* — La mortalità appare alquanto più elevata negli anni 1962-1963 (0,5<sup>0</sup>/<sub>000</sub>), mentre successivamente scende a 0,2 - 0,4<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, a causa dei ricoveri in Ospedali fuori della provincia.

L'indagine, condotta nell'ambito della 1<sup>a</sup> Divisione Medica dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara presenta fino agli anni 1962-1963 dei dati variabili in rapporto all'afflusso dei malati dai vari Comuni della provincia; in seguito i valori risultano più uniformi. I dati raccolti negli anni 1966-67 sono riportati nella tavola 3, da cui risulta un relativo, ma lieve, incremento dei ricoverati per epatopatie rispetto ai ricoverati in totale (dal 9,03 al 10,59%), con una flessione della letalità dal 10,74 al 6,21%.

Esaminando i dati relativi ai ricoverati e ai deceduti per le principali epatopatie negli anni 1966 e 1967 (tav. 4), troviamo al primo posto i ricoverati per colelitiasi ed angiolite (il 3,8% di tutti i ricoverati nel 1966 e il 4,6% nel 1967), con una prevalenza del sesso femminile, senza però alcun decesso. Segue il gruppo dell'ittero epatocellulare, dell'atrofia acuta e dell'epatite interstiziale (3,1% nel 1966 e 3,6% nel 1967). I decessi si limitarono ad un caso di epatite cronica interstiziale itterigena e a due di atrofia acuta nel 1966 (0,22% dei ricoverati per tutte le cause); nonché un caso di atrofia acuta ed uno di epatite interstiziale itterigena nel 1967 (0,13%). Al terzo posto troviamo il gruppo della cirrosi epatica e della sindrome bantiana, con l'1,1% nel 1966 e l'1,5% nel 1967. La mortalità risulta nei due anni rispettivamente dello 0,15 e dello 0,39%. Infine abbiamo le neoplasie epatiche con lo 0,6% nel 1966 e lo 0,1% nel 1967, con l'exitus di tutti i soggetti in tutti e due gli anni.

Un'indagine analoga eseguita nel 1957 mostrò che l'incidenza delle epatopatie nella nostra Divisione Ospedaliera era del 3,37% su circa 1.500 ricoverati. Riteniamo che l'aumento verificatosi negli anni successivi sia dovuto alla maggiore affluenza di malati in genere, nonché al particolare interesse per tali malattie degli specialisti del nostro Reparto, in cui funziona, tra l'altro, il servizio laparoscopico.

Questo excursus nell'ambito della patologia epatica, condotto nella nostra Divisione, ci permette di rilevare che la percentuale degli epato-pazienti sul totale dei ricoverati, pressoché stabilizzata negli ultimi anni intorno al 10%, è soltanto di poco superiore a quella degli altri Ospedali della Provincia.

Circa i fattori ambientali, ricordiamo ancora una volta che la malaria, dopo una breve ricomparsa alla fine dell'ultimo conflitto, mercé le opere di bonifica integrale è scomparsa da oltre un ventennio. Anche l'infezione tifoidea è ridotta a qualche raro caso sporadico, per merito della totale diffusione della rete dei nuovi acquedotti, e così la brucellosi, legata alla transumanza delle greggi, mentre l'epatite itterigena trova una diffusione non dissimile da quella osservata nelle zone limitrofe.

TAV. 3 — LETALITÀ COMPLESSIVA E PER AFFEZIONI EPATICHE NEGLI ANNI 1966 E 1967 NELLA I<sup>a</sup> DIVISIONE MEDICA DELL'ARCISPEDALE S. ANNA DI FERRARA (per 100 ricoverati)

ANNI	PER TUTTE LE CAUSE			PER AFFEZIONI EPATICHE				
	Ricoverati	Morti		Ricoverati		Morti		
		N	per 100 ricoverati	N	per 100 in totale	N	per 100 ricoverati in totale	per 100 ricov. per la stessa causa
1966 ..	1.340	137	10,22	121	9,03	13	0,97	10,74
1967 ..	1.521	155	10,19	161	10,59	10	0,66	6,21

Non va dimenticato un triste retaggio della nostra Provincia, cioè la talassemia, che Ravenna e Canella, Castagnari ed Ortolani descrissero per primi in Europa. Questo capitolo, ricco di ampie ricerche, specie per merito di Silvestroni e Bianco, si è venuto sempre più arricchire.

TAV. 4 — RICOVERATI, PER SESSO, E DECEDUTI PER ALCUNE MALATTIE EPATOBILIARI NEGLI ANNI 1966 E 1967 NELLA I<sup>a</sup> DIVISIONE MEDICA DELL'ARCISPEDALE S. ANNA DI FERRARA

MALATTIE	RICOVERATI					DECEDUTI
	M	F	MF			
			N	per 100 ricoverati per tutte le cause	età media	
1966						
Ittero epatocellulare .....	23	16	39	2,910	50	—
Cirrosi .....	10	4	14	1,044	65	2
Epatite cronica interstiziale itterigena .	1	—	1	0,075	45	1
Sindrome bantiana .....	1	—	1	0,075	62	—
Atrofia acuta .....	2	—	2	0,149	50	2
Angiocolite .....	3	4	7	0,522	65	—
Colelitiasi .....	9	35	44	3,283	53	—
Neoplasie epatiche .....	2	6	8	0,597	72	8
1967						
Ittero epatocellulare .....	30	20	50	3,287	51	—
Cirrosi .....	17	5	22	1,446	60	6
Epatite cronica interstiziale itterigena .	3	1	4	0,263	56	1
Sindrome bantiana .....	—	1	1	0,066	61	—
Atrofia acuta .....	1	—	1	0,066	43	1
Angiocolite .....	8	12	20	1,315	63	—
Colelitiasi .....	22	28	50	3,287	58	—
Neoplasie epatiche .....	—	2	2	0,131	78	2

chendo, fino a concorrere alla definizione del quadro delle « molecular diseases » degli Autori americani (Wintrobe, Chernoff ed altri).

Il gravame delle anemie emolitiche sulla funzione epatica in genere è ben noto, mentre è tuttora in corso di ricerche quello delle « stimate emoglobiniche » sulla patologia epatica.

Un altro fattore da tener presente è l'etilismo, specie nei soggetti anziani, benché la diffusione del benessere economico abbia favorito l'uso degli alcoolici anche nei giovani.

La nostra casistica rivela altresì la frequenza della colelitiasi, re-taggio prevalentemente femminile, specie in rapporto con le gravidanze. A questo proposito ricordiamo le interessanti indagini di endocrinologi e ginecologi (Cassano, Voza) sull'attività endocrina della placenta, che nel periodo gravidico sembra ricevere dall'ipofisi la bacchetta direttoriale del concerto endocrino. Ben nota è pure la frequenza delle discinesie delle vie biliari e l'attivazione del metabolismo degli steroidi nel corso della gestazione, talchè sorge il problema del perché un fenomeno così squisitamente fisiologico, come la gravidanza, possa indurre tali alterazioni nella composizione della bile e nella funzionalità delle vie biliari. Non va trascurato al riguardo il fattore dietetico per cui l'alimentazione delle gravide può assumere una notevole importanza (Revoltella).

Nel quadro alimentare, da noi studiato, l'apporto di calorie risulta in ogni caso sufficiente e la quota proteica pressoché ottimale. Si possono quindi escludere tutte quelle forme di epatopatie o di trofopatie di tipo carenziale che, ben note allo sperimentatore, trovano poi così poca rispondenza nella clinica umana, ad eccezione delle aree tropicali a regime povero di proteine (Coppo e Coll.; György ed altri Autori). Nelle nostre popolazioni l'anello delicato della catena dietetica è rappresentato dalla quota lipidica e questo squilibrio dietetico, anche se non potrebbe condurre ai quadri della steatosi epatica sperimentale, può tuttavia interferire nella genesi delle varie epatopatie come fattore predisponente o aggravante dell'azione della noxa ambientale. Con molta verosimiglianza l'eccesso di lipidi diventa il responsabile del « fegato palpabile e di consistenza aumentata », cioè di quel rilievo clinico così frequente nelle nostre zone e che, quasi certamente, costituisce il substrato di quella « insufficienza epatica », di grado più o meno accentuato, che gravita intorno al nucleo delle epatopatie ben conclamate. A questo proposito si pone la domanda « se non sia giunto il tempo di creare la clinica del fegato grasso » (Coppo; Bergman).

Questa incriminazione dei grassi condusse in un primo tempo ad un'offensiva contro i lipidi in genere, ma ben presto si vide che le diete troppo povere di grassi potevano riuscire dannose anche per la conseguente esterificazione del colesterolo endogeno con acidi grassi saturi, derivanti dal metabolismo carboidratico, ottenendosi forme di coleste-

rolo meno adatte al « molimen metabolico » e di più facile deposizione nei tessuti dell'organismo, specialmente nelle pareti arteriose, nel fegato e nella cute. Si giunse così alla distinzione fra grassi animali e grassi vegetali o meglio fra lipidi costituiti da acidi grassi saturi e quelli formati da acidi grassi polinsaturi e di questi ultimi si scoprirono le attività benefiche sul ricambio dei lipidi e del colesterolo, argomento sul quale abbiamo svolto delle ricerche.

Un altro fattore « benefico » si trova nella serie dei cosiddetti « alimenti protettori », cioè minerali, vitamine, ecc. Ricordiamo a questo proposito le osservazioni di Arvidson ed altri Autori sull'importanza del regime vegetale, nonché le ricerche di Tria e Torboli sugli animali e quelle di Canella, Golinelli e Melli sulla dieta di frutta ed in particolare sull'efficacia della polpa di mele nell'alimentazione. Le pectine delle mele non solo intervengono a bloccare nel lume intestinale una parte dei lipidi e del colesterolo alimentare, limitandone così l'assimilazione, ma interferiscono direttamente sul circolo entero-epatico degli acidi biliari (Portman e Stace). Leville e Sauerhlich osservarono in via sperimentale come le pectine riducessero i valori del colesterolo plasmatico ed epatico, ostacolando l'assorbimento degli acidi biliari, e confrontarono gli effetti delle pectine con quelli della colestiramina, una resina capace di legare gli acidi biliari nel lume intestinale e quindi di prevenire il loro assorbimento (Tenant, Siegel, Zanett, Kuron, Ott e Wolf). L'esperimento dimostrò la similarità degli effetti provocati dalla somministrazione orale di pectine e di colestiramina. Successive ricerche cliniche vennero a confermare i risultati sperimentali. Si deve però aggiungere che si ritiene l'azione delle pectine sull'assorbimento del colesterolo alimentare relativamente meno importante rispetto a quella sugli acidi biliari.

Tutto ciò mette in luce il valore profilattico e terapeutico di questo importante « alimento protettore » e così il fattore alimentare ci mostra l'altra faccia dell'erma bifronte, cioè la fisionomia salutare, per cui se a tavola si può offendere il fegato, a tavola si può almeno in parte, riparare l'autolesionismo dietetico.

#### RIASSUNTO

L'Autore riferisce i dati statistici fondamentali del panorama alimentare e della mortalità per epatopatie nella Provincia di Ferrara. Espone poi l'incidenza della patologia epatica nell'ambito della I<sup>a</sup> Divisione Medica dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara e commenta, infine, l'importanza dei fattori dietetici, specie delle pectine, nell'assimilazione e ricambio dei lipidi.

#### RESUME

L'Auteur réfère les données statistiques de base relatives à la situation alimentaire et à la mortalité par hépatopathie dans la province de Ferrara. Il analyse successivement l'incidence de la pathologie hépatique dans la 1<sup>e</sup> Division Médicale

de l'«Arcispedale S. Anna» de Ferrara et il illustre, enfin, l'importance des facteurs diététiques, en particulier des pectines, pour l'assimilation et le métabolisme des lipides.

### SUMMARY

The Author shows the basic statistical data on food situation and on mortality from hepatic diseases in the Province of Ferrara. He deals also with the incidence of hepatic pathology within the First Medical Division of the «Arcispedale S. Anna» in Ferrara, and emphasizes the importance of dietetic factors, especially pectins, in the assimilation and metabolism of lipids.

### BIBLIOGRAFIA

- BENDANDI A., BELLUCCI C.: *Il Kwasiorkor*. Ed. Omnia Medica. Pisa, 1957.
- CANELLA C.A.: *Il deficit proteico nella patogenesi dell'ascite nelle cirrosi epatiche*. L'Arcispedale S. Anna di Ferrara, 7, 1, 1954.
- CANELLA C.A.: *Le alterazioni del ricambio idrosodico nella cirrosi epatica*. L'Arcispedale S. Anna di Ferrara, 8, 2, 1955.
- CANELLA C.A.: *Alimentazione ed epatopatie nella Provincia di Ferrara*. Min. Med., 49, 35, 1958.
- CANELLA C.A.: *Ulteriori osservazioni sull'impiego della dieta iposodica*. Atti del III Convegno di Fegato ed Alimentazione. Ferrara, 31 maggio 1956.
- CANELLA C.A.: *Nuovi orientamenti sull'origine e cura dell'ascite nei malati di cirrosi del fegato*. Min. Med., 49, 35, 1958.
- CANELLA C.A., GOLINELLI G., MELLI A.: *Influenza sui valori colesterolemici della polpa di mele aggiunta alla normale alimentazione*. L'Arcispedale S. Anna di Ferrara, 15, 4, 1962.
- CANELLA C.A.: *Indagine statistico-clinica su alimentazione, colesterolemia ed arteriosclerosi nella Provincia di Ferrara*. Atti terzo simposio di statistica medica. Roma, 29-30 novembre 1964.
- COPPO M.: *Etiopatogenesi delle epatopatie non infettive*. Ed. Ambrosiana, Milano, 1951.
- FINZI M., FONTANA P.F., PARODI A.: *Ruolo biologico nutritivo degli acidi grassi non saturi. Iperalimentazione lipidica, relativo danno epatico ed adiposità*. Endocrinol. e Scienza della Costituzione, 25, 6, 1959.
- GUALANDI G., BRACALLI G.: *Sclerosi pancreatici e cirrosi epatica*. Epatogenesi carenziale. Epatologia, 3, 2, 1957.
- GYÖRGY P.: *Nutrition and liver disease*. Med. Clin. of North America. Ed. Saunders Philadelphia, 1957.
- INGELFINGER F.J.: *The liver from «Pathologic Physiol.» Sodeman II*. Ed. Saunders. Philadelphia, 1957.
- LICHTMAN S.S.: *Disease of the liver, golbladder and bile ductus*. Ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1962.
- LIN H., KIM S.K., KARVINEN IVY A.C.: *Effects of dietary pectin, propectin and gumarabic on cholesterol excretion in rats*. Am. Journ. Physiol., 188, 66, 1967.
- LEVEILLE G.A., SAUERLICH H.E.: *Mechanism of the cholesterol. Depreming effect of pectin in the cholesterol fed rat*. J. Nutrition, 88, 209, 1966.
- LONGENECKER J.B., BASU S.G.: *Effect of cholestyramine and absorption of amino acid and vitamin A in man*. Fed. Proc., 24, 375, 1965.
- LOTTSELDT F.I. e Coll.: *Cholestyramine therapy in intrahepatic biliary atresic*. New England J. Med., 269, 186, 1963.
- TORBOLI A.: *Colesterolo ed alimentazione*. In corso di stampa.
- VERZAR F., McDUGLAS E.C.: *Absobtion from the intestine*. Longman Green, London, 1936.
- TENNET D.M., SIEGEL H., ZANETTI M.E., KURON C.W. e Coll.: *Reduction of plasm cholesterol in animals with bile acid sequestrants*. Circulation, 20, 969, 1959.
- WELLS A.F., ERSHOFF B.H.: *Beneficial effect of pectine in prevention of hypercholesterolemia and increase in liver cholesterol in cholesterol fed rats*. The Journ. of Nutrition, 74, 1961.

Dott. SILVESTRO CAPPELLA - Dott. BERNARDO GATTO  
Dott. ELIO GUZZANTI - Prof. PAOLO TRIPODI  
*dell'Ospedale S. Spirito in Sassia di Roma*

RILIEVI STATISTICI SULLE PROVE DI LABILITA'  
COLLOIDALE IN RAPPORTO ALLA FUNZIONALITA' EPATICA  
ESEGUITE SU GRUPPI DI RICOVERATI  
NELL'OSPEDALE S. SPIRITO DI ROMA  
DALL'OTTOBRE 1964 ALL'OTTOBRE 1966

Come è noto negli anni più recenti l'ospedale ha subito una rapida evoluzione in conseguenza delle mutate condizioni sanitarie e sociali. L'aspetto più comunemente noto di tale evoluzione è l'aumento del numero dei casi di ricovero che, in effetti, ha profondamente inciso sulla vita dell'ospedale ponendo una serie di problemi di non facile risoluzione. Anche presso l'Ospedale di S. Spirito in Roma si è verificato tale fenomeno ed infatti, ferma rimanendo una dotazione in posti-letto che si aggira intorno ai 500, distribuiti tra la medicina e la chirurgia generali, nel 1960 gli ammessi sono stati 10.123, mentre nel 1967 sono stati 12.278; si è verificato cioè un incremento del numero dei ricoverati del 21,3%.

Altrettanto importante, e forse meno noto, almeno sotto il profilo quantitativo, è invece il problema posto dal rapido aumento verificatosi in questi ultimi anni del numero degli esami di accertamento diagnostico. Nel nostro Ospedale, infatti, gli esami radiologici eseguiti nel 1960 sono stati 16.097, mentre nel 1967 sono stati 23.975, con un incremento percentuale pari al 48,9.

Ancora più accentuato appare poi l'aumento verificatosi in quegli esami di accertamento diagnostico che sono di competenza del laboratorio di ricerche cliniche; infatti nel 1960 sono stati eseguiti 60.120 esami e 122.467 nel 1967, con un aumento percentuale pari a 103,7. In particolare si può rilevare che mentre nel 1960 gli esami di accertamento diagnostico di laboratorio eseguiti ad ogni singolo infermo erano in media 5,9, detta cifra si è elevata a 10,0 per il 1967.

Il complesso di questi dati dimostra con evidenza che l'accentuarsi del numero dei casi di ricovero non rappresenta che un aspetto, e neppure il più rilevante in senso quantitativo, di un vertiginoso accrescersi di tutte le attività che fanno parte della organizzazione di un Ospedale Generale. In particolare sono gli esami di accertamento diagnostico e soprattutto, almeno nella nostra esperienza, quelli pertinenti al laboratorio di ricerche cliniche che mostrano un'ascesa così rapidamente progressiva da meritare che vengano compiuti degli studi atti a chiarire se e quale pratica utilità abbia questo maggior peso che è venuto a

gravare su questo particolare settore delle attività ospedaliere, visto che esso comporta un notevole aggravio per quanto riguarda l'impiego del personale, degli strumenti e del materiale con sensibile aumento delle spese di gestione.

E' con questo intendimento che abbiamo voluto indagare, in occasione di questo Simposio che intende studiare l'utilità della statistica nelle ricerche sulle malattie epatobiliari, sulle prove di labilità colloidale che vengono abitualmente effettuate presso il laboratorio di ricerche cliniche dell'Ospedale di S. Spirito in Roma con il precipuo intento di studiare la funzionalità epatica dei ricoverati. A tal proposito è opportuno ricordare che nel 1960 dette prove sono state 8.138 e nel 1967 29.373, con un incremento percentuale del 260,9, notevolmente superiore quindi all'incremento verificatosi nell'attività complessiva del laboratorio di ricerche cliniche. Va anche precisato che nel 1960 delle 8.138 prove hanno beneficiato 2.712 infermi, cioè il 26,8% dei ricoverati, mentre nel 1967 le 29.373 prove sono state eseguite su 4.196 pazienti, cioè sul 34,2% dei ricoverati.

Per raggiungere l'obiettivo che ci eravamo prefisso abbiamo preso in esame le prove di sierolabilità eseguite tra l'ottobre del 1964 e l'ottobre del 1966 su 1.000 infermi consecutivamente ricoverati, indipendentemente dalla forma morbosa che li aveva condotti al ricovero.

Le varie prove di funzionalità epatica e biliare possono essere così classificate:

- 1) Prove che ricercano alterazioni nel sangue secondarie ad ostruzione biliare:
  - a) determinazione della bilirubina totale e frazionata;
  - b) determinazione dell'indice itterico;
  - c) determinazione della fosfatasi alcalina.
- 2) Prove che ricercano alterazioni nel sangue secondarie a danno epatico:
  - a) reazione di Hanger;
  - b) reazione di torbidità e di flocculazione al timolo;
  - c) reazione di Takata-Ara ed altre prove di sierolabilità;
  - d) determinazione delle plasmaproteine ed elettroforesi;
  - e) determinazione del colesterolo totale e frazionata;
  - f) determinazione del tasso di glucosio nel sangue;
  - g) determinazione del tasso della vitamina A;
  - h) determinazione del tasso delle transaminasi;
  - i) determinazione del tasso della pseudocolinesterasi.
- 3) Prove basate sulla funzione escretoria:
  - a) prova della bromosulfonftaleina.
- 4) Prove basate sulle funzioni metaboliche:
  - a) prova di tolleranza al glucosio;
  - b) prova di tolleranza al galattosio;



- c) prova di tolleranza al levulosio;
  - d) prova dell'acido ippurico;
  - e) risposta della protrombina plasmatica all'iniezione di vitamina K;
  - f) prova dell'epinefrina.
- 5) Prove che ricercano alterazioni nelle urine secondarie a danno epatico:
- a) ricerca dell'urobilinogeno e dell'urobilina;
  - b) ricerca di cristalli di tirosina e leucina.
- 6) Prove che ricercano alterazioni nelle feci secondarie ad ostruzione biliare:
- a) determinazione dell'urobilinogeno e derivati.
- 7) Prove che ricercano nelle urine alterazioni secondarie ad ostruzione biliare:
- a) ricerca dei pigmenti biliari.
- 8) Biopsia epatica.

Oggetto della nostra indagine, come abbiamo premesso, sono quelle prove di labilità colloidale che vengono effettuate con il precipuo intento di studiare la funzionalità epatica, prove che traggono la loro validità dalle considerazioni che seguono.

Le proteine in soluzione consistono in particelle colloidali della grandezza da 10 a 1.000 Å, per la maggior parte liofile e stabilizzate da un doppio strato elettrico e da solvatazione dell'interfacie con il mezzo di dispersione. Allorquando insorgono affezioni che si accompagnano a disprotidemia, i colloidali plasmatici diventano particolarmente labili, per cui l'aggiunta di sostanze capaci di provocare la rottura dell'equilibrio colloidale provoca il passaggio allo stato di gel di alcuni o di tutti i protidi.

In linea di massima la positività delle reazioni di sierolabilità è espressione di disprotidemia (ipoalbuminemia, iperglobulinemia, specie di una singola frazione, iperfibrinogenemia). Per quanto riguarda il rapporto delle prove di sierolabilità con le lesioni epatiche si può dire che essendo il fegato il principale produttore di albumina, di una parte delle globuline plasmatiche e del fibrinogeno, ne deriva che le alterazioni del quadro protidemico da lesioni epatiche si manifestano con una positività delle prove di flocculazione.

In questo studio abbiamo preso in considerazione le prove di sierolabilità che qui di seguito descriviamo.

*Reazione di Takata-Ara* — Viene vantaggiosamente usata in quanto test preliminare o di conferma d'insufficienza epatica. E' positiva nella maggior parte delle cirrosi avanzate, ma lo è pure spesso in altre epatopatie (tumori del fegato, epatiti acute virali, atrofia giallo-acuta, itteri occlusivi, ecc.) e per questo non può avere valore diagnostico differenziale. Inoltre essa può risultare positiva anche in malattie extraepatiche



(polmonite, tubercolosi, nefrosi, ecc.). Per quanto essa sia tra le reazioni di sierolabilità una delle meno sensibili, tuttavia il suo uso è giustificato dal meccanismo della reazione: precipitano gamma e beta-globuline, mentre le albumine esplicano azione inibente o favorente a seconda della loro concentrazione.

*Reazione al solfato di cadmio di Wunderly-Wuhrman* — Trattasi di una reazione aspecifica in cui la positività, in condizioni di apiressia, è da ricondurre anzitutto ad aumento delle gamma-globuline; ma può rilevare anche un aumentato tasso di alfa-globuline. Il suo inserimento nella serie delle prove è giustificato anche da alcune particolarità reattive in casi di aumenti patologici delle beta-globuline, in cui si ha un'abnorme negatività della reazione anche con quantità quadruple di reattivo, mentre le altre prove di labilità sono generalmente positive.

*Reazione al timolo* — Viene eseguita nella modifica di Shank-Hoaglund e secondo Frankel essa sarebbe condizionata dalla particolare affinità del gruppo fenolico del timolo per le beta-globuline e per i lipidi (causa della torbidità sarebbe appunto la formazione di un complesso beta-globuline, timolo, lipoide). Ciò giustifica pertanto il suo inserimento nel gruppo delle reazioni.

*Reazione di Kunkel al fenolo* — Determina una flocculazione delle beta e di una piccola parte delle gamma-globuline. Questo test è stato inserito nella serie di esami per lo studio delle disprotidemie anche per la buona correlazione con i valori della lipemia.

*Reazione di Hanger* — Si ritiene che la sua positività esprima l'esistenza di affezioni parenchimatose del fegato e rispecchi una diminuita concentrazione di albumina contemporaneamente ad una aumentata concentrazione di gamma-globuline. Secondo alcuni Autori essa potrebbe essere anche espressione di alterazioni qualitative delle albumine. Flocculazioni minime possono esservi anche in sieri normali, per cui per diminuire l'incidenza delle false positività è necessario aver cura di particolari accorgimenti (pulizia accurata della vetreria, esecuzione dell'esame in doppio, reattivo preparato nella stessa giornata).

*Reazione al Kunkel zinco* — Viene eseguita in quanto dà indicazione con una certa accuratezza sulla concentrazione di gamma-globuline che con opportuna formula potrebbero anche essere espresse in grammi. Variazioni nella concentrazione delle alfa e beta-globuline non influenzano la reazione.

*Reazione di Popper-La Huerga* — E' inserita nella serie non soltanto perché determina la flocculazione delle gamma-globuline e serve quindi di controllo alla reazione di Kunkel zinco, molto delicata a ragione delle particolari cure di preparazione e conservazione del reattivo, ma anche perché essa evidenzia, in maniera particolare, altre globuline grossolanamente disperse (macroglobuline). Quest'ultimo fatto è un motivo determinante della inclusione di questa prova nel complesso degli esami.

I 1.000 maiati sui quali sono state praticate le prove di labilità colloidale per la funzionalità epatica sono stati divisi in quattro gruppi:

— il 1° gruppo comprende 116 soggetti (11,6%) affetti da epato-colecistopatie, in cui le prove di labilità colloidale sono state positive: 48 soggetti presentavano epatite cronica, 28 epatite acuta, 14 neoplasia epatobiliare e 26 colelitiasi;

— il 2° gruppo comprende 270 soggetti (27,0%), nei quali non sono state evidenziate epato-colecistopatie, ma altre affezioni, e in cui le prove di labilità colloidale sono state positive: 57 soggetti presentavano cardiopatia, 19 neoplasia varia, 25 infezioni, 17 forme tubercolari, 16 emocollagenopatia, 28 digestopatia non epatopatica, 83 sindromi dismetaboliche e 25 affezioni varie;

— il 3° gruppo comprende 82 casi (8,2%), nei quali le prove di labilità colloidale sono risultate negative, mentre clinicamente si riscontravano epato-colecistopatie: 5 soggetti presentavano epatite cronica, 17 neoplasia epatobiliare, 7 epatomegalia di natura cardiaca, 5 flogosi acuta del fegato e vie biliari e 48 colelitiasi.

Nelle tavole 1 e 2 sono indicati per ciascuna affezione, compresa rispettivamente nel gruppo 1° e 2°, i casi in cui le prove di labilità sono state positive.

Possiamo rilevare che nei casi in cui si trova concordanza tra prove di labilità colloidale e diagnosi clinica di epatopatia le prove di labilità più sensibili sono la W.W. e la Hanger, che proprio per queste loro caratteristiche possono in molte circostanze porre delle difficoltà di interpretazione, specie se difetta il conforto della positività di altre prove. E' da notare ancora il notevole parallelismo che esiste tra le reazioni al timolo e l'evidenza clinica della patologia epatica in genere. La stessa cosa non si può dire per la Takata-Dohmoto, che mentre è espressione

TAV. 1 — CASI DI POSITIVITÀ DELLE PROVE DI LABILITÀ COLLOIDALE IN 116 CASI DI EPATO-COLECISTOPATIA

REAZIONI	EPATOPATIA CRONICA (48 casi)		EPATITE ACUTA (28 casi)		NEOPLASIA EPATOBILIARE (14 casi)		COLELITIASI (26 casi)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Takata - Dhomoto . . . . .	33	68,8	8	28,6	8	57,1	2	7,7
Wunderly - Wuhrmann . . . . .	24	50,0	5	17,9	4	28,6	9	34,6
Timolo di Shank UT . . . . .	21	43,8	19	67,9	7	50,0	1	3,8
Hoaglund RF . . . . .	26	54,2	19	67,9	5	35,7	2	7,7
Kunkel fenolo . . . . .	5	10,4	10	35,7	6	42,9	10	38,5
Kunkel zinco . . . . .	24	50,0	7	25,0	4	28,6	—	—
Popper-La Huerga . . . . .	28	58,3	8	28,6	8	57,1	2	7,7
Hanger . . . . .	43	89,6	27	96,4	9	64,3	9	34,6

TAV. 2 — CASI DI POSITIVITÀ DELLE PROVE DI LABILITÀ COLLOIDALE IN 270 CASI DI MALATTIE EXTRAEPATICHE

REAZIONI	Cardiop. (57 casi)	Neoplasia (19 casi)	Infezione (25 casi)	Tbc (17 casi)	Emocolagene- patia (16 casi)	Digesto- patie (28 casi)	Sindrome di- smetab. (83 casi)	Altre (25 casi)
CASI DI POSITIVITÀ'								
Takata - Dhomoto . . . . .	16	6	6	9	7	1	5	2
Wunderly - Wuhrmann . . . . .	18	7	8	11	8	15	25	7
Timolo di Shank UT . . . . .	4	2	3	—	5	1	6	—
Hoaglund RF . . . . .	4	1	4	2	4	1	8	—
Kunkel fenolo . . . . .	12	3	5	3	3	9	42	8
Kunkel zinco . . . . .	3	2	2	5	4	1	2	—
Popper-La Huerga . . . . .	6	5	3	8	8	3	7	1
Hanger . . . . .	30	11	15	11	12	9	29	14
PER 100 CASI DI MALATTIA								
Takata - Dhomoto . . . . .	28,1	31,6	24,0	52,9	43,8	3,6	6,0	8,0
Wunderly - Wuhrmann . . . . .	31,6	36,8	32,0	64,7	50,0	53,6	30,1	28,0
Timolo di Shank UT . . . . .	7,0	10,5	12,0	—	31,3	3,6	7,2	—
Hoaglund RF . . . . .	7,0	5,3	16,0	11,8	25,0	3,6	9,6	—
Kunkel fenolo . . . . .	21,1	15,8	20,0	17,6	18,8	32,1	50,6	32,0
Kunkel zinco . . . . .	5,3	10,5	8,0	29,4	25,0	3,6	2,4	—
Popper-La Huerga . . . . .	10,5	26,3	12,0	47,1	50,0	10,7	8,4	4,0
Hanger . . . . .	52,6	57,9	60,0	64,7	75,0	32,1	34,9	56,0

notevolmente fedele dell'esistenza e dell'evoluzione di una epatopatia interstiziale, appare meno frequentemente positiva nell'altro grande settore delle epatiti acute con ittero. Di notevole significato diagnostico ci è sembrata la reazione di Popper-La Huerga che meriterebbe forse una maggiore diffusione, data la sua alta percentuale di positività nelle forme di epatite cronica interstiziale.

Per quanto riguarda i casi in cui le prove di labilità colloidale sono state positive in assenza di diagnosi di epatocolecistopatia, va messo in evidenza come riguardino affezioni che possono interessare il fegato sia direttamente che secondariamente attraverso processi di steatosi o di amiloidosi. Va anche qui segnalato che, tra le prove, le più frequenti positività si trovano nella Hanger e nella W.W. Significativa è anche la discreta positività della reazione di Kunkel al fenolo, specie nelle sindromi dismetaboliche e nelle cardiopatie, nelle quali la reazione stessa non solamente esprime una generica turba proteica, ma denuncia l'aumento delle lipoproteine, alle quali oggi si dedica particolare attenzione quali possibili fattori etiopatogenetici appunto delle sindromi dismetaboliche e delle cardiopatie ischemiche. In oltre la metà dei casi in cui ad

una diagnosi clinica di affezione del fegato o delle vie biliari non ha fatto riscontro alcuna alterazione delle prove di labilità colloidale è stata riscontrata colelitiasi, affezione nella quale, come è noto, l'alterazione dell'epatocita, che sembrerebbe essere all'origine della malattia litiasica, non è tale o comunque di tale natura da poter essere rilevata con le più volte citate prove di labilità colloidale.

Non è agevole spiegare il comportamento delle prove nelle neoplasie epatobiliari primitive o secondarie. Verosimilmente l'eventuale origine del tumore da una precedente affezione (ad esempio un'eventuale cancro-cirrosi), nonché la sede, l'estensione e la riproduzione metastatica della neoplasia possono determinare quadri differenti non solo in senso istopatologico ma anche sul piano biologico.

Come abbiamo detto all'inizio, un aumento delle prove di laboratorio, ed in particolare di quelle tra esse che mirano ad evidenziare una alterata funzionalità epatica attraverso il rilevamento della labilità colloidale del siero, è venuto manifestandosi nel corso degli anni più recenti, imponendo quindi un notevole impegno dei medici e dei loro collaboratori e un accentuarsi delle spese di gestione dei laboratori di ricerche cliniche. A nostro avviso, alla luce di quanto abbiamo potuto rilevare, si può però affermare che a questo maggior impegno di uomini e di mezzi fa riscontro un accrescimento ed un affinamento delle procedure diagnostiche che il laboratorio mette a disposizione degli infermi.

Mentre l'elevata percentuale di negatività (53,2) delle prove potrebbe indurre al facile giudizio di un ingiustificato onere, secondo noi nella prospettiva di un ospedale modernamente inteso, cioè indirizzato oltre che alla cura, anche alla prevenzione delle malattie, questa elevata percentuale di negatività risulta utile come elemento di controllo rispetto ai casi positivi.

Bisogna anche sottolineare l'importanza che hanno alcune prove, specie se eseguite routinariamente, per indirizzare precocemente verso una affezione in fase presintomatica o per avvalorare un sospetto diagnostico: è quanto è accaduto in alcune nostre osservazioni di plasmocitomi, affezioni dismetaboliche, sindromi macroglobulinemiche, ecc.

In merito ai dati relativi alle prove di labilità colloidale eseguite nel nostro Ospedale, possiamo concludere che:

a) per quanto riguarda la patologia epatica, i risultati confermano quanto è ormai noto circa la validità di queste prove per la diagnosi;

b) per quanto riguarda le positività ottenute in infermi affetti da altre malattie, le prove si sono dimostrate spesso molto utili, talora nel rilevare una compromissione epatica secondaria ad altra affezione, altre volte per aver fatto rilevare una labilità colloidale del siero che, forse non direttamente collegata con la patologia epatica, esprimeva tuttavia la presenza nell'organismo di una grave affezione morbosa, come ad esempio un plasmocitoma;

c) il fatto che in talune affezioni clinicamente diagnosticate come epatobiliari le prove non abbiano suffragato tale diagnosi può essere considerato un utile stimolo, da un lato ad un maggiore impegno diagnostico sul terreno clinico e dall'altro verso la ricerca di altre e più sensibili prove di accertamento diagnostico di laboratorio;

d) si deve pertanto ritenere valida, soprattutto in ospedale, l'esecuzione di queste prove al maggior numero possibile di infermi.

e) questo gruppo di ricerche sistematicamente praticate in ospedale assume quindi particolare valore per un accorciamento del tempo di diagnosi e per la prevenzione primaria e secondaria che l'ospedale stesso deve perseguire.

In definitiva possiamo affermare che il notevole impegno in uomini, strumenti e mezzi affrontato dall'ospedale in questo particolare settore di accertamento diagnostico è di alto valore sanitario e sociale ed è auspicabile perciò che esso si accresca in validità ed in estensione in un prossimo futuro con l'adozione, nei limiti consentiti, delle procedure di automazione ed anche con l'adozione di metodi standardizzati per una migliore valutazione statistica dei risultati ottenuti in ambienti diversi.

#### RIASSUNTO

Gli Autori, premesso che gli esami di accertamento diagnostico di laboratorio hanno mostrato negli ultimi anni tale un accrescimento numerico da rappresentare un onere non indifferente per l'Ospedale, passano ad esaminare le prove di labilità colloidale del siero in rapporto alla funzionalità epatica eseguite su 1.000 infermi ricoverati nell'Ospedale S. Spirito di Roma tra l'ottobre 1964 e l'ottobre 1966. Dopo avere messo in evidenza la notevole utilità diagnostica di queste prove anche nella patologia non strettamente epatica, concludono che le prove stesse debbono venire estese al maggior numero dei ricoverati in Ospedale ed auspicano la standardizzazione dei metodi per una valutazione comparativa dei dati.

#### RESUME

Les Auteurs, ayant remarqué d'abord que les examens de laboratoire pour des fins diagnostiques ont tellement augmenté pendant les dernières années qu'ils représentent une charge non indifférente pour l'hôpital, examinent les tests de labilité colloïdale du sérum par rapport à la fonctionnalité hépatique effectués sur 1.000 malades hospitalisés chez l'hôpital S. Spirito à Rome entre octobre 1964 et octobre 1966. Après avoir souligné la remarquable utilité diagnostique des dits tests pour ce qui concerne aussi la pathologie non strictement hépatique, ils concluent que ces tests doivent être effectués pour la plupart des personnes hospitalisées et souhaitent la standardisation des méthodes afin d'une évaluation comparative des données.

#### SUMMARY

The Authors note, at the very first, that laboratory controls for diagnosis purposes during recent years increased to such extent as to become a rather heavy charge for the hospital. They deal afterwards with serum cholloidal lability tests in connection with liver function performed on 1,000 in-patients at the hospital S. Spirito in Rome from October 1964 to October 1966. The remarkable diagnostic advantages of the said tests are put into evidence, also as for the not strictly hepatic pathology, the conclusion being that the said tests must be performed for the greatest number of patients in hospitals; the needs is emphasized of a standardisation of methods in order to make possible a comparative valuation of data.

Prof. ALDO CECI - Dott. GIANCARLO CIUCCI  
*del Servizio Studi e Statistica dell'ENPAS*

## ANALISI DELLA MORBOSITA' E MORTALITA' DEI DIPENDENTI DELLO STATO PER MALATTIE EPATOBILIARI IN BASE ALLE STATISTICHE DELL'ENPAS

### MORBOSITA'

Lo studio sui casi di malattia del fegato e delle vie biliari è stato condotto sulla base dei dati statistici risultanti dalle rilevazioni dell'ENPAS sulla morbosità generale degli assistibili nel 1959.

Due osservazioni sono anzitutto necessarie sui limiti di attendibilità dei risultati ottenuti. Per esigenze di carattere contabile-amministrativo l'unità elementare di rilevazione è costituita dalla « pratica di malattia definita » e cioè dalla pratica di assistenza che ha comportato un pagamento delle spese sostenute. Ora, verificandosi la possibilità che lo stesso caso di malattia dia luogo all'apertura di più pratiche, il rapporto tra casi ed esposti al rischio assume un valore superiore a quello reale. Tuttavia, essendo questa eventualità molto limitata, i risultati ottenuti possono considerarsi vicini alla realtà. In secondo luogo, per ciò che concerne le malattie in esame, hanno costituito oggetto di rilevazione le malattie del fegato e delle vie biliari appartenenti al gruppo 6 del settore IX della nomenclatura nosologica ufficiale adottata dall'ISTAT, nonché altre categorie nosologiche quali: epatomegalia (785.1), tumori primitivi e secondari del fegato (155, 156), altre forme specifiche di epatite, come quella tubercolare (018.2), sifilitica (027), amebica (046.1), epidemica (092), malarica (116) e quella dovuta a trasfusioni ed iniezioni (E951). Ora, poiché per alcune di queste ultime forme non è stato possibile, data la genericità della dizione nosologica, determinare la quota parte effettivamente attribuibile alla malattia epatica, si è preferito considerare nel calcolo delle frequenze tutti i casi relativi a dette categorie. Tuttavia la maggiorazione della frequenza effettiva, risultando le forme morbose suddette pari allo 0,6% di tutte le malattie considerate, risulta di entità trascurabilissima.

Nel 1959 si sono verificati, tra gli impiegati ed i pensionati dello Stato, 263.043 casi di malattie epatobiliari, cioè circa il 10% di tutti i casi di malattia (tav. 1); di essi il 77% si è verificato nel personale in

TAV. 1 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI, SECONDO LA CATEGORIA DEL PERSONALE  
Anno 1959

CATEGORIA	CASI NON SPEDALIZZATI			CASI SPEDALIZZATI			CASI SPEDALIZZATI E NON SPEDALIZZATI		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
<i>Personale in servizio</i>									
Iscritti . . . . .	57.878	26.718	84.596	2.993	1.025	4.018	60.871	27.743	88.614
Familiari . . . .	17.378	73.022	90.400	617	2.997	3.614	17.995	76.019	94.014
TOTALE. . .	<b>75.256</b>	<b>99.740</b>	<b>174.996</b>	<b>3.610</b>	<b>4.022</b>	<b>7.632</b>	<b>78.866</b>	<b>103.762</b>	<b>182.628</b>
<i>Personale in quiescenza</i>									
Iscritti . . . . .	13.787	16.031	29.818	1.371	1.095	2.466	15.158	17.126	32.284
Familiari . . . .	1.527	18.420	19.947	96	1.088	1.184	1.623	19.508	21.131
TOTALE. . .	<b>15.314</b>	<b>34.451</b>	<b>49.765</b>	<b>1.467</b>	<b>2.183</b>	<b>3.650</b>	<b>16.781</b>	<b>36.634</b>	<b>53.415</b>
<i>Totale</i>									
Iscritti . . . . .	71.665	42.749	114.414	4.364	2.120	6.484	76.029	44.869	120.898
Familiari . . . .	18.905	91.442	110.347	713	4.085	4.798	19.618	95.527	115.145
TOTALE. . .	<b>90.570</b>	<b>134.191</b>	<b>224.761</b>	<b>5.077</b>	<b>6.205</b>	<b>11.282</b>	<b>95.647</b>	<b>140.396</b>	<b>236.043</b>

servizio. I casi non speditizzati incidono per il 95%: 96% nel personale in servizio e 93% nel personale in quiescenza.

#### PERSONALE IN SERVIZIO

*Casi non speditizzati* — Assommano a 174.996, di cui 84.596 (circa il 48%) relativi agli iscritti e 90.400 ai familiari (tav. 2). I casi maschili tra gli iscritti (57.878) incidono per il 68%, mentre tra i familiari soltanto per il 19%.

La frequenza generale di malattia è del 632<sup>0</sup>/<sub>1000</sub> (746 negli iscritti e 553 nei familiari): nei primi si ha complessivamente una maggiore morbosità femminile, particolarmente evidente per la litiasi biliare e per la colecistite non calcolosa (tav. 3).

Per quanto riguarda la durata media, per le forme morbose in esame è di 33,01 giorni: leggermente superiore cioè a quella relativa a tutti i casi non speditizzati dell'anno 1959. Nei maschi essa è in complesso di due giorni inferiore a quella delle femmine. Per quanto riguarda le singole categorie nosologiche, le forme neoplastiche presentano una durata media pari a circa il doppio di quella delle malattie in esame nel loro complesso, con valori notevolmente elevati per il sesso femminile. Anche l'epatite amebica provoca casi con lunga durata di assistenza e compor-



TAV. 2 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEL PERSONALE IN SERVIZIO, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO

Anno 1959

CATEGORIE NOSOLOGICHE	ISCRITTI			FAMILIARI			TOTALE		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
<i>Casi non speditizzati</i>									
Atrofia giallo-acuta . . . . .	824	388	1.212	491	1.111	1.602	1.315	1.499	2.814
Cirrosi epatica . . . . .	768	248	1.016	348	800	1.148	1.116	1.048	2.164
Epatite purulenta . . . . .	257	138	395	81	341	422	338	479	817
Altre malattie epatiche . . . . .	34.662	14.370	49.032	11.241	39.678	50.919	45.903	54.048	99.951
Litiasi biliare . . . . .	2.196	1.681	3.877	337	4.309	4.646	2.533	5.990	8.523
Colecistite non calcolosa . . . . .	15.755	8.651	24.406	2.884	21.914	24.798	18.639	30.565	49.204
Altre malattie biliari . . . . .	154	86	240	53	236	289	207	322	529
Malattie del pancreas . . . . .	270	114	384	130	370	500	400	484	884
Epatomegalia . . . . .	2.371	815	3.186	1.312	3.355	4.667	3.683	4.170	7.853
Tum. mal. prim. epatob. . . . .	12	6	18	3	13	16	15	19	34
Tum. mal. sec. epatico . . . . .	22	11	33	10	40	50	32	51	83
Epatite tubercolare . . . . .	70	26	96	19	62	81	89	88	177
Epatite sifilitica . . . . .	40	4	44	22	47	69	62	51	113
Epatite amebica . . . . .	164	24	188	72	112	184	236	136	372
Epatite epidemica . . . . .	186	57	243	304	376	680	490	433	923
Epatite malarica . . . . .	8	1	9	2	3	5	10	4	14
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	119	98	217	69	255	324	188	353	541
TOTALE . . . . .	<b>57.878</b>	<b>26.718</b>	<b>84.596</b>	<b>17.378</b>	<b>73.022</b>	<b>90.400</b>	<b>75.256</b>	<b>99.740</b>	<b>174.996</b>
<i>Casi speditizzati</i>									
Atrofia giallo-acuta . . . . .	90	22	112	32	61	93	122	83	205
Cirrosi epatica . . . . .	146	17	163	31	83	114	177	100	277
Epatite purulenta . . . . .	20	5	25	3	15	18	23	20	43
Altre malattie epatiche . . . . .	659	237	896	158	546	704	817	783	1.600
Litiasi biliare . . . . .	393	245	638	44	587	731	437	932	1.369
Colecistite non calcolosa . . . . .	669	278	947	84	855	939	753	1.133	1.886
Altre malattie biliari . . . . .	20	9	29	1	22	23	21	31	52
Malattie del pancreas . . . . .	36	7	43	5	26	31	41	33	74
Epatomegalia . . . . .	792	154	946	216	560	776	1.008	714	1.722
Tum. mal. prim. epatob. . . . .	10	9	19	—	14	14	10	23	33
Tum. mal. sec. epatico . . . . .	25	7	32	3	26	29	28	33	61
Epatite tubercolare . . . . .	10	4	14	1	10	11	11	14	25
Epatite sifilitica . . . . .	5	1	6	2	2	4	7	3	10
Epatite amebica . . . . .	16	3	19	2	5	7	18	8	26
Epatite epidemica . . . . .	64	10	74	22	40	62	86	50	136
Epatite malarica . . . . .	2	—	2	—	1	1	2	1	3
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	36	17	53	13	44	57	49	61	110
TOTALE . . . . .	<b>2.993</b>	<b>1.025</b>	<b>4.018</b>	<b>617</b>	<b>2.997</b>	<b>3.614</b>	<b>3.610</b>	<b>4.022</b>	<b>7.632</b>

tamento analogo a quello dei tumori per quanto riguarda il sesso. Non si hanno invece sensibili differenze nella durata media tra i due sessi nell'atrofia giallo-acuta, nelle malattie del pancreas e nell'epatite epidemica. La durata media più bassa spetta alle malattie del fegato dipendenti da reazioni patologiche ad iniezioni e trasfusioni.

Per un interessante confronto sono stati calcolati, fatto pari a 100 il valore medio nazionale, i numeri indici delle durate e dei costi medi



TAV. 3 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEL PERSONALE IN SERVIZIO PER 10.000 ESPOSTI AL RISCHIO, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO

Anno 1959

CATEGORIE NOSOLOGICHE	ISCRITTI			FAMILIARI	TOTALE
	M	F	MF		
<i>Casi non speditizzati</i>					
Atrofia giallo-acuta . . . . .	9,82	13,16	10,68	9,79	10,16
Cirrosi epatica . . . . .	9,15	8,41	8,96	7,02	7,81
Epatite purulenta . . . . .	3,06	4,68	3,48	2,58	2,95
Altre malattie epatiche . . . . .	412,98	487,29	432,30	311,31	360,85
Litiasi biliare . . . . .	26,16	57,00	34,18	28,40	30,77
Colecistite non calcolosa . . . . .	187,71	293,36	215,18	151,61	177,64
Altre malattie biliari . . . . .	1,83	2,92	2,12	1,77	1,91
Malattie del pancreas . . . . .	3,22	3,87	3,38	3,06	3,19
Epatomegalia . . . . .	28,25	27,64	28,09	28,53	28,35
Tumore maligno primitivo epatobiliare . . . . .	0,14	0,20	0,16	0,10	0,12
Tumore maligno secondario epatico . . . . .	0,26	0,37	0,29	0,31	0,30
Epatite tubercolare . . . . .	0,83	0,88	0,85	0,49	0,64
Epatite sifilitica . . . . .	0,48	0,14	0,39	0,42	0,41
Epatite amebica . . . . .	1,95	0,81	1,66	1,12	1,34
Epatite epidemica . . . . .	2,22	1,93	2,14	4,16	3,33
Epatite malarica . . . . .	0,10	0,03	0,08	0,03	0,05
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	1,42	3,32	1,91	1,98	1,96
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>689,58</b>	<b>906,01</b>	<b>745,85</b>	<b>552,68</b>	<b>631,78</b>

*Casi speditizzati*

Atrofia giallo-acuta . . . . .	1,07	0,75	0,99	0,57	0,74
Cirrosi epatica . . . . .	1,74	0,58	1,44	0,70	1,00
Epatite purulenta . . . . .	0,24	0,17	0,22	0,11	0,15
Altre malattie epatiche . . . . .	7,85	8,04	7,90	4,30	5,78
Litiasi biliare . . . . .	4,68	8,31	5,62	4,47	4,94
Colecistite non calcolosa . . . . .	7,97	9,43	8,35	5,74	6,81
Altre malattie biliari . . . . .	0,24	0,30	0,25	0,14	0,19
Malattie del pancreas . . . . .	0,43	0,24	0,38	0,19	0,27
Epatomegalia . . . . .	9,44	5,22	8,34	4,74	6,22
Tumore maligno primitivo epatobiliare . . . . .	0,12	0,30	0,17	0,09	0,12
Tumore maligno secondario epatico . . . . .	0,30	0,24	0,28	0,18	0,22
Epatite tubercolare . . . . .	0,12	0,13	0,12	0,07	0,09
Epatite sifilitica . . . . .	0,06	0,03	0,05	0,02	0,04
Epatite amebica . . . . .	0,19	0,10	0,17	0,04	0,09
Epatite epidemica . . . . .	0,76	0,34	0,65	0,38	0,49
Epatite malarica . . . . .	0,02	—	0,02	0,01	0,01
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	0,43	0,58	0,47	0,35	0,40
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>35,66</b>	<b>34,76</b>	<b>35,42</b>	<b>22,10</b>	<b>27,56</b>

delle malattie in esame. Si è ottenuto che, rispetto all'indice medio del gruppo studiato, risulta elevatissimo l'onere medio di rimborso per i tumori epatici e abbastanza alti quelli relativi all'epatite amebica ed alla cirrosi epatica. Un'analisi più approfondita mostra una certa corrispondenza degli scarti tra i dati di costo e di durata di ogni malattia e i corrispondenti valori medi del gruppo. Nell'ipotesi di una possibile relazione tra le due variabili (costo medio e durata media di assistenza) si è cercato di analizzare l'esistenza di un legame di causa ed effetto tra tali valori tramite la determinazione di una retta di regressione della variabile « importo medio » rispetto alla variabile indipendente « durata media ».

Per accertare poi in quale misura i valori teorici  $\bar{y}_i$  si accostino nel loro insieme ai valori empirici  $y_i$  si è fatto uso della formula  $g = \frac{I_2}{M}$ , dove

$$I_2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2}{n}}$$

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

Il grado di accostamento della distribuzione teorica a quella effettiva, essendo vicinissimo allo zero, può ritenersi soddisfacente.

*Casi spedalizzati* — Sono 7.632, di cui 4.018 (53%) relativi agli iscritti e 3.614 (47%) ai familiari (tav. 2). Dei primi circa il 75% (2.993) appartengono al sesso maschile, con percentuale quindi più elevata di quella relativa ai casi che non hanno comportato ricovero, mentre per i familiari detta percentuale scende al 17% (617), molto vicina a quella delle forme non spedalizzate.

Su 10.000 esposti al rischio si verificano circa 28 casi di ricovero: poco più di 35 riguardano gli iscritti, 22 i familiari (tav. 3). Per quanto riguarda gli iscritti, si nota una differenza minima tra i due sessi nel ricorso al ricovero: soltanto per la litiasi biliare e la colecistite non calcolosa le frequenze femminili superano quelle maschili in modo abbastanza netto, come nei casi non spedalizzati.

L'analisi delle durate medie per categoria nosologica e sesso (tav. 4) mette in evidenza, nel complesso, come non esistano sensibili differenze tra i sessi: l'epatite tubercolare ha presentato la durata media di degenza più lunga (più del doppio della media del gruppo in esame); seguono i tumori e la cirrosi epatica (quest'ultima presenta una durata media maschile, abbastanza elevata rispetto alla corrispondente femminile, doppia di quella per i maschi di tutto il gruppo).

Com'era da attendersi, data la notevole durata media delle malattie epatobiliari (di circa 3 giorni superiore a quella nazionale), i costi medi

TAV. 4 — DURATA MEDIA DEI CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI SPEDALIZZATI NEL PERSONALE IN SERVIZIO, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO  
Anno 1959

CATEGORIE NOSOLOGICHE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Atrofia giallo-acuta . . . . .	19,00	16,04	17,79
Cirrosi epatica . . . . .	34,75	29,58	32,89
Epatite purulenta . . . . .	25,78	24,15	25,02
Altre malattie epatiche . . . . .	18,30	16,70	17,52
Litiasi biliare . . . . .	14,41	15,21	14,96
Colecistite non calcolosa . . . . .	18,18	17,80	17,95
Altre malattie biliari . . . . .	16,43	25,19	21,65
Malattie del pancreas . . . . .	24,49	17,09	21,19
Epatomegalia . . . . .	13,01	13,81	13,34
Tumore maligno primitivo epatobiliare . . . . .	31,40	33,74	33,03
Tumore maligno secondario epatico . . . . .	26,71	24,88	25,72
Epatite tubercolare . . . . .	35,55	36,79	36,24
Epatite sifilitica . . . . .	20,29	48,00	28,60
Epatite amebica . . . . .	15,89	33,75	21,38
Epatite epidemica . . . . .	24,53	21,26	23,33
Epatite malarica . . . . .	13,50	28,00	18,33
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	9,59	11,07	10,41
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>17,44</b>	<b>16,83</b>	<b>17,12</b>

di ricovero risultano notevolmente superiori ai corrispondenti nazionali (all'incirca del 30%), con una percentuale di rimborso (83%) lievemente superiore a quella di tutti i ricoveri (81%).

La distribuzione dei ricoveri per classi di età degli iscritti (tav. 5) evidenzia che:

— fino a 40 anni di età le degenze rappresentano, sia per i maschi che per le femmine, circa il 43% del totale;

— la classe di età 41-50 anni da sola comprende il 32% di tutti i ricoveri (35% per i maschi e 24% per le femmine).

Per i familiari si nota che:

— fino ai 40 anni i ricoveri rappresentano più del 60% del totale con larghissimo contributo femminile (80%);

— fino ai 10 anni di età i casi di ricovero rappresentano il 16%, mentre da 60 anni in poi rappresentano il 9%.

E' ovvio come detti valori siano puramente indicativi, in quanto, agli effetti di una corretta analisi del fenomeno in relazione all'età, si sarebbero dovute calcolare le frequenze di malattia delle varie classi di età.

TAV. 5 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI SPEDALIZZATI NEL PERSONALE IN SERVIZIO, PER CLASSE DI ETÀ E SESSO

Anno 1959

CLASSI DI ETÀ' (anni)	ISCRITTI			FAMILIARI			TOTALE		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
Fino ad 1 anno . .	—	—	—	10	66	76	10	66	76
1- 5 . . . . .	—	—	—	151	101	252	151	101	252
6-10 . . . . .	—	—	—	123	114	237	123	114	237
11-20 . . . . .	7	4	11	164	207	371	171	211	382
21-25 . . . . .	119	18	137	10	92	102	129	110	239
26-30 . . . . .	234	70	304	5	280	285	239	350	589
31-35 . . . . .	461	193	654	13	470	483	474	663	1.137
36-40 . . . . .	451	168	619	20	364	384	471	532	1.003
41-45 . . . . .	482	152	634	18	368	386	500	520	1.020
46-50 . . . . .	548	96	644	27	308	335	575	404	979
51-55 . . . . .	321	109	430	9	218	227	330	327	657
56-60 . . . . .	209	135	344	8	144	152	217	279	496
61-65 . . . . .	111	58	169	8	107	115	119	165	284
66-70 . . . . .	39	13	52	14	78	92	53	91	144
70 e + . . . . .	11	9	20	37	80	117	48	89	137
<b>TOTALE . . .</b>	<b>2.993</b>	<b>1.025</b>	<b>4.018</b>	<b>617</b>	<b>2.997</b>	<b>3.614</b>	<b>3.610</b>	<b>4.022</b>	<b>7.632</b>

Si è, inoltre, calcolato il coefficiente di correlazione di Bravais tra i costi medi e le durate medie per classi di età: poiché l'onere delle rette di degenza sostenuto dall'Ente è direttamente proporzionale al periodo di ricovero, il valore del coefficiente (0,97) mostra una correlazione massima tra le due variabili a confronto e fa presumere una diretta dipendenza dal fattore età.

Sulle distribuzioni delle degenze per classi di durata si è calcolato l'indice di asimmetria di Pearson, che, come è noto, serve a misurare lo scostamento di una distribuzione empirica da quella normale, in base alla formula

$$\frac{M_a - M_o}{\sigma}$$

dove  $M_a$  è la media aritmetica della distribuzione,  $M_o$  è la moda e  $\sigma$  è lo scarto quadratico medio. Come moda è stata considerata la media aritmetica ponderata degli estremi della classe modale con pesi tali che:

— se il numero dei casi relativi alla classe modale è pari a quello della classe precedente, la moda coincide con l'estremo inferiore della classe modale;

— se il numero dei casi relativi alla classe modale è pari a quello della classe successiva, la moda coincide con l'estremo superiore della classe modale.

L'indice di Pearson è risultato pari a + 0,58.

*Le malattie epatobiliari sotto l'aspetto professionale* — Allo scopo di esaminare il comportamento delle malattie epatobiliari sotto l'aspetto professionale, sono stati presi in esame i casi di malattia del personale in servizio distribuiti per categoria professionale.

I dati si riferiscono alle malattie dei « titolari di ruolo » ed alle categorie nosologiche già trattate (tav. 6): per i casi spedalizzati si è potuto considerare però il solo « gruppo nosologico 6 » del Settore IX, perché nel 1959 le rilevazioni furono compiute, per i casi ospedalizzati distinti per professione, al livello di gruppo e non di categoria. I risultati ottenuti vanno considerati con giusta cautela in quanto i dati non sempre risultano, per motivi d'ordine amministrativo, precisi ed attendibili.

TAV. 6 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI NEI TITOLARI DI RUOLO DEL PERSONALE IN SERVIZIO SU 10.000 ESPOSTI AL RISCHIO, PER CATEGORIA PROFESSIONALE E SESSO  
Anno 1959

CATEGORIA PROFESSIONALE	NON SPEDALIZZATI			SPEDALIZZATI (a)		
	M	F	MF	M	F	MF
PERSONALE MILITARE . . . . .	<b>635,41</b>	—	<b>635,41</b>	<b>25,64</b>	—	<b>25,64</b>
Magistrati . . . . .	893,09	—	893,09	16,51	—	16,51
Insegnanti elementari . . . . .	1.118,84	742,29	851,50	23,57	28,41	27,00
Altri insegnanti . . . . .	844,25	633,66	738,95	20,73	20,73	20,73
Ferrovieri . . . . .	928,53	3.179,35	951,04	26,56	251,36	28,80
Postelegrafonici . . . . .	788,37	909,58	817,46	24,71	34,05	26,95
Dipendenti da altre Aziende Autonome . . . . .	325,11	645,73	479,00	15,83	24,40	19,94
Personale non vincolato . . . . .	425,10	792,79	557,47	15,75	22,23	18,08
Altro personale statale . . . . .	475,53	3.516,87	870,91	23,40	59,01	28,03
PERSONALE CIVILE . . . . .	<b>731,19</b>	<b>1.017,26</b>	<b>823,71</b>	<b>23,53</b>	<b>31,69</b>	<b>26,17</b>
<b>Totale . . . . .</b>	<b>697,17</b>	<b>1.017,26</b>	<b>772,58</b>	<b>24,28</b>	<b>31,69</b>	<b>26,02</b>

(a) Soltanto per le categorie nosologiche da 580 a 587.

Per ciò che concerne i casi non spedalizzati (73.797), poco meno del 70% riguarda il sesso maschile, ma la frequenza di malattia indica le donne come maggiormente colpite: 1.017 per 10.000 esposte al rischio contro 697.

Per i maschi le categorie professionali più colpite sembrano essere gli « insegnanti elementari » ed i « ferrovieri », con una morbosità pari,

rispettivamente, a 1.119 e 929<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, quella meno colpita la categoria « dipendenti da Aziende Autonome ». In complesso il personale civile risulta più colpito di quello militare. Per le femmine, le categorie « ferrovieri » e « altro personale statale » presentano frequenze circa tre volte superiori alla media nazionale delle donne; la categoria « altri insegnanti » sembra la meno colpita.

Con le riserve d'interpretazione già esposte in altra sede i casi compresi fino ai 50 anni rappresentano il 77% del complesso (tav. 7), con netta prevalenza di quelli maschili (80% sul rispettivo complesso) sui femminili (71% circa).

TAV. 7 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI NON SPEDALIZZATI NEI TITOLARI DEL PERSONALE IN SERVIZIO, PER CLASSE DI ETÀ E SESSO  
Anno 1959

CLASSI DI ETÀ (anni)	Maschi	Femmine	Totale	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				Maschi	Femmine	Totale
Fino a 24 . . . . .	1.418	679	2.097	2,79	2,97	2,84
25-29 . . . . .	3.148	1.793	4.941	6,18	7,83	6,69
30-34 . . . . .	7.830	3.746	11.576	15,38	16,36	15,69
35-39 . . . . .	11.236	4.759	15.995	22,07	20,79	21,67
40-44 . . . . .	8.506	2.911	11.417	16,71	12,72	15,47
45-49 . . . . .	8.564	2.283	10.847	16,82	9,97	14,70
50-54 . . . . .	4.855	2.389	7.244	9,54	10,44	9,82
55-59 . . . . .	3.113	2.562	5.675	6,12	11,19	7,69
60-64 . . . . .	1.723	1.397	3.120	3,38	6,10	4,23
65 e + . . . . .	512	373	885	1,01	1,63	1,20
<b>TOTALE . . .</b>	<b>50.905</b>	<b>22.892</b>	<b>73.797</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

Il calcolo del coefficiente del Bravais tra costi medi liquidati e durata medie per classi di età mostra una correlazione molto elevata (+ 0,92). A questo proposito è necessaria un'osservazione: nel caso delle degenze è ovvio come per una maggiore durata di malattia il costo debba necessariamente aumentare, dovendo l'Ente provvedere al pagamento delle rette agli istituti di cura in proporzione alla durata della degenza. Potrebbe quindi sorprendere l'alto grado di correlazione tra i due suddetti fenomeni statistici nel caso della « non spedalizzazione »: in effetti la cura delle malattie epatobiliari richiede un trattamento sanitario prolungato e continuativo. La notevole mole di mezzi diagnostici e terapeutici non si esaurisce cioè nei periodi iniziali di cura, ma accompagna, se così si può dire, il decorso della malattia lungo tutto l'arco della sua durata.

Per quanto riguarda i casi spedalizzati, risulta che, in generale, il maggior ricorso alla spedalizzazione è richiesto dai « ferrovieri » e dall'« altro personale statale »: in entrambe le categorie le degenze femminili superano notevolmente quelle maschili.

#### PERSONALE IN QUIESCENZA

*Casi non spedalizzati* — Sono, in complesso, 49.765: quelli relativi ai titolari (29.818) ne rappresentano il 60%. Di quelli relativi ai familiari (19.947) un'elevatissima percentuale di casi (92%) riguarda il sesso femminile (18.420): tra i titolari detta percentuale scende al 54% (tav. 8).

La frequenza media di malattia è di 486 per 10.000 esposti al rischio, 505 per i titolari e 459 per i familiari. In particolare i titolari sono molto più colpiti dei familiari da cirrosi epatica e da tumori epatici secondari, mentre i familiari risultano maggiormente colpiti dei titolari da litiasi biliare e da colecistite non calcolosa. Per quanto riguarda la durata media di malattia (tav. 9), si osserva che, mentre per il settore IX e per il complesso delle malattie la durata per le femmine risulta leggermente più alta che per i maschi, il contrario si verifica per il complesso delle malattie epatobiliari prese in esame, per le quali i maschi presentano una durata media di malattia di circa due giorni superiore a quella delle femmine.

Le durate di assistenza delle forme tubercolari e tumorali (56-57 giorni) occupano il primo posto nella graduatoria decrescente di detti valori medi. Le differenze di sesso sono particolarmente sensibili nelle prime: infatti per i maschi la durata media di assistenza è pari a 74 giorni, più del doppio della durata media maschile del gruppo (35), mentre per le femmine è pari a 45 giorni (contro i 34 femminili del gruppo). Non si rilevano invece particolari differenze nei due sessi per quanto riguarda la durata media dell'atrofia giallo-acute del fegato e della colecistite non calcolosa; per le malattie del pancreas, l'epatite infettiva, l'epatite purulenta e le epatiti da iniezioni e trasfusioni le durate medie nelle femmine sono superiori a quelle nei maschi.

Dalla distribuzione dei casi di malattia per classi di età dei titolari (tav. 10) si nota come fino ai 70 anni, sia per i maschi che per le femmine, la percentuale dei casi sul complesso sia pari al 77% e come la classe di età che raccoglie il maggior numero di malati risulti quella 61-65 anni (21% circa, con una leggerissima prevalenza dei maschi rispetto alle femmine). Anche in questo caso valgono le considerazioni sulla mancanza delle distribuzioni degli assistibili per classi di età, già esposte per il personale in servizio.

*Casi spedalizzati* — Si osserva che, per ogni 10.000 esposti al rischio, si verificano circa 36 ricoveri (tav. 11). Questa frequenza è più alta di

TAV. 8 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI NON SPEDALIZZATI NEL PERSONALE IN QUIESCENZA, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO  
Anno 1959

CATEGORIE NOSOLOGICHE	TITOLARI			FAMILIARI			T O T A L E			PER 10.000 ESPOSTI		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF	Titolari	Familiari	Totale
Atrofia giallo-acuta . . . . .	232	245	477	41	249	290	273	494	767	8,08	6,67	7,48
Cirrosi epatica . . . . .	576	222	798	13	228	241	589	450	1.039	13,52	5,54	10,14
Epatite purulenta . . . . .	56	72	128	5	67	72	61	139	200	2,17	1,65	1,95
Altre malattie epatiche . . . . .	7.810	8.368	16.178	992	9.474	10.466	8.802	17.842	26.644	274,20	240,60	259,94
Litiasi biliare . . . . .	654	1.156	1.810	41	1.380	1.421	695	2.536	3.231	30,68	32,67	31,52
Colecistite non calcolosa . . . . .	3.219	4.962	8.181	277	5.840	6.117	3.496	10.802	14.298	138,66	140,62	139,49
Altre malattie biliari . . . . .	38	61	99	5	52	57	43	113	156	1,68	1,31	1,52
Malattie del pancreas . . . . .	89	86	175	7	90	97	96	176	272	2,97	2,23	2,65
Epatomegalia . . . . .	843	639	1.482	104	838	942	947	1.477	2.424	25,12	21,65	23,65
Tumore maligno primitivo epatobiliare . . . . .	25	26	51	2	21	23	27	47	74	0,86	0,53	0,72
Tumore maligno secondario epatico . . . . .	50	36	86	1	26	27	51	62	113	1,46	0,62	1,10
Epatite tubercolare . . . . .	12	10	22	4	10	14	16	20	36	0,37	0,32	0,35
Epatite sifilitica . . . . .	38	8	46	1	5	6	39	13	52	0,78	0,14	0,51
Epatite amebica . . . . .	24	7	31	3	14	17	27	21	48	0,53	0,39	0,47
Epatite epidemica . . . . .	57	45	102	22	52	74	79	97	176	1,73	1,70	1,72
Epatite malarica . . . . .	4	—	4	1	1	2	5	1	6	0,07	0,05	0,06
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	60	88	148	8	73	81	68	161	229	2,51	1,86	2,24
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>13.787</b>	<b>16.031</b>	<b>29.818</b>	<b>1.527</b>	<b>18.420</b>	<b>19.947</b>	<b>15.314</b>	<b>34.451</b>	<b>49.765</b>	<b>505,39</b>	<b>458,55</b>	<b>485,51</b>

MALATTIE EPATOBILIARI NEI DIPENDENTI DELLO STATO



quella relativa al personale in servizio (28<sup>0</sup>/<sub>000</sub>), probabilmente in rapporto all'età media più elevata del personale in quiescenza. I titolari sembrano ricorrere al ricovero più frequentemente che non i familiari (42<sup>0</sup>/<sub>000</sub> contro 27<sup>0</sup>/<sub>000</sub>).

TAV. 9 — DURATA MEDIA DEI CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI NON SPEDALIZZATI NEL PERSONALE IN QUIESCENZA, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO  
Anno 1959

CATEGORIE NOSOLOGICHE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Atrofia giallo-acuta . . . . .	37,13	36,30	36,66
Cirrosi epatica . . . . .	51,00	46,58	49,09
Epatite purulenta . . . . .	35,00	36,04	35,73
Altre malattie epatiche . . . . .	33,90	28,83	30,51
Litiasi biliare . . . . .	35,43	69,80	58,28
Colecistite non calcolosa . . . . .	35,92	36,52	36,37
Altre malattie biliari . . . . .	39,26	36,75	37,44
Malattie del pancreas . . . . .	35,11	38,43	37,26
Epatomegalia . . . . .	30,72	32,32	31,70
Tumore maligno primitivo epatobiliare . . . . .	58,26	55,40	56,45
Tumore maligno secondario epatico . . . . .	54,24	58,44	56,54
Epatite tubercolare . . . . .	73,56	45,05	57,72
Epatite sifilitica . . . . .	43,67	36,00	41,75
Epatite amebica . . . . .	43,44	34,00	39,31
Epatite epidemica . . . . .	42,03	47,91	45,27
Epatite malarica . . . . .	35,40	19,00	32,67
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	29,75	34,42	33,03
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>35,20</b>	<b>33,03</b>	<b>34,26</b>

Per quanto riguarda il sesso, si nota che la percentuale femminile (60%) è notevolmente più elevata di quella maschile; per la durata media è da notare che quella dell'intero gruppo in esame (circa 24 giorni) è vicinissima a quella nazionale e notevolmente più elevata di quella del solo settore nosologico IX (circa una settimana di differenza). Col progredire delle classi di età, la durata media sembra aumentare: ma dai 55 anni in poi si stabilizza, grosso modo, intorno ad un valore di poco superiore a quello medio del gruppo. Per la distribuzione delle degenze per classi di durata, l'indice di asimmetria del Pearson è risultato + 0,57.

#### STAGIONALITÀ DELLE MALATTIE EPATOBILIARI

E' stato condotto uno studio sulla stagionalità delle malattie in esame, considerando tutti i casi verificatisi tra il personale in servizio e

TAV. 10 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI NON SPEDALIZZATI NEI TITOLARI DEL PERSONALE IN QUIESCENZA, PER CLASSE DI ETÀ E SESSO  
Anno 1959

CLASSI DI ETÀ (anni)	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
Fino a 50 . . . . .	1.696	2.116	3.812	12,30	13,20	12,78
51-55 . . . . .	1.045	1.239	2.284	7,58	7,73	7,66
56-60 . . . . .	2.058	2.685	4.743	14,93	16,75	15,91
61-65 . . . . .	2.914	3.212	6.126	21,14	20,04	20,55
66-70 . . . . .	3.000	3.026	6.026	21,76	18,88	20,21
71-75 . . . . .	1.785	1.952	3.737	12,95	12,18	12,53
76-80 . . . . .	887	1.135	2.022	6,43	7,08	6,78
81-85 . . . . .	293	486	779	2,12	3,03	2,61
86-90 . . . . .	87	142	229	0,63	0,88	0,77
91 e + . . . . .	22	38	60	0,16	0,23	0,20
TOTALE . . . . .	<b>13.787</b>	<b>16.031</b>	<b>29.818</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

TAV. 11 — CASI DI MALATTIE EPATOBILIARI SPEDALIZZATI NEL PERSONALE IN QUIESCENZA, PER CATEGORIA NOSOLOGICA  
Anno 1959

CATEGORIE NOSOLOGICHE	Tito- lari	Fami- liari	Totale	PER 10.000 ESPOSTI AL RISCHIO		
				Tito- lari	Fami- liari	Totale
Atrofia giallo-acuta . . . . .	37	19	56	0,63	0,44	0,55
Cirrosi epatica . . . . .	263	41	304	4,46	0,94	2,97
Epatite purulenta . . . . .	21	8	29	0,36	0,18	0,28
Altre malattie epatiche . . . . .	491	213	704	8,32	4,90	6,87
Litiasi biliare . . . . .	381	264	645	6,46	6,07	6,29
Colecistite non calcolosa . . . . .	529	351	880	8,97	8,07	8,59
Altre malattie biliari . . . . .	22	8	30	0,37	0,18	0,29
Malattie del pancreas . . . . .	23	11	34	0,39	0,25	0,33
Epatomegalia . . . . .	499	189	688	8,45	4,34	6,71
Tumore maligno primitivo epatobiliare . . . . .	42	18	60	0,71	0,41	0,58
Tumore maligno secondario epatico . . . . .	65	26	91	1,10	0,60	0,89
Epatite tubercolare . . . . .	9	5	14	0,15	0,12	0,14
Epatite sifilitica . . . . .	3	2	5	0,05	0,05	0,05
Epatite amebica . . . . .	8	2	10	0,14	0,05	0,10
Epatite epidemica . . . . .	26	10	36	0,44	0,23	0,35
Epatite malarica . . . . .	—	—	—	—	—	—
Epatite da iniezioni e trasfusioni . . . . .	47	17	64	0,80	0,39	0,62
TOTALE . . . . .	<b>2.466</b>	<b>1.184</b>	<b>3.650</b>	<b>41,80</b>	<b>27,22</b>	<b>35,61</b>

quello in quiescenza senza distinzione tra casi spedalizzati e non. I risultati ottenuti mostrerebbero un'analogia tra l'andamento mensile della morbosità per cause epatobiliari e quello della morbosità generale (frequenza massima nei mesi invernali e minima in quelli estivi).

#### MORTALITA'

Lo studio sulla mortalità per le malattie in esame è stato condotto in base alla rilevazione dei decessi dell'anno 1965, classificati soltanto secondo il gruppo nosologico della causa di morte. Pertanto non si sono potuti considerare i decessi per alcune particolari categorie nosologiche (epatomegalia, tumori primitivi e secondari del fegato, alcune forme di epatite) comprese nell'indagine sulla morbosità. Se questa esclusione, da un lato, potrebbe far sorgere delle perplessità sui risultati dello studio in quanto tra tali categorie alcune, come le neoplasie, sono di sicuro esito letale, dall'altro la constatazione della bassissima percentuale corrispondente alle suddette cause sul complesso delle malattie epatobiliari autorizza a considerare i risultati ottenuti molto vicini alla realtà e, comunque, abbastanza rappresentativi.

Bisogna tener presente che d'altro canto, anche se la misura dell'assegno di morte è consistente e quindi l'esperienza mostra che è richiesto dalla generalità degli assistiti, i dati relativi ai decessi tra il personale statale sono da considerarsi approssimativi, perché, essendo tratti non da rilevazioni appositamente effettuate o da atti ufficiali come quelli della popolazione generale ma da procedure amministrative, sono soggetti ad errori di rilevazione.

Le distribuzioni dei decessi per regione e per categoria professionale sono quelle che si sono reputate maggiormente interessanti ai fini di un quadro statistico, mentre per quanto riguarda l'età, non esistendo, come già esposto in precedenza, la distribuzione per età degli esposti al rischio, si è analizzata la distribuzione percentuale e l'età media al momento del decesso.

*Personale in servizio* — La mortalità nel settore nosologico a cui appartengono le malattie epatobiliari occupa il settimo posto nella graduatoria decrescente dei quozienti per settore: su 36 morti, per 10.000 esposti al rischio, per tutte le cause, poco meno di 2 sono da attribuire a malattie dell'apparato digerente, con notevole preponderanza degli iscritti rispetto ai familiari ( $2,58^{0/1000}$  ed  $1,13^{0/1000}$ ). Le malattie del fegato e delle vie biliari propriamente dette provocano poco più di un decesso su 10.000 esposti al rischio (circa la metà, quindi, dell'intero settore IX): il Nord presenta il quoziente più elevato ( $1,17^{0/1000}$ ), seguito dal Meridione e Isole (1,12) e dal Centro (0,90). Il Nord è anche caratterizzato dal maggiore divario ( $1,91^{0/1000}$  contro  $0,53^{0/1000}$ ) nella mortalità tra iscritti e familiari (tav. 12).

TAV. 12 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI, PER REGIONE  
Anno 1965

REGIONI	Iscritti	Familiari	Totale	PER 10.000 ESPOSTI AL RISCHIO		
				Iscritti	Familiari	Totale
<i>Personale in servizio</i>						
Piemonte . . . . .	17	3	20	1,75	0,31	1,04
Valle d'Aosta . . . . .	—	—	—	—	—	—
Lombardia . . . . .	31	10	41	2,10	0,66	1,37
Trentino-Alto Adige . . . . .	5	1	6	1,66	0,27	0,90
Veneto . . . . .	25	7	32	2,50	0,53	1,37
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	13	5	18	2,69	0,79	1,61
Liguria . . . . .	3	2	5	0,48	0,26	0,36
Emilia-Romagna . . . . .	18	8	26	1,83	0,69	1,22
ITALIA SETTENTRIONALE	<b>112</b>	<b>36</b>	<b>148</b>	<b>1,91</b>	<b>0,53</b>	<b>1,17</b>
Toscana . . . . .	14	3	17	1,35	0,23	0,73
Umbria . . . . .	9	7	16	3,89	2,57	3,18
Marche . . . . .	7	4	11	1,93	0,81	1,29
Lazio . . . . .	23	12	35	1,16	0,39	0,69
ITALIA CENTRALE	<b>53</b>	<b>26</b>	<b>79</b>	<b>1,47</b>	<b>0,50</b>	<b>0,90</b>
Abruzzi e Molise . . . . .	11	8	19	2,71	1,43	1,96
Campania . . . . .	22	17	39	1,94	0,78	1,18
Puglia . . . . .	19	11	30	1,93	0,64	1,10
Basilicata . . . . .	2	3	5	1,43	1,46	1,45
Calabria . . . . .	2	5	7	0,38	0,63	0,53
Sicilia . . . . .	26	9	35	2,20	0,48	1,15
Sardegna . . . . .	5	4	9	1,14	0,62	0,83
ITALIA MERIDIONALE E INSULARE	<b>87</b>	<b>57</b>	<b>144</b>	<b>1,81</b>	<b>1,09</b>	<b>1,12</b>
<b>Totale . . . . .</b>	<b>252</b>	<b>119</b>	<b>371</b>	<b>1,77</b>	<b>0,60</b>	<b>1,08</b>

*Personale in quiescenza*

Piemonte . . . . .	60	3	63	9,73	1,45	7,66
Valle d'Aosta . . . . .	—	—	—	—	—	—
Lombardia . . . . .	66	10	76	10,11	3,48	8,08
Trentino-Alto Adige . . . . .	11	—	11	7,85	—	5,51
Veneto . . . . .	44	4	48	9,12	1,23	5,95
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	19	3	22	9,04	2,64	6,80
Liguria . . . . .	22	7	29	3,99	2,34	3,41
Emilia-Romagna . . . . .	39	3	42	8,48	1,17	5,86
ITALIA SETTENTRIONALE	<b>261</b>	<b>30</b>	<b>291</b>	<b>8,36</b>	<b>1,93</b>	<b>6,23</b>
Toscana . . . . .	48	6	54	8,75	1,99	6,35
Umbria . . . . .	5	2	7	5,01	3,75	4,57
Marche . . . . .	16	2	18	9,57	2,33	7,11
Lazio . . . . .	41	8	49	3,74	1,24	2,81
ITALIA CENTRALE	<b>110</b>	<b>18</b>	<b>128</b>	<b>5,75</b>	<b>1,66</b>	<b>4,27</b>
Abruzzi e Molise . . . . .	8	1	9	5,00	1,05	3,52
Campania . . . . .	42	13	55	6,22	2,40	4,52
Puglia . . . . .	25	6	31	5,90	1,46	3,71
Basilicata . . . . .	1	—	1	2,99	—	1,86
Calabria . . . . .	8	1	9	3,91	0,78	2,71
Sicilia . . . . .	23	7	30	3,86	1,60	2,90
Sardegna . . . . .	11	—	11	5,84	—	2,90
ITALIA MERIDIONALE E INSULARE	<b>118</b>	<b>28</b>	<b>146</b>	<b>5,18</b>	<b>1,53</b>	<b>3,56</b>
<b>Totale . . . . .</b>	<b>489</b>	<b>76</b>	<b>565</b>	<b>6,68</b>	<b>1,70</b>	<b>4,80</b>

E' stato costruito l'indice di cograduazione tra i quozienti regionali di mortalità degli iscritti e quelli dei familiari, mediante la formula:

$$\frac{\sum_i |Px_i - P'y_i| - \sum_i |Px_i - Py_i|}{\frac{n^2 - 1}{2}}$$

in cui  $Px_i$  è il numero d'ordine nella graduatoria crescente dei quozienti degli iscritti,  $Py_i$  e  $P'y_i$  sono rispettivamente i numeri d'ordine delle graduatorie crescente e decrescente dei quozienti dei familiari e  $n$  il numero delle regioni. Tale indice mostra che la cograduazione è positiva e raggiunge il 60% del suo massimo possibile.

Nella tavola 13 è riportata la distribuzione dei decessi per categoria professionale distintamente per categoria di assistibili e sesso. Il quoziente medio relativo al personale civile ( $1,18^0/000$ ) è superiore a quello del personale militare (0,76): il carattere selettivo della leva e l'età media più bassa potrebbero spiegare tale minore mortalità.

TAV. 13 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL PERSONALE IN SERVIZIO, PER SESSO E CATEGORIA PROFESSIONALE

Anno 1965

CATEGORIA PROFESSIONALE	Maschi	Femmine	TOTALE			PER 10.000 ESPOSTI AL RISCHIO		
			Iscritti	Familiari	Totale	Iscritti	Familiari	Totale
PERSONALE MILITARE . . . . .	<b>46</b>	<b>12</b>	<b>41</b>	<b>17</b>	<b>58</b>	<b>1,54</b>	<b>0,34</b>	<b>0,76</b>
Magistrati . . . . .	1	—	1	—	1	1,73	—	1,73
Insegnanti elementari . . . . .	21	28	32	17	49	1,36	0,95	1,19
Altri insegnanti . . . . .	17	14	17	14	31	0,70	0,97	0,80
Ferrovieri . . . . .	34	19	33	20	53	1,78	0,52	0,93
Postelegrafonici . . . . .	25	10	23	12	35	1,54	0,55	0,96
Dipendenti altre Az. Autonome	2	8	4	6	10	0,87	0,97	0,93
Altro personale civile . . . . .	95	39	101	33	134	3,42	0,66	1,68
PERSONALE CIVILE . . . . .	<b>195</b>	<b>118</b>	<b>211</b>	<b>102</b>	<b>313</b>	<b>1,82</b>	<b>0,68</b>	<b>1,18</b>
<b>Totale . . . . .</b>	<b>241</b>	<b>130</b>	<b>252</b>	<b>119</b>	<b>371</b>	<b>1,77</b>	<b>0,60</b>	<b>1,08</b>

L'età media di morte (53 anni) biseziona, all'incirca, la distribuzione percentuale dei morti per classe di età: per i maschi, però, fino alla suddetta età si addensa circa il 60% di tutti i casi di morte (tav. 14).

*Personale in quiescenza* — La mortalità dell'intero settore IX occupa il sesto posto nella graduatoria decrescente dei quozienti per settore. Su 10.000 pensionati, tra iscritti e familiari, circa 5 muoiono per malat-

TAV. 14 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI, PER CLASSE DI ETÀ E SESSO  
Anno 1965

CLASSI DI ETÀ (anni)	Maschi	Femmine	Totale	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				Maschi	Femmine	Totale
<i>Personale in servizio</i>						
Fino a 4 . . . . .	4	5	9	1,66	3,85	2,42
5-9 . . . . .	—	—	—	—	—	—
10-14 . . . . .	—	—	—	—	—	—
15-19 . . . . .	1	1	2	0,41	0,77	0,54
20-24 . . . . .	—	1	1	—	0,77	0,27
25-29 . . . . .	1	2	3	0,41	1,54	0,81
30-49 . . . . .	83	33	116	34,44	25,38	31,27
50-54 . . . . .	52	15	67	21,58	11,54	18,06
55-59 . . . . .	47	14	61	19,50	10,77	16,44
60-64 . . . . .	29	18	47	12,04	13,85	12,67
65-69 . . . . .	16	10	26	6,64	7,69	7,01
70-74 . . . . .	4	7	11	1,66	5,38	2,96
75 e + . . . . .	4	24	28	1,66	18,46	7,55
TOTALE . . . . .	<b>241</b>	<b>130</b>	<b>371</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<i>Personale in quiescenza</i>						
Fino a 9 . . . . .	1	1	2	0,29	0,47	0,35
10-19 . . . . .	—	—	—	—	—	—
20-24 . . . . .	—	—	—	—	—	—
25-34 . . . . .	1	1	2	0,29	0,47	0,35
35-49 . . . . .	13	7	20	3,71	3,25	3,54
50-59 . . . . .	40	16	56	11,43	7,44	9,91
60-64 . . . . .	41	24	65	11,71	11,16	11,51
65-69 . . . . .	80	41	121	22,86	19,07	21,42
70-74 . . . . .	73	43	116	20,86	20,00	20,53
75-79 . . . . .	58	41	99	16,57	19,07	17,52
80 e + . . . . .	43	41	84	12,28	19,07	14,87
TOTALE . . . . .	<b>350</b>	<b>215</b>	<b>565</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

tie epatobiliari: tale quoziente rappresenta più del 60% della mortalità per le malattie dell'intero settore, con incidenza quindi più elevata di quella riscontrata nel personale in servizio.

La distribuzione per grandi ripartizioni territoriali (tav. 11) mostra una diversa graduatoria rispetto a quella del personale in servizio: il Nord (6,23<sup>0</sup>/<sub>000</sub>) è seguito dal Centro (4,27) e dal Meridione e Isole (3,56). Inoltre aumenta il divario tra iscritti e familiari: per ogni familiare muoiono circa 4 iscritti con una punta massima al Nord.

Contrariamente a quanto osservato per il personale in servizio, l'indice di cograduazione tra i quozienti regionali di mortalità degli iscritti e dei familiari risulta, pur essendo positivo, notevolmente basso (+ 0,14).

L'età media di morte (tav. 14) risulta pari a 70 anni: fino a detta età si addensa il 68% dei morti, con un notevole apporto maschile (71%).

#### MORBOSITA' E MORTALITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI NELLA POPOLAZIONE ASSISTITA DALL'ENPAS E IN QUELLA ASSISTITA DALL'INAM

E' noto come nelle statistiche dell'INAM la rilevazione dei dati di morbosità sia circoscritta ai soli assicurati che godono della prestazione economica (alcune categorie di operai) e si riferisca ai casi di malattia che hanno comportato incapacità al lavoro. Si comprendono le difficoltà di un attendibile confronto tra la morbosità dell'ENPAS e quella dell'INAM considerando che, da un lato, l'organizzazione assistenziale dell'ENPAS non prevede prestazioni a carattere economico (tranne che per i « salariati dello Stato ») e, dall'altro, non è possibile stabilire dalle normali rilevazioni statistiche il numero dei casi di malattia che hanno provocato tra gli statali l'astensione dal lavoro.

Al fine di ottenere una maggiore omogeneità dei dati a confronto, dai casi di malattia della popolazione statale, rilevati con l'indagine campionaria del 1959, sono stati eliminati quelli relativi al personale in quiescenza, ai familiari degli iscritti principali e al personale « non di ruolo ». Gli aventi diritto all'indennità giornaliera rappresentano nell'anno in esame il 27% di tutti gli assistibili INAM e circa il 50% degli iscritti principali, mentre gli assistibili ENPAS considerati in base al criterio sopra illustrato raggiungono il 25% di tutta la popolazione assistita dallo ENPAS. Premettendo che circa il 10% di tutti i casi di malattia relativi agli statali spetta alle forme morbose esaminate (2% per la categoria assistita dall'INAM), si riportano nella tavola 15 i quozienti di morbosità per le malattie in esame per categoria professionale (per l'INAM per settore assicurativo). Considerando l'impossibilità di computare esattamente, tra i casi di malattia degli statali, quelli che hanno provocato la astensione dal lavoro, si è reputato maggiormente indicativo il raffronto tra le frequenze di ricovero, da cui si nota come il notevole divario esistente tra i quozienti di morbosità delle due popolazioni si attenui notevolmente.

Per ciò che concerne la mortalità, non essendo possibile istituire opportuni confronti con quella degli operai assistiti dall'INAM a causa della mancanza di dati relativi alle cause di decesso, si è ricorso ad un confronto, del tutto orientativo, con la popolazione italiana. Nel 1965 la percentuale dei decessi per malattie epatobiliari su quelli per tutte le cause nella popolazione italiana risulta pari al 3,13% (3,73% per i maschi

TAV. 15 — CONFRONTI TRA MORBOSITÀ PER MALATTIE EPATOBILIARI TRA GLI ASSISTIBILI ENPAS E QUELLI DELL'INAM (quozienti per 10.000 esposti al rischio)  
Anno 1959

CATEGORIA PROFESSIONALE SETTORE ASSICURATIVO	CASI DI MALATTIA	RICOVERI
<b>ENPAS</b>		
Ferrovieri . . . . .	965,30	28,80
Magistrati . . . . .	902,26	16,51
Insegnanti . . . . .	842,48	25,79
Postelegrafonici . . . . .	830,93	26,95
Altro personale civile . . . . .	757,40	24,97
Personale militare . . . . .	648,14	25,64
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>785,52</b>	<b>26,03</b>
<b>INAM</b>		
Industria . . . . .	161,71	20,73
Commercio . . . . .	114,73	16,80
Agricoltura . . . . .	79,60	15,63
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>130,63</b>	<b>18,70</b>

e 2,44% per le femmine); nella popolazione statale detta percentuale scende al 2,68% (3,14% per il sesso maschile e 2,15% per quello femminile). I relativi quozienti di mortalità mostrano una lieve differenza: 2,94<sup>0/1000</sup> per l'Italia e 2,07<sup>0/1000</sup> per l'ENPAS.

#### RIASSUNTO

Gli Autori delimitano brevemente il grado di attendibilità dei risultati scaturiti dall'indagine, tenendo presente, soprattutto per quanto riguarda l'aspetto professionale della morbosità e della mortalità, l'origine contabile ed amministrativa dei dati di rilevazione. Questi vengono esposti a seconda della categoria d'appartenenza dell'assicurato (in attività di servizio ed in quiescenza, coi rispettivi familiari), dell'età, del sesso, della professione e dei mesi d'insorgenza degli stati morbosi, con particolare riguardo ai casi ospedalizzati.

L'ampia documentazione permette il calcolo di particolari indici statistici (coefficienti di correlazione del Bravais, determinazione della retta di regressione, grado di asimmetria di alcune distribuzioni, indici di cograduazione tra i tassi di mortalità ed alcuni indici di stagionalità) allo scopo di mettere in luce le principali caratteristiche delle distribuzioni in istudio e le loro possibili relazioni metodologiche. Un particolare cenno è riservato alle risultanze dei confronti effettuati tra i quozienti di morbosità e di mortalità degli statali con quelli relativi agli operai assistiti dall'INAM ed alla popolazione generale (ISTAT).

#### RESUME

Les Auteurs commentent brièvement le degré de crédibilité des résultats découlant de l'enquête, compte tenu, pour ce qui concerne surtout l'aspect professionnel de la morbidité et de la mortalité, de l'origine comptable et administrative des



données. Les dites données sont ventilées suivant la catégorie de l'assuré (en service et en retraite), l'âge, le sexe, la profession, les mois de commencement des états morbides, avec une considération particulière pour les cas hospitalisés.

L'ampleur de la documentation permet de calculer des indices statistiques particuliers (coefficients de corrélation de Bravais, détermination de la droite de régression, degré de asymétrie de quelques ventilations, indices de co-graduation entre les taux de mortalité et quelques indices de saisonnalité) afin de faire ressortir les caractéristiques principales des ventilations qu'on étudie et leurs relations méthodologiques possibles. Une mention particulière est réservée aux résultats des comparaisons effectuées entre les taux de morbidité et de mortalité des dépendants de l'Etat et les mêmes taux relatifs aux ouvriers assurés chez l'INAM et à la population totale (ISTAT).

#### SUMMARY

The Authors deal briefly with the degree of reliability of the results of the inquiry, taking into consideration the accounting and administrative origin of the survey data above all as far as the professional aspect of morbidity and mortality is concerned. These data are shown according to the category of the insured, (in service, or retired) age, sex, occupation, and to the months of onset of the morbid conditions, with particular attention to the cases entering the hospitals.

On the basis of such an ample information material, special statistical indexes were calculated (Bravais's coefficients of correlation, line of regression, degree of asymmetry of some distributions, indexes of cograduation between rates of mortality and some seasonality indexes) in order to emphasize the main characteristics of the distributions under consideration, and their possible methodological relationships. A particular mention is made of the results of comparisons carried out between the quotients of morbidity and mortality of the State employees and those relating to the wage earners assisted by INAM and to the total population (ISTAT).

Dott. ANTONIO CONTI  
*del Pio Istituto di S. Spirito ed Ospedali Riuniti di Roma*

## UN DECENNIO DI CHIRURGIA BILIARE (RILIEVI CLINICO-STATISTICI)

### PREMESSA

Scopo della presente comunicazione è quello di riferire sulla nostra casistica operatoria relativa agli interventi eseguiti sul fegato e vie biliari nel periodo 1956-66 e rilevarne i dati clinico-statistici più importanti e significativi. Il materiale in esame riguarda i casi operati presso la II Divisione Chirurgica dell'Ospedale S. Spirito in Sassia di Roma, Ospedale che conta circa 500 posti letto ripartiti in 3 Divisioni di medicina generale, una di Astanteria e due Divisioni di chirurgia generale: le due Divisioni chirurgiche sono composte di 70 letti ciascuna (30 donne e 40 uomini). Nell'Ospedale non vi sono reparti di specialità chirurgiche, per cui è da tenere in considerazione che le due Divisioni chirurgiche, data la posizione centrale dell'Ospedale, raccolgono necessariamente un alto numero di pazienti traumatizzati e fratturati.

Nel periodo preso in esame i ricoverati presso la nostra Divisione sono stati complessivamente 18.810, gli interventi chirurgici eseguiti 9.020, con una percentuale del 47,9% di operati sul totale dei ricoveri. Dei 9.020 interventi 899 (9,9%) riguardano operazioni sul fegato e vie biliari (tav. 1); i dati relativi a tali interventi, su cui ci soffermeremo, sono: sesso; età; tempo d'insorgenza della sintomatologia clinica; sintomi principali; risultati dell'indagine radiologica; complicazioni dovute alla malattia principale; associazioni morbose; tipi di interventi eseguiti e loro eventuali complicazioni; mortalità; degenza complessiva e post-operatoria.

### CASISTICA

Abbiamo diviso i casi in tre gruppi:

- 1 - affezioni della colecisti;
- 2 - affezioni della via biliare principale e della testa del pancreas;
- 3 - affezioni del fegato.

Tav. 1 — AFFEZIONI DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI, PER SESSO

MALATTIE	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
<b>AFFEZIONI DELLA COLECISTI . . . . .</b>	<b>145</b>	<b>511</b>	<b>656</b>	<b>66,8</b>	<b>74,9</b>	<b>73,0</b>
Colecistite calcolosa . . . . .	137	484	621	63,1	71,0	69,1
Colecistite alitiasica . . . . .	6	9	15	2,8	1,3	1,7
Tumori benigni della colecisti . . . . .	2	—	2	0,9	—	0,2
Tumori maligni della colecisti . . . . .	—	18	18	—	2,6	2,0
<b>AFFEZIONI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE E DELLA TESTA DEL PANCREAS . . . . .</b>	<b>56</b>	<b>153</b>	<b>209</b>	<b>25,8</b>	<b>22,5</b>	<b>23,2</b>
Calcolosi della VBP isolata . . . . .	3	5	8	1,4	0,7	0,9
Calcolosi della VBP secondaria . . . . .	3	7	10	1,4	1,0	1,1
Calcolosi della VBP associata a colecistite calcolosa . . . . .	39	115	154	18,0	16,9	17,1
Papillite primitiva . . . . .	2	4	6	0,9	0,6	0,7
Tumori benigni della VBP . . . . .	1	—	1	0,4	—	0,1
Tumori maligni della VBP . . . . .	3	10	13	1,4	1,5	1,4
Tumori della testa del pancreas con ittero . . . . .	5	12	17	2,3	1,8	1,9
<b>AFFEZIONI DEL FEGATO . . . . .</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	<b>34</b>	<b>7,4</b>	<b>2,6</b>	<b>3,8</b>
Cisti da echinococco del fegato . . . . .	13	15	28	6,0	2,2	3,1
Tumori primitivi del fegato . . . . .	3	3	6	1,4	0,4	0,7
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>217</b>	<b>682</b>	<b>899</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

## AFFEZIONI DELLA COLECISTI

Il totale delle colecistopatie è di 656 casi, pari al 73,0%. In questo gruppo sono comprese solo le colecistopatie isolate, non associate ad altre affezioni del fegato e vie biliari.

*Colecistite calcolosa* — Si sono avuti in totale 621 casi, di cui 484 (77,9%) donne e 137 (22,1%) uomini. Nella tavola 2 è riportata la distribuzione per sesso ed età.

Il tempo d'insorgenza della prima manifestazione clinica è stato:

- minimo: 2 giorni;
- massimo: 30 anni;
- medio: 5,7 anni.

Sono stati osservati i seguenti sintomi principali:

	CASI	PERCENTUALE
Dolore a tipo colica epatica . . . . .	562	90,5
Disturbi dispeptici . . . . .	59	9,5
Febbre . . . . .	97	15,6
Ittero . . . . .	27	4,4
Sindrome di Villard . . . . .	12	1,9

Tav. 2 — CASI DI COLECISTITE CALCOLOSA, PER SESSO ED ETÀ

CLASSI DI ETÀ (decenni)	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
1 <sup>0</sup> . . . . .	1	6	7	0,7	1,2	1,1
2 <sup>0</sup> . . . . .	8	58	66	5,9	12,0	10,6
3 <sup>0</sup> . . . . .	17	99	116	12,4	20,5	18,7
4 <sup>0</sup> . . . . .	41	103	144	29,9	21,3	23,2
5 <sup>0</sup> . . . . .	37	122	159	27,0	25,2	25,6
6 <sup>0</sup> . . . . .	24	82	106	17,5	16,9	17,1
7 <sup>0</sup> . . . . .	9	12	21	6,6	2,5	3,4
8 <sup>0</sup> . . . . .	—	2	2	—	0,4	0,3
TOTALE . . . . .	137	484	621	100,0	100,0	100,0

In 326 casi (52,5%) l'indagine radiologica ha messo in evidenza la calcolosi colecistica; nei rimanenti casi non vi è stata opacizzazione della colecisti.

L'associazione della calcolosi colecistica con la pancreatite acuta si è osservata in 19 casi (3,1%); con l'empiema in 54 (8,7%); con la peritonite biliare da perforazione colecistica in 8 (1,3%); con l'ulcera duodenale in 18 (2,9%). Una pregressa resezione gastrica si è riscontrata 8 volte (1,3%).

Sono state eseguite 594 (95,6%) colecistectomie, 16 (2,6%) colecistostomie, 10 (1,6%) colecistectomie con drenaggio della via biliare principale (VBP) per pancreatite, 1 (0,2%) laparotomia esplorativa.

Si è riscontrata calcolosi a calcoli multipli in 489 casi, a calcolo unico in 132.

La mortalità complessiva è stata dell'1,8% (11 casi), quella in colecistectomie semplici non complicate (594) dello 0,5% (3 casi): 2 casi per embolia polmonare ed uno per insufficienza epato-renale.

La degenza complessiva è stata in media di 28 giorni; quella post-operatoria di 14.

*Colecistite alitiasica* - Si sono avuti in totale 15 casi, di cui 9 donne e 6 uomini. Nella tavola 3 è riportata la distribuzione per sesso ed età.

Il primo disturbo risaliva al minimo a 30 giorni, al massimo a 15 anni: la media è di 5,1 anni.

Per quanto riguarda l'esame radiologico, in tutti i casi vi è stata una mancata opacizzazione della colecisti.

Sono stati osservati i seguenti sintomi principali:

	CASI	PERCENTUALE
Dolore a tipo colica epatica . . . . .	6	40,0
Disturbi dispeptici . . . . .	9	60,0
Febbre . . . . .	1	6,7

Tav. 3 — CASI DI COLECISTITE ALITIASICA PER SESSO ED ETÀ

CLASSI DI ETÀ (decenni)	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
30 . . . . .	1	2	3	16,7	22,2	20,0
40 . . . . .	2	4	6	33,3	44,5	40,0
50 . . . . .	2	1	3	33,3	11,1	20,0
60 . . . . .	—	2	2	—	22,2	13,3
70 . . . . .	1	—	1	16,7	—	6,7
TOTALE . . . . .	6	9	15	100,0	100,0	100,0

In tutti i casi è stata eseguita la colecistectomia. Non si sono avuti casi di morte.

In 8 casi si trattava di colecistite cronica, in 7 di colecistosi parietale (colecisti a fragola).

*Tumori benigni della colecisti* - Le nostre osservazioni riguardano 2 casi: un uomo di 33 anni ed uno di 56. Istologicamente si trattava in un caso di fibroadenoma, nell'altro di un papilloma con note di iniziale trasformazione maligna alla base d'impianto.

La sintomatologia di entrambi i casi è stata dominata essenzialmente da disturbi dispeptici e vaghe dolenzie all'ipocondrio destro. L'esame radiologico ha evidenziato in entrambi la presenza di una piccola ombra negativa del fondo della colecisti, fissa in tutti i radiogrammi, anche durante lo svuotamento.

E' stata praticata la colecistectomia in tutti e due i casi. Non si è avuto alcun caso di morte. La degenza complessiva è stata di 21 giorni, quella post-operatoria di 13.

*Tumori maligni della colecisti* - Su 656 colecistopatie osservate abbiamo avuto 18 casi (2,0%), tutti di sesso femminile (1 nel 4° decennio di vita, 5 nel 5°, 5 nel 6° e 7 nel 7°).

In 16 casi, pari all'88,9%, era associata la calcolosi. Nell'anamnesi di queste pazienti il sintomo dominante è stato il dolore a tipo colica epatica. Nella totalità dei casi con calcolosi le pazienti sapevano da anni di esserne affette. Il primo disturbo risaliva al minimo a 6 anni e al massimo a 30. Gli interventi eseguiti sono stati: 5 colecistectomie, 5 colecistostomie, 2 colecistectomie con drenaggio a T della VBP e 6 laparotomie esplorative. In tutti i casi si è trattato di adenocarcinomi; in 7 vi erano già metastasi epatiche da diffusione.

Abbiamo avuto 2 casi (11,1%) di morte. Due casi sono stati seguiti: la sopravvivenza è stata di 8 mesi in un caso e di 11 nell'altro.

#### AFFEZIONI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE E DELLA TESTA DEL PANCREAS CON ITTERO.

Abbiamo osservato complessivamente 172 casi (19,1%) di *calcolosi della via biliare principale* che divideremo in calcolosi isolata, calcolosi secondaria a colecistectomia e calcolosi associata a colecistite calcolosa. Nella tavola 4 è riportata la distribuzione per sesso ed età.

*Calcolosi isolata della VBP* - Abbiamo avuto 8 casi, di cui 5 donne e 3 uomini. L'età media delle donne era di 55 anni, quella degli uomini di 38. Il primo disturbo risaliva al minimo a 20 giorni e al massimo a 6 anni, con una media di 5 anni. Sono stati osservati i seguenti sintomi principali:

	CASI	PERCENTUALE
Dolore a tipo colica epatica . . . . .	8	100,0
Febbre . . . . .	2	25,0
Ittero . . . . .	2	25,0

L'esame radiologico ha portato alla diagnosi in due casi. Sono state eseguite 6 colecistectomie con coledocolitotomia e drenaggio a T, 1 colecistectomia con coledocolitotomia, papillostomia e drenaggio a T, 1 coledocoduodenostomia.

In tutti i casi la colecisti presentava segni di una modesta flogosi cronica senza calcoli. La degenza totale è stata di 37 giorni, quella post-operatoria di 26. Non si è avuto alcun caso di morte.

*Calcolosi della VBP secondaria* - Si sono avuti 10 casi, di cui 7 donne e 3 uomini. L'età media delle donne era di 61 anni, quella degli uomini di 55. Il primo disturbo dopo colecistectomia risaliva al minimo a 20 giorni e al massimo a 18 anni con una media di 12 anni.

Tav. 4 — CASI DI CALCOLOSI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE, PER SESSO ED ETÀ

CLASSI DI ETÀ (decenni)	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
1 <sup>0</sup> . . . . .	—	2	2	—	1,6	1,2
2 <sup>0</sup> . . . . .	1	7	8	2,2	5,5	4,6
3 <sup>0</sup> . . . . .	8	19	27	17,8	15,0	15,7
4 <sup>0</sup> . . . . .	15	30	45	33,3	23,6	26,2
5 <sup>0</sup> . . . . .	12	33	45	26,7	26,0	26,2
6 <sup>0</sup> . . . . .	8	23	31	17,8	18,1	18,0
7 <sup>0</sup> . . . . .	1	9	10	2,2	7,1	5,8
8 <sup>0</sup> . . . . .	—	4	4	—	3,1	2,3
TOTALE . . . .	45	127	172	100,0	100,0	100,0

Sono stati osservati i seguenti sintomi principali:

	CASI	PERCENTUALE
Dolore a tipo colica epatica . . . . .	6	60,0
Disturbi diseptici . . . . .	4	40,0
Ittero . . . . .	6	60,0
Febbre . . . . .	2	20,0
Sindrome di Villard . . . . .	2	20,0

L'esame radiologico ha portato alla diagnosi in 7 casi. Sono state eseguite 4 coledocolitomie con drenaggio a T, 3 coledocolitomie con papillostomia e drenaggio a T, 3 coledocoduodenostomie.

Si sono avuti 3 casi di morte: uno per embolia polmonare, uno per grave ematemesi e melena da ulcera duodenale, uno per peritonite da riapertura, dopo 50 giorni, della duodenotomia.

*Calcolosi della VBP associata a calcolosi della colecisti* — Si sono avuti 154 casi, di cui 115 donne e 39 uomini. L'età media sia delle donne che degli uomini era di 49 anni.

La comparsa del primo disturbo risaliva al minimo a 10 giorni, al massimo a 20 anni, con una media di 5 anni. Sono stati osservati i seguenti sintomi principali:

	CASI	PERCENTUALE
Dolore a tipo colica epatica . . . . .	148	96,1
Disturbi diseptici e dolenzie vaghe all'ipocondrio destro . . . . .	6	3,9
Febbre . . . . .	20	13,0
Ittero . . . . .	68	44,2
Pregresso ittero . . . . .	31	20,1
Sindrome di Villard . . . . .	21	13,6

Le associazioni morbose osservate sono state: papillite sclero-retrattile (16 casi), ulcero duodenale (4), pregressa resezione gastrica (4). Sono state eseguite 78 colecistectomie con coledocolitotomia e drenaggio a T, 36 colecistectomie con coledocolitotomia, papillostomia e drenaggio a T, 5 colecistectomie con coledocolitotomia, papillostomia e drenaggio secondo Woelker, 30 coledocoduodenostomie e 5 sfinterolitotomie.

Le complicanze post-operatorie osservate sono state la deiscenza della duodenotomia (7 casi) e la fistola biliare da drenaggio a T (1). Si sono avuti 4 casi di morte, di cui uno per insufficienza epato-renale, uno per infarto del miocardio, due per peritonite da deiscenza della duodenotomia. La degenza complessiva è stata in media di 46,5 giorni, quella post-operatoria di 26.

*Papillite primitiva* — Si sono avuti 6 casi, di cui 4 donne e 2 uomini. L'età media delle donne era di 40 anni, degli uomini di 47. Gli uomini erano nel 5° decennio di vita, delle donne 2 erano nel 3° e 2 nel 5° decennio. L'epoca d'insorgenza del primo disturbo va da un minimo di 2 anni ad un massimo di 6, con una media di 4 anni.

Sono stati osservati i seguenti sintomi principali: dolori a tipo colica epatica (6 casi), ittero (2 casi). L'esame radiologico in tutti i casi ha dimostrato la dilatazione della VBP. Sono state eseguite 4 colecistectomie con coledocotomia, papillostomia e drenaggio a T, 2 coledocoduodenostomie. Non si è avuto alcun caso di morte.

La degenza complessiva è stata in media di 36 giorni, quella post-operatoria di 27.

*Tumori benigni della VBP* — Abbiamo osservato un solo caso. Si trattava di un uomo di 46 anni con polipo del coledoco terminale.

*Tumori maligni della VBP* — Si sono avuti 13 casi, di cui 10 donne e 3 uomini. L'età media delle donne era di 67 anni, quella degli uomini di 62,3. Nella tavola 5 è riportata la distribuzione per sesso ed età.

Tav. 5 — CASI DI TUMORI MALIGNI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE, PER SESSO ED ETÀ

CLASSI DI ETÀ (decenni)	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
5 <sup>0</sup> . . . . .	1	4	5	33,3	40,0	38,4
6 <sup>0</sup> . . . . .	2	2	4	66,7	20,0	30,8
7 <sup>0</sup> . . . . .	—	3	3	—	30,0	23,1
8 <sup>0</sup> . . . . .	—	1	1	—	10,0	7,7
TOTALE . . . .	3	10	13	100,0	100,0	100,0



Le manifestazioni cliniche della malattia erano recentissime in tutti i casi, con comparsa di ittero rapidamente ingravescente. Sono stati eseguiti 4 drenaggi a T della VBP, 3 colecistostomie, 2 colecistoduodenostomie, 2 epaticodigiunostomie, 2 laparotomie esplorative.

Abbiamo avuto 3 casi di morte, di cui uno, in 15ª giornata, per metastasi epatiche superficiali non presenti all'intervento. La degenza complessiva è stata in media di 43 giorni, quella post-operatoria di 21.

*Tumori della testa del pancreas con ittero* — Si sono avuti 17 casi. Nella tavola 6 è riportata la distribuzione per sesso ed età.

L'età media delle donne era di 61 anni, quella degli uomini di 66,2. La sintomatologia clinica era recentissima in tutti i casi e l'ittero è sempre stato presente in forma grave. Sono stati eseguiti: 2 epaticodigiunostomie su ansa ad omega; 4 colecistogastrostomie; 1 coledocoduodenostomia, 3 colecistoduodenostomie; 1 colecistomia; 1 drenaggio a T della VBP, 1 duodenocefalopancreatectomia.

Abbiamo avuto 3 casi di morte. La degenza complessiva è stata in media di 45 giorni, quella post-operatoria di 23.

Tav. 6 — TUMORI DELLA TESTA DEL PANCREAS, PER SESSO ED ETÀ

CLASSI DI ETÀ (decenni)	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
4 <sup>0</sup> . . . . .	—	2	2	—	16,7	11,8
5 <sup>0</sup> . . . . .	1	4	5	20,0	33,3	29,4
6 <sup>0</sup> . . . . .	2	2	4	40,0	16,7	23,5
7 <sup>0</sup> . . . . .	2	4	6	40,0	33,3	35,3
TOTALE . . . .	5	12	17	100,0	100,0	100,0

#### AFFEZIONI DEL FEGATO

La nostra casistica comprende interventi per cisti da echinococco e tumori primitivi del fegato.

*Cisti da echinococco* — I casi sono stati complessivamente 28. Nella tavola 7 è riportata la distribuzione per sesso ed età. Per l'analisi dei dati abbiamo distinto le cisti del lobo destro da quelle del lobo sinistro.

Abbiamo osservato 16 cisti del lobo destro, di cui 7 donne e 9 uomini. L'età media era per le donne di 37 anni, per gli uomini di 31. Gli interventi eseguiti sono stati 3 asportazioni della cisti con drenaggio della VBP e della cavità, 11 cistectomie con pericistectomia parziale e drenaggio, 1 marsupializzazione. In un caso siamo dovuti reintervenire per occlusione della VBP da cisti figlie.

Tav. 7 — CASI DI CISTI DA ECHINOCOCCO DEL FEGATO, PER SESSO E ETÀ

CLASSI DI ETÀ (decenni)	M	F	MF	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE		
				M	F	MF
1 <sup>o</sup> . . . . .	1	1	2	7,7	6,7	7,1
2 <sup>o</sup> . . . . .	4	1	5	30,7	6,7	6,1
3 <sup>o</sup> . . . . .	1	5	6	7,7	33,3	21,4
4 <sup>o</sup> . . . . .	3	4	7	23,1	26,7	25,0
5 <sup>o</sup> . . . . .	3	2	5	23,1	13,3	17,9
6 <sup>o</sup> . . . . .	1	—	1	7,7	—	3,6
7 <sup>o</sup> . . . . .	—	2	2	—	13,3	7,1
TOTALE . . . .	13	15	28	100,0	100,0	100,0

La degenza complessiva è stata in media di 78 giorni, quella post-operatoria di 61. Non vi sono stati casi di morte.

Abbiamo osservato 12 cisti del lobo sinistro. L'età media era per le donne di 47,5 anni, per gli uomini di 53. Abbiamo eseguito 5 lobectomie sinistre e 7 resezioni. La degenza complessiva è stata in media di 60 giorni, quella post-operatoria di 36. Non abbiamo avuto alcun caso di morte.

*Tumori primitivi del fegato* — Si sono avuti 6 casi, di cui 3 uomini (nel 6° decennio di vita) e 3 donne (2 nel 5° decennio e una nel 6°). Abbiamo eseguito 6 biopsie. In tutti i casi si trattava di adenocarcinoma. La degenza complessiva è stata in media di 20 giorni, quella post-operatoria di 15. Si sono avuti 2 casi di morte.

#### CONCLUSIONI

Esula dal compito di questa rassegna casistica una discussione sui fattori etiopatogenetici delle malattie dei vari organi in esame. Vogliamo solo sottolineare alcuni dati, emersi dalla nostra analisi, che ci sembrano di un certo interesse: riguardano la diagnostica, le complicazioni e la mortalità post-operatoria.

La nostra attenzione si è fermata in modo particolare sui dati che ci ha offerto la radiologia nei riguardi dell'ostruzione della via biliare principale: solo in 91 casi su 178, pari al 51,1%, l'esame radiologico è stato indicativo per le lesioni dell'epatocoleddo; nei rimanenti 87 casi fu dimostrata solo la concomitante colecistopatia, mentre la lesione della via biliare principale fu riscontrata al tavolo operatorio mediante la colangiografia peroperatoria, che da noi è stata ed è di normale routine.

Anche se è ovvio, crediamo sia importante sottolineare come sia fondamentale per il chirurgo conoscere in precedenza lo stato della via biliare, così da poter stabilire in anticipo il tipo di intervento che si renderà necessario e non dover correre il rischio di associare alla programmata semplice colecistectomia una disostruzione della VBP ed eventualmente anche un intervento sulla papilla senza l'adeguata preparazione del paziente. Ora, il 51,1% di esami positivi non ci induce affatto a considerare la radiologia limitata nei risultati. Dai nostri protocolli risulta che questa bassa percentuale è dovuta all'assenza di precedenti sofferenze epatocolodociche (assenza di ittero nel 47,2% dei casi, valori normali della bilirubina serica, ecc.), che ci hanno spesso indotto a richiedere il semplice esame colecistografico per os, da solo insufficiente a rivelare lesioni della via biliare. Quindi crediamo, senza voler dire cose nuove, che tutti i pazienti biliopatici debbano essere sottoposti all'esame colecistocolangiografico endovenoso che, se eseguito bene e con le cautele del caso, permetterà una diagnostica più precisa e circostanziata con tutti i vantaggi che da essa derivano.

Le complicazioni che ci sembrano più significative sono quelle che riguardano la colcolosi della colecisti in rapporto con il cancro, l'empiema e le sue conseguenze, la perforazione, l'associazione con pancreatite e le complicazioni degli interventi eseguiti sulla papilla.

I tumori maligni della colecisti, che rappresentano il 2,0% delle colecistopatie da noi osservate, sono al 4° posto sul totale dei tumori dell'apparato digerente operati nel nostro reparto nello stesso periodo di tempo, come appresso riportiamo:

LOCALIZZAZIONE	CASI	PERCENTUALE
Stomaco . . . . .	141	40,6
Colon . . . . .	74	21,3
Retto . . . . .	61	17,6
Colecisti . . . . .	18	5,2
Pancreas . . . . .	17	4,9
Esofago . . . . .	14	4,0
VBP . . . . .	13	3,8
Fegato (t.m. primitivi) . . . . .	6	1,7
Tenue . . . . .	3	0,9
TOTALE . . . . .	347	100,0

In 16 casi (88,9%) era associata la calcolosi, negli altri 2 non si può escludere che ci fosse, in quanto risultano tra quelli in cui fu praticata solo una laparotomia esplorativa. Nella maggioranza di questi casi la malattia litiasica, accertata radiologicamente, datava da molti anni. La associazione calcolosi-cancro varia nelle statistiche dal 36% al 100% dei

casi (Valdoni, Janowski, Leobker). Si ritiene generalmente che in questa associazione il cancro abbia carattere consecutivo. Ciò considerando, vorremmo sottolineare che è logico ed opportuno consigliare la colecistectomia in tutti i casi di colecistite calcolosa accertata e non solo per la temibile associazione sopra ricordata, ma anche per le altre complicazioni a cui essa può andare incontro, complicazioni che, oltre ad aggravare la mortalità, elevandola dallo 0,5% nella colecistectomia semplice per colecistite calcolosa non complicata all'1,8%, espongono spesso il paziente a semplici interventi derivativi rimandando l'intervento radicale ad altra epoca.

Circa gli interventi sulla via biliare principale, le complicazioni maggiori si sono avute negli interventi sulla papilla con 8 peritoniti su 54 papillotomie per deiscenza della duodenotomia. Di queste, 5 sono state riparate con esito fausto, mentre 3 hanno portato all'obitus. Questa esperienza ha ristretto le nostre indicazioni alla papillotomia allo stretto necessario (calcolo incuneato, papilla non sondabile, pancreatite cronica con dilatazione del Wirsung), facendoci preferire la coledocolitotomia con drenaggio a T del coledoco dopo controllo della pervietà di tutta la via biliare e dell'esatta posizione del tubo mediante colangiografia. Un discreto numero di pazienti così trattati è stato controllato a distanza di mesi od anni e il loro stato di salute è risultato più che soddisfacente: questi risultati ci inducono a preferire questa tecnica ad altre, salvo le indicazioni prima accennate, per la sua semplicità e per l'assoluta mancanza di complicazioni negli 88 casi così trattati, se si esclude un caso di filtrazione biliare, residuata in fistola biliare chiusasi poi spontaneamente. In questi 88 pazienti abbiamo avuto 3 casi di morte: uno per embolia polmonare, uno per grave ematemesi e melena da ulcera duodenale e un altro per infarto del miocardio. In nessun caso dunque la mortalità si è dovuta attribuire ad un inconveniente tecnico.

#### RIASSUNTO

L'Autore espone, in maniera schematica, la statistica operatoria degli interventi sulle vie biliari eseguiti nella II Divisione di Chirurgia dell'Ospedale S. Spirito di Roma, in un decennio di attività. Vengono riferiti i dati più importanti circa la sintomatologia, la diagnostica e le complicazioni post-operatorie. Dopo una valutazione critica di tali dati, vengono tratte alcune conclusioni sia per quanto riguarda la profilassi delle complicazioni che per la diagnostica e la scelta degli interventi.

#### RESUME

L'Auteur présente, d'une façon schématique, la statistique des opérations chirurgicales sur les voies biliaires exécutées par la II<sup>e</sup> Division de Chirurgie de L'Hopital S. Spirito à Rome, pendant dix ans d'activité. Il énonce les données le

plus importantes relatives à la symptomatologie, à la diagnose et aux complications qui peuvent suivre l'intervention chirurgicale. Ces données sont examinées d'une façon critique et des conclusions en sont tirées du point de vue de la prophylaxie des complications si bien que de la diagnose et du choix des interventions chirurgicales.

#### SUMMARY

The Author reports, in a schematic way, the statistics of the biliary tract surgery of the II<sup>nd</sup> Surgical Department of the S. Spirito Hospital in Rome, over a ten year period. He shows the most important data on symptomatology and diagnostics and on the post-operative complications. After a critical examination of the data, some conclusions are drawn concerning prophylaxis of complications, diagnostics and choice of the proper operation.

Dott. SERGIO CONTI - Prof. CORRADO FUÀ - Dott. FRANCESCO MONACO  
Prof. SALVATORE PAOLUCCI

della Direzione Sanitaria INAM, dell'Ospedale Civile Umberto I  
e dell'Ufficio di Igiene e Sanità del Comune - Ancona

## MORBOSITA' E MORTALITA' PER EPATOPATIE AD ANCONA NEL 1965

Abbiamo esaminato la documentazione attinente alle denunce di causa di morte presso l'Ufficio Sanità del Municipio, alle diagnosi cliniche emesse all'atto della dimissione o morte presso l'Ospedale Civile Umberto I ed alle pratiche di malattia definite presso la Sezione Territoriale Centro n. 2 dell'INAM di Ancona, limitatamente al periodo 1° gennaio-31 dicembre 1965. Sono state poste in evidenza le diagnosi (di morte, di ricovero o di malattia inabilitante) menzionanti patologia del fegato o delle vie biliari e sono state ordinate sotto le voci 092, 155, 156, 580, 581, 582, 583, 584 e 785 della classificazione nosologica internazionale.

Su 1.052 decessi nel Comune di Ancona (565 maschi e 487 femmine) si registrano:

CAUSE DI MORTE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Epatite acuta o subacuta (092) . . . . .	3	1	4
Cirrosi epatica (581) . . . . .	14	3	17
Altre malattie epatiche (ittero epatotossico - 583)	1	—	1
Litiasi biliare complicata (584) . . . . .	2	1	3
Tumore apparentemente primitivo del fegato o delle vie biliari (155) . . . . .	11	4	15
Tumore metastatico del fegato o delle vie biliari (156) . . . . .	4	6	10
TOTALE . . . . .	35	15	50

L'incidenza percentuale delle malattie del fegato e delle vie biliari sulla mortalità è stata del 4,7% per ambo i sessi: in particolare del 6,19% nei maschi e 3% nelle femmine.

Su 19.875 pazienti (10.024 maschi e 9.851 femmine) ricoverati nei vari reparti dell'Ospedale Civile di Ancona figurano:

CAUSE DI MORTE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Epatite infettiva (092) . . . . .	61	46	107
Tumore maligno primitivo fegato o vie biliari (155)	7	5	12
Tumore maligno secondario o non precisato fegato o vie biliari (156) . . . . .	6	3	9
Atrofia giallo acuta o subacuta (580) . . . . .	3	1	4
Cirrosi epatica (581) . . . . .	30	12	42
Epatiti ipertrofiche ascitogene (581) . . . . .	15	5	20
Insufficienza epatica (583) . . . . .	7	9	16
Epatocolangite (583) . . . . .	5	26	31
Litiasi biliare (584) . . . . .	56	152	208
Colecistite non calciosa (585) . . . . .	20	95	115
Coliche biliari non precisate (586) . . . . .	27	57	84
Altre malattie della vescichetta e vie biliari (586) .	8	14	22
TOTALE . . . . .	<b>245</b>	<b>425</b>	<b>670</b>

In complesso l'incidenza dei ricoveri per malattie del fegato e delle vie biliari è stata in ambo i sessi del 3,3%: in particolare del 2,4% sui ricoveri maschili e del 4,3% su quelli femminili.

La Sezione Territoriale Centro n. 2 dell'INAM di Ancona assiste 11.864 operai dei settori industria e commercio. Su 6.705 pratiche di malattia definite (non vengono computate le assenze inferiori a quattro giorni) risultano:

CAUSE DI MORTE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Epatite itterigena (092) . . . . .	12	2	14
Cirrosi (581) . . . . .	4	—	4
Epatopatia non definita (583) . . . . .	1	1	2
Litiasi biliare (584) . . . . .	3	6	9
Colecistite non calciosa (585) . . . . .	12	15	27
Altre malattie vescichetta e vie biliari (586) . . . .	2	3	5
Sintomi riferibili ad epatopatia (785) . . . . .	17	5	22
TOTALE . . . . .	<b>51</b>	<b>32</b>	<b>83</b>

In complesso le malattie del fegato e delle vie biliari e sintomi riferibili ad epatopatia hanno inciso nell'assenteismo per lo 0,7% dei casi di malattia; il complesso delle giornate di assenza è stato di 2.042.

Ben modesto vuole essere l'apporto di questi dati, ricavati da un materiale raccolto senza intento di elaborazione statistica e fornito da un gran numero di medici di varia categoria (ospedalieri, mutualisti, condotti, liberi professionisti). La mortalità si riferisce ai morti di Ancona e devesi in merito considerare che il centro ospedaliero regionale tende a far affluire al capoluogo ammalati gravi o di diagnosi complessa, il cui decesso può modificare in incremento la mortalità propria della popolazione anconetana. Anche per quanto riguarda la morbosità, va tenuto conto che la casistica si riferisce ad un ospedale di importanza regionale. Circa l'assenteismo dei lavoratori assistiti dall'INAM, nei cui dati si rileva la bassa incidenza delle epatopatie, è da considerare che si tratta di popolazione selezionata: in età lavorativa, e quindi con esclusione di bambini ed anziani, in prevalenza maschile (pur non essendo stato possibile precisare la proporzione esatta tra i sessi nella popolazione degli assistibili). L'incidenza delle epatopatie nella morbosità invalidante dei lavoratori appare di gran lunga inferiore all'incidenza delle epatopatie tra gli ospedalizzati e sembra anche contrastare con il comune convincimento dei medici circa la grande diffusione delle affezioni epatiche e biliari. E' probabile che la maggioranza della patologia epatica e biliare, al di fuori degli episodi di acuzie o delle forme più gravi (che possono comportare il ricovero ospedaliero), se pure porta con frequenza il paziente dal medico, non costituisca dichiarata causa di assenteismo.

I nostri dati, ripetiamo, hanno di per sé un ben modesto interesse. Li abbiamo riferiti come apporti, che possono acquistare un valore se assommati a più vaste osservazioni o raffrontati, con le cautele del caso, a rilevazioni fatte in diverso luogo o tempo; soltanto così possono portare un contributo alle conoscenze epidemiologiche.

Dall'analisi delle cause di morte e di morbosità ospedaliera emergono dati concordi con conoscenze acquisite circa la prevalenza di sesso in alcune forme morbose. La cirrosi epatica prevale nell'uomo come causa di morte (4,6:1) e di morbosità (2,5:1). La patologia biliare prevale nella donna, sia per le litiasi (2,7:1) che per le colecistopatie non calciose e per le coliche biliari non meglio precisate (3,2:1).

Vogliamo formulare qualche considerazione sulla nomenclatura nosologica attuale; e su quelle che ci sembrano essere utili impostazioni per un'adeguata ricerca statistica.

Circa le epatiti acute itterogene (ove l'incremento delle segnalazioni negli ultimi anni è certamente superiore al reale incremento della morbosità, essendo quegli itteri sino a pochi anni fa spesso altrimenti diagnosticati da molti medici), non sembra dubbio che la grande maggioranza di esse debba essere riferita alla voce 092, che più modernamente pertanto potrebbe essere definita virus-epatite. Persiste il dubbio se i



casi ad evoluzione infausta meritino un'altra voce nosologica, cioè atrofia giallo-acuta (580), o se non debbano più opportunamente persistere nella 092, eventualmente come sottovoce.

Circa le sclerosi epatiche, possibilmente ascitogene ed itterigene, in assenza di una voce definita ci sembra opportuno inserirle nella voce cirrosi, data anche in taluni casi la dubbiosa diagnosi differenziale, se non corredata da reperto autoptico o bioptico. Qualche difficoltà viene creata dall'assenza di una voce che raggruppi le sindromi di ipertensione portale non cirrotiche; attualmente l'unica possibilità di classificazione sarebbe quella di attribuirle alla voce 462.1 (varici dell'esofago, che spesso accompagnano l'ipertensione portale), ma più opportuna parrebbe l'esistenza di una classificazione autonoma.

Tra le indagini epidemiologiche che si prospettano più strettamente e immediatamente utili per la clinica delle epatopatie vogliamo ricordarne tre, non nuove e tuttavia meritevoli di ulteriore e approfondito lavoro.

L'epidemiologia della virus-epatite, che già accentra l'attenzione delle nostre Autorità sanitarie, richiede ancora ampio apporto ed elaborazione di osservazioni per raggiungere conoscenze patogenetiche più precise.

L'epidemiologia della cirrosi e delle sclerosi epatiche è pure argomento di attualità, anche se costituisce oggetto di studio da ben oltre un secolo. Non si tratta qui di definire le possibili eziologie, certamente in buona parte note, bensì di chiarire quanto le singole noxae contribuiscano alla epidemiologia della cirrosi nei diversi luoghi e tempi.

Notevole interesse, infine, potrebbe avere un'elaborazione statistica delle casistiche anatomopatologiche atta a precisare l'effettiva incidenza delle neoplasie epatiche primitive: è noto infatti che secondo alcune segnalazioni anche presso le razze bianche il carcinoma primitivo del fegato è ora segnalato come frequente. Analisi comparative di ampie casistiche anatomopatologiche a distanza di decenni potrebbero contribuire, se non ad acquisizioni patogenetiche, per lo meno alla migliore conoscenza della patomorfosi di questa malattia.

#### RIASSUNTO

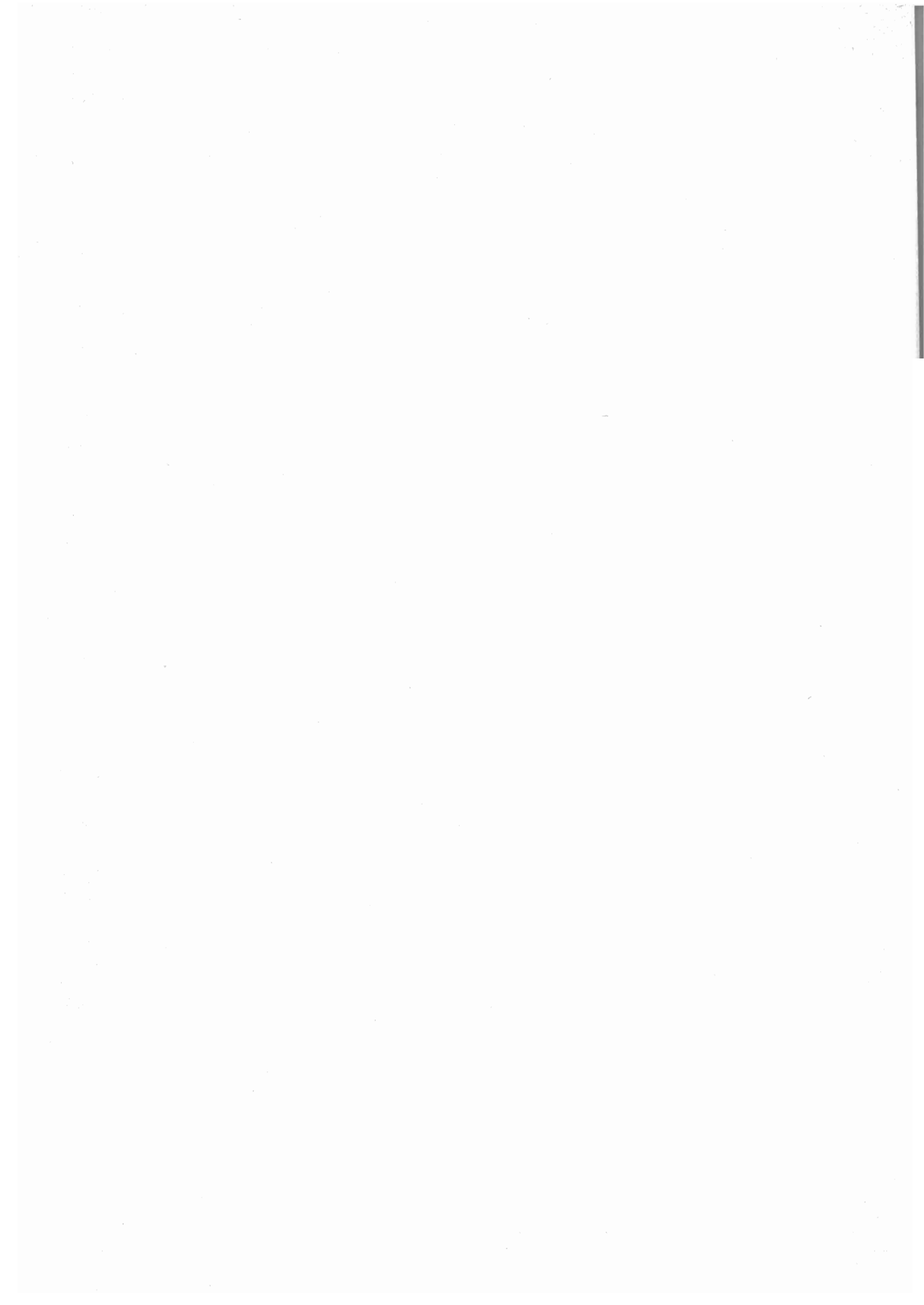
Gli Autori hanno esposto alcuni dati statistici riferentisi alla patologia per malattie epatobiliari nella città di Ancona nell'anno 1965. I dati si riferiscono alla casistica dei malati ricoverati presso l'Ospedale Civile di Ancona, ai casi di morte denunciati al Comune di Ancona, ai casi di assenteismo dal lavoro denunciati ad una Sezione territoriale dell'INAM della città. I dati sono stati integrati con note critiche sulla loro interpretazione e sulla vigente classificazione nosologica delle malattie epatobiliari, giudicata in alcuni punti non più rispondente alle attuali conoscenze nel campo della patologia e della clinica.

## RESUME

Les Auteurs exposent quelques données statistiques relatives à la pathologie par maladies hépatobiliaires dans la ville de Ancona pendant l'année 1965. Les données se réfèrent à la casuistique des malades hospitalisés chez l'Ospedale Civile d'Ancona, aux cas de décès dénoncés à la Commune d'Ancona, aux cas de absence du travail dénoncés à une Section territoriale de l'INAM de la ville. Les données ont été intégrées par des observations critiques sur leur interprétation et sur la classification nosologique des maladies hépatobiliaires en vigueur à présent, qu'on estimerait convenable de modifier, compte tenu des connaissances actuelles dans le domaine de la pathologie et de la clinique.

## SUMMARY

The Authors showed some statistical data concerning the pathology for hepatic-bilious diseases collected in the town of Ancona in 1965. Data refer to the casuistry of in-patients of the « Civic Hospital » of Ancona, the cases of death reported to the Commune of Ancona and the cases of absence from work reported to a territorial Section of INAM in the said town. Data are accompanied by critical notes on their interpretation and on the nosological classifications of hepatic-bilious diseases in force at present, considered rather out of date in respect of the to-day knowledge in the field of pathology and clinics.



Prof. LUIGI CONTRO - Prof. PIERO GEMELLI - Dott. LUIGI MARANGONI  
Dott. BRUNO LOMANTO - Dott. MARIO MANETTI - Prof. SALVATORE DEL PRETE

*dell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università  
e degli Ospedali Policlinico e S. Carlo Borromeo di Milano*

## I DATI STATISTICI SULL'EPATITE VIRALE COME MEZZO PER CONOSCERNE L'EPIDEMIOLOGIA ED ORGANIZZARNE LA PROFILASSI

### INTRODUZIONE

L'epatite virale è una malattia di cui negli ultimi anni si è parlato molto. Sembra quasi che la noncuranza di una volta, quando veniva considerata un ittero catarrale o un'epatopatia acuta benigna, si sia volta in timore da quando le è stato imposto l'appellativo di « virale ». Queste ragioni rendono oggi più che mai di attualità ogni studio sull'epatite virale in uno qualunque dei suoi aspetti (epidemiologico, eziopatogenetico ed anatomoclinico).

La facilità con cui oggi si pensa all'epatite virale deve però avere un freno nella riserva concettuale che è stata avanzata da clinici fra i più valenti, secondo la quale per definire « virale » una malattia bisognerebbe averne qualche prova. Oggi si nota infatti una deplorabile facilità a catalogare come di origine virale ogni ittero che si accompagni a livelli elevati di transaminasi. Non è qui la sede adatta per ricordare che un livello elevato di transaminasi attesta solo un danno degli epatociti, che può essere provocato anche da un medicamento, da un tossico, da un tumore, e che inoltre non esiste un test sufficientemente agevole e specifico che permetta di affermare con sicurezza l'eziologia virale della malattia. Bisogna riconoscere che molto poco finora si è potuto dire sul virus dell'epatite e che il lavoro dei virologi in questo campo, per un cumulo di ragioni, deve considerarsi ancora agli inizi. Le attuali incertezze derivano anche dal fatto che ad un vero e proprio isolamento del virus non si è giunti ancora con sicurezza, anche se esso è stato recentemente annunciato da qualche ricercatore (Kachani, 1965; Babudieri, 1965; Teodori, 1965). Le opinioni in proposito sono però discordanti e portano spesso a conclusioni diametralmente opposte. Così, ad esempio, al 3° Congresso della International Association for the study of the liver, tenutosi in Giappone lo scorso anno, è stata avanzata un'ipotesi piuttosto disfattista: il virus epatitico non si trova perché non c'è. Non è det-

to infatti che esista un virus specifico per l'epatite epidemica; la malattia potrebbe benissimo essere dovuta ad un virus solitamente non patogeno per il fegato, occasionalmente potenziato da fattori epatolesivi. Hartwell e Collaboratori hanno isolato, in ben 27 casi su 30 di epatite « infettiva », un adenovirus del tipo 5°. Si potrebbe quindi prospettare l'ipotesi che l'epatite sia la complicazione occasionale di una qualsiasi infezione virale dell'apparato respiratorio o gastroenterico. E' nota infatti la possibilità invero molto frequente, di una partecipazione epatica ad un qualunque processo morboso (epatite reattiva aspecifica): basta pensare alla comparsa di ittero nel corso dell'insufficienza cardiocircolatoria o respiratoria, degli stati settici, delle neoplasie sistematiche, delle tossinfezioni croniche, delle gravi anemie, della tireotossicosi.

Sono tali, pertanto, le odierne carenze sugli aspetti virologico e sierologico dell'epatite virale che non è possibile affrontare i problemi relativi alla diffusione di questa malattia se non mediante inchieste epidemiologiche (Giovanardi, 1967). Uno dei criteri meno oppugnabili per riconoscere la natura infettiva della malattia è in altre parole quello epidemiologico, che può essere rappresentato dal reperimento di una fonte d'infezione nota, dalla convivenza del paziente con altri epatitici, dall'aver ricevuto delle trasfusioni di sangue nei sei mesi precedenti, dall'aver avuto nello stesso periodo un ricovero ospedaliero o pratiche ambulatoriali, dal consumo di frutti di mare crudi, ecc. Particolarmente sentita è a questo punto la necessità di coordinare le indagini in corso in diversi Paesi, specialmente quelle atte a raccogliere, partendo da vaste osservazioni statistiche, il maggior numero di dati utili a delineare quelle caratteristiche di comportamento della malattia la cui conoscenza è necessaria premessa per il suo studio. La ricerca epidemiologica infatti si è finora basata per lo più su osservazioni statistiche e su rilievi fatti nel corso di piccole epidemie: le prime in genere sono molto limitate nel tempo e nello spazio, i secondi, per il fatto stesso di prendere in considerazione episodi isolati, sono scarsamente rappresentativi delle caratteristiche generali della malattia. Ma anche lo studio di alcune epidemie può essere fallace. In questo senso è tipico l'ittero descritto nel 1966 da Kapelman, Robertson e Sanders nella città di Epping: 84 persone furono colpite da ittero, con elevati livelli transaminasici, ma esso risultò provocato non da un virus ma da un tossico esogeno (un'ammina aromatica sciolta in butirrolattone) che aveva contaminato accidentalmente la farina destinata alla panificazione.

Riteniamo che nel futuro gli elementi più probanti per la conoscenza della malattia e del suo modo di diffondersi saranno quelli ricavati dallo studio statistico di casistiche il più possibile vaste. Dougherty (1962) affermò che i risultati migliori nello studio dei meccanismi di diffusione della malattia si possono ottenere divulgando la pratica della denuncia ed usando i dati statistici ottenuti ai fini di predisporre un intenso pro-

gramma di controllo. Ciò non esclude che le osservazioni fatte finora, sia pur parziali e settoriali, abbiano permesso di accumulare un'enorme mole di osservazioni che, pur essendo talvolta di non facile interpretazione perché contrastanti fra di loro, rappresentano un materiale prezioso, la cui elaborazione non potrà che essere fonte di progresso.

Con la presente indagine ci siamo proposti di dimostrare che si possono riunire in un unico quadro ricerche parziali nostre ed altrui e di ricercare le vie più adatte per collegare sempre più strettamente la ricerca statistica ai problemi clinici, studiando moduli d'indagine che, se non sempre ottimali dal punto di vista statistico, siano in grado di fornire utili spunti al lavoro dei clinici e degli igienisti.

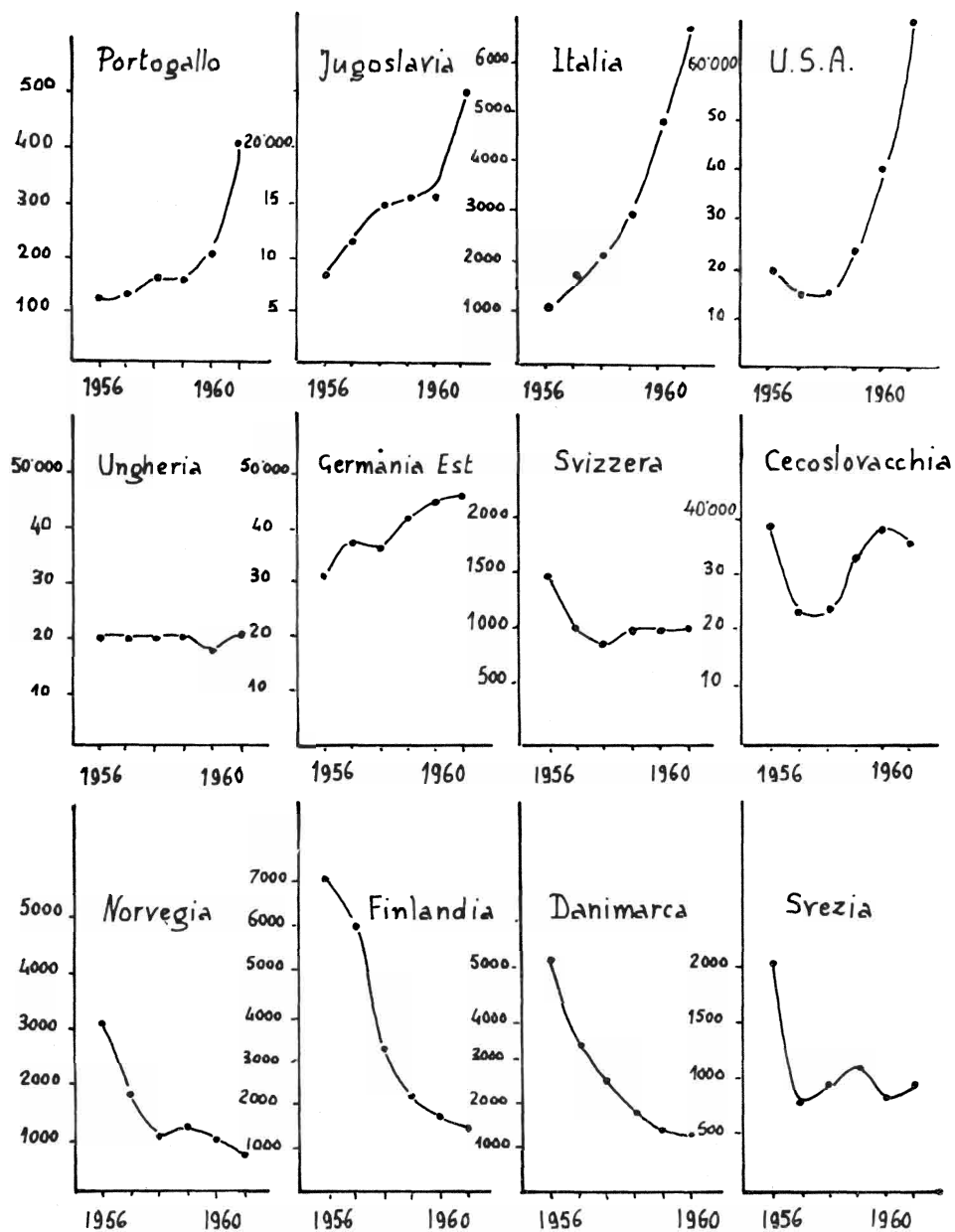
#### L'EPATITE NEL MONDO

Nei diversi Paesi si vanno raccogliendo sulla frequenza dell'epatite dati che differiscono tra loro in modo sconcertante. Inizialmente si è affermato che i valori più bassi si notano in Paesi con basso livello igienico ed alta mortalità infantile, tanto che in questo senso il comportamento della malattia sembra essere parallelo a quello della poliomielite delle epoche prevacciniche (Freyche e Nielsen, 1955). Aveva quasi valore di una legge biologica la constatazione fatta allora che, quando in un Paese migliorava il tenore di vita, vi aumentava l'incidenza sia dell'epatite che della poliomielite (Lobel, 1965; Stroem, 1959). Bisogna però essere cauti e non dare interpretazioni troppo affrettate e semplicistiche. Infatti, quando le osservazioni nei singoli Paesi vengono condotte per un numero sufficiente di anni, è possibile osservare delle oscillazioni assai evidenti. Tale variabile comportamento della malattia in uno stesso Paese male si accorda con le teorie precedentemente esposte e sembra soltanto espressione di diverse e ricorrenti fasi epidemiologiche della malattia stessa, sicuramente non legate solo a fattori ambientali e sociali.

Il grafico 1, ricavato dai dati dell'OMS, permette di constatare che esistono, nel periodo preso in considerazione, almeno tre diverse modalità di comportamento:

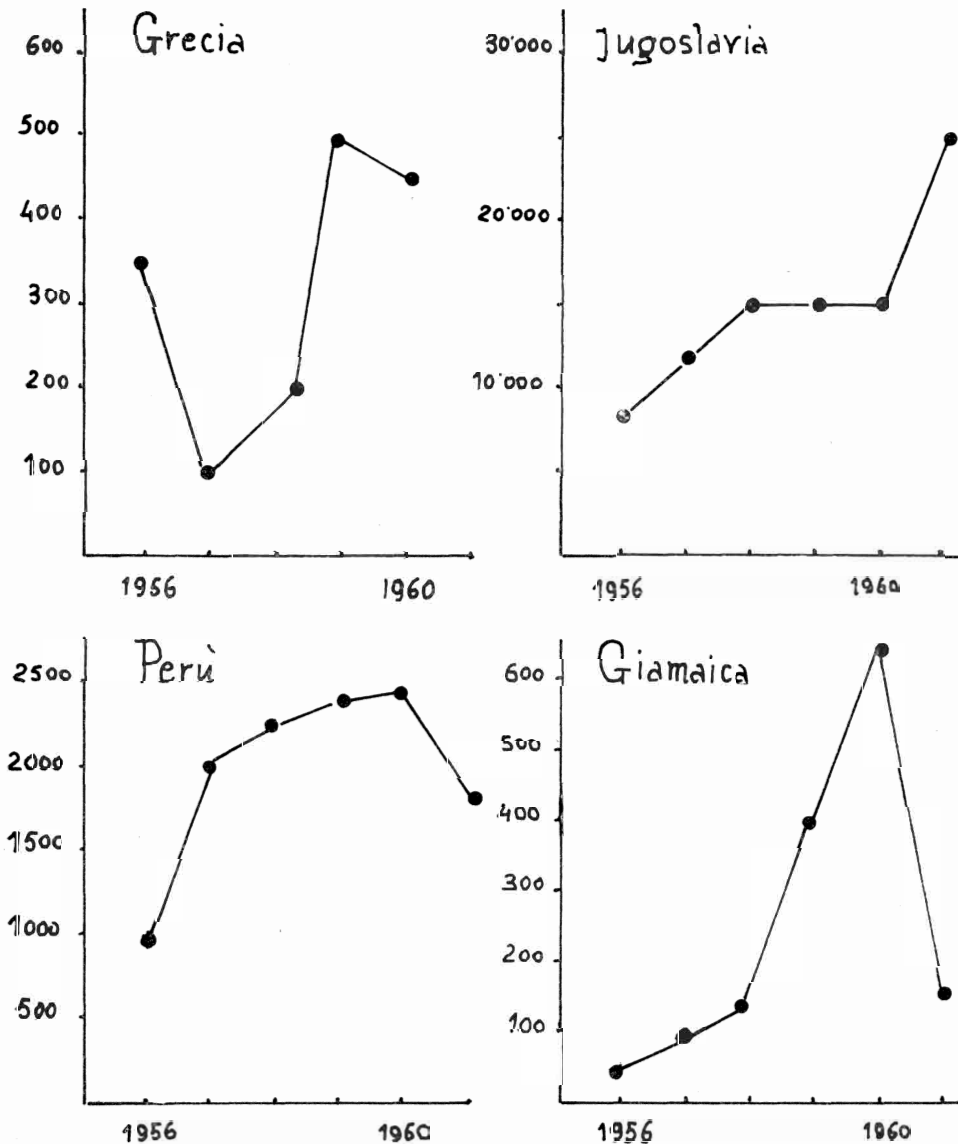
- incremento costante, osservato in Paesi situati a latitudini diverse e caratterizzati da gradi assai diversi di evoluzione igienica, economica e sociale;
- stazionarietà, che si osserva in modo particolare in alcuni Paesi dell'Europa centrale;
- regressione, ben evidente specialmente in alcuni Paesi dell'Europa settentrionale.

In un quarto gruppo (graf. 2) potremmo poi raccogliere i Paesi in cui si nota un'inversione dell'andamento, con passaggio dalla regressione all'aumento o viceversa (ad es.: Grecia, Jugoslavia, America Centrale).



Graf. 1 - Casi denunciati di epatite infettiva in alcuni Paesi dal 1956 al 1961 (1°, 2° e 3° gruppo).

I Paesi compresi nei singoli gruppi del grafico 1 sono il più delle volte geograficamente lontani fra loro e ben poco hanno in comune sul piano igienico, ambientale e sociale; si può solo notare che nel secondo e nel terzo gruppo si trovano Paesi dell'Europa centrale e settentrionale. A nostro avviso le diverse modalità di comportamento osservate permet-



Graf. 2 - Casi denunciati di epatite infettiva in alcuni Paesi dal 1956 al 1961 (4° gruppo).

tono solo di fissare momenti diversi del periodico fluttuare del cosiddetto genio epidemico. Alcuni Autori hanno voluto vedere in esse le tappe successive, che decorrono sfasate da un Paese all'altro, dell'evoluzione della malattia. In questo presunto ciclo biologico dell'epatite si potrebbero, ipoteticamente, distinguere 4 fasi:

— la prima è caratterizzata da una frequenza piuttosto bassa della malattia, con tendenza all'incremento;



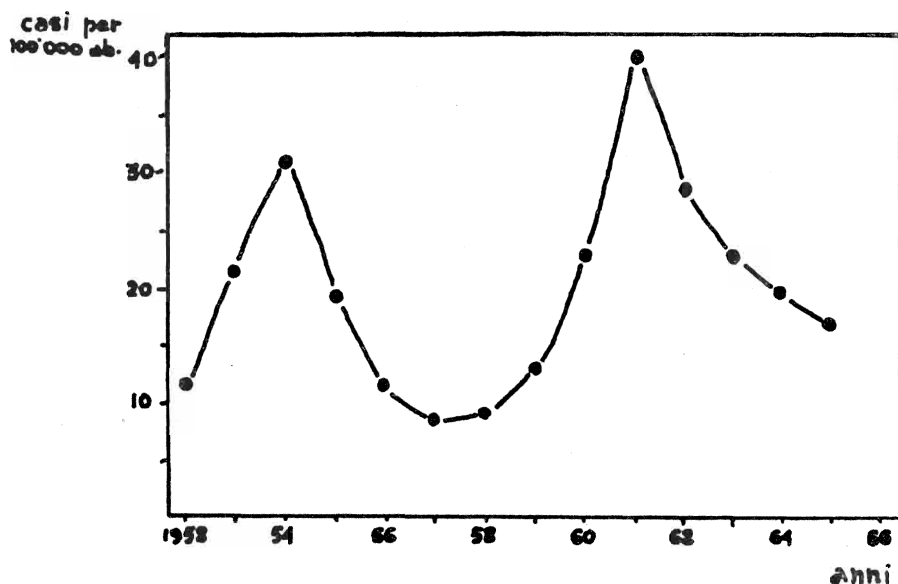
— la seconda presenta livelli elevati e persistenti. Si tratterebbe di Paesi entrati recentemente nella fase epidemica;

— la terza comprende Paesi in cui la malattia ha già raggiunto il vertice della frequenza e va discendendo.

Il quarto gruppo da noi descritto non viene preso in considerazione dagli altri Autori, forse perché è il più eterogeneo ed il più difficilmente inquadrabile. A nostro avviso invece proprio la presenza di questo gruppo permette di capire l'artificiosità degli altri, che non sarebbero che il frutto di occasionali coincidenze di comportamento, nel senso che nulla vieta infatti di pensare che un Paese, oggi in fase stazionaria, possa passare fra qualche anno a quella crescente o decrescente. Questa nostra osservazione è pienamente avvalorata da due osservazioni fatte da Havens (1967):

— in Israele alla fase di rapido incremento osservata fino al 1960 ne seguì una di altrettanto rapida remissione;

— negli USA un'osservazione sufficientemente protratta nel tempo (graf. 3) ha dimostrato ondulazioni così regolari che si sarebbe tentati di « prevedere » una terza cuspidale nel 1969.



Graf. 3 - Casi denunciati di epatite infettiva per 100.000 abitanti negli USA dal 1952 al 1965.

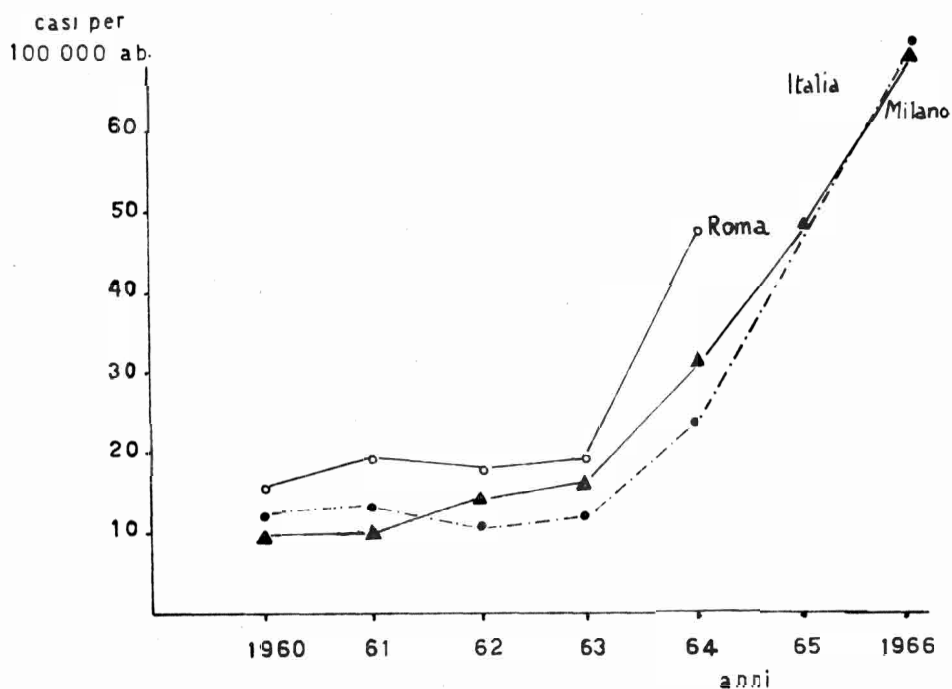
Per questo complesso di considerazioni siamo portati a credere che queste ricerche di patologia geografica non possano portare ad alcun serio risultato.

## L'EPATITE IN ITALIA

In Italia il numero delle denunce di epatite è passato dai 1.215 casi del 1956 ai 23.375 del 1965. Il crescendo è dimostrato dai seguenti dati biennali:

1956-1957 . . . . .	3.192
1958-1959 . . . . .	5.525
1960-1961 . . . . .	11.418
1962-1963 . . . . .	11.213
1964-1965 . . . . .	35.969

Si vede chiaramente che nel biennio 1964-1965 si è avuto un numero di casi superiore al totale dei 4 bienni precedenti (31.348). Inoltre nel 1966 (37.905 casi) si sono osservate più epatiti che nel biennio precedente. A questo proposito molti studiosi si sono posti la domanda se tale aumento sia reale ed in che misura le cifre che lo esprimono possano essere considerate espressione della realtà. Si potrebbe infatti presumere che la maggior preoccupazione suscitata oggi dalla malattia abbia condizionato un maggior numero di denunce, cosicché il loro incremento risulterebbe percentualmente maggiore dell'incremento reale dei casi di malattia. In altre parole oggi più facilmente si pensa all'epatite come malattia infettiva e più facilmente la si denuncia. Dougherty (1962), nel New Jersey, constatò che, dopo un invito ufficiale ai medici ed alle amministrazioni ospedaliere a redigere sistematicamente le denunce e dopo l'istituzione di più accurati controlli, si vide quintuplicarsi il numero dei casi « ufficiali » di epatite. Si potrebbe anche pensare che più frequenti sono le denunce laddove più facile è l'aggiornamento culturale dei medici e più facilmente possono essere eseguiti esami di laboratorio atti a scoprire anche i casi anitterici della malattia. A prova di queste affermazioni si potrebbe additare il grafico 4, dal quale risulta che c'è stato un periodo (1964) in cui il numero delle denunce presentate in ambiente cittadino (Roma) era doppio rispetto alla media del resto d'Italia. Significativo è anche l'accostarsi delle due curve (Milano e Italia) verificatosi negli anni successivi. Solo in questo modo si possono infatti accettare questi dati che altrimenti dovrebbero essere considerati fallaci, in quanto porterebbero alla conclusione paradossale che l'epatite è più frequente in città che in campagna, mentre è noto e dimostrato in tutto il mondo il contrario (Lobel, 1965; Anderson, 1937; Blumer, 1923). Non resta quindi che concludere che i dati italiani sono stati sicuramente deficitari per il passato e che con ogni verosimiglianza la curva che nel grafico 4 rappresenta la frequenza in tutta Italia dovrebbe essere nettamente più alta delle altre due. Il numero reale dei casi dovrebbe pertanto essere superiore a quello, già alto, delle statistiche ufficiali.



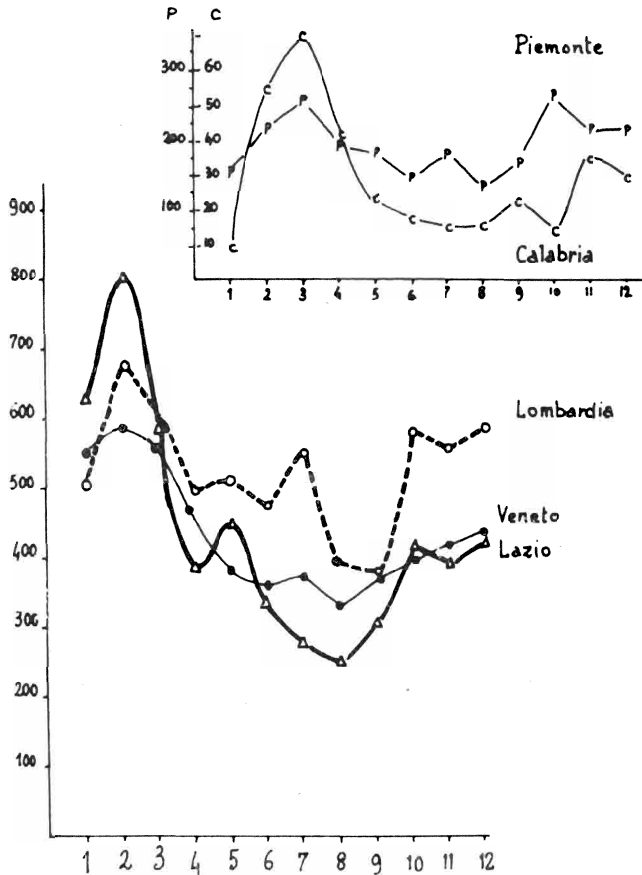
Graf. 4 - Casi denunciati di epatite infettiva per 100.000 abitanti dal 1960 al 1966 in Italia e a Milano e dal 1960 al 1964 a Roma.

#### L'EPATITE NELLE DIVERSE REGIONI D'ITALIA

I casi di epatite segnalati in Italia nel corso del 1966, suddivisi per mese e per regione, sono raccolti nella tavola 1. Una loro analisi sistematica permette di individuare alcuni elementi degni di menzione, che sono stati meglio posti in evidenza nel grafico 5, dove abbiamo accostato i dati relativi a regioni dove il decorso della malattia presenta caratteri affini. Sebbene simili fra loro, possiamo separare due tipi di curve: il primo, bene osservabile, ad esempio, per i dati della Lombardia, del Veneto e del Lazio, presenta una netta cuspide nei mesi primaverili, seguita da una profonda caduta durante quelli estivi; il secondo, identificabile solo in Piemonte ed in Calabria, sembra accennare ad una seconda cuspide autunnale. Diciamo per inciso che la presenza di tali cuspidi, primaverile ed autunnale, comunemente considerata propria delle enterovirosi, era stata da alcuni Autori ritenuta caratteristica dell'epatite virale. In altre regioni il comportamento è leggermente diverso. Quello che più si discosta dalla media è l'andamento osservabile in Toscana ed in Liguria, che presenta una prima cuspide a maggio e cuspidi successive da maggio in poi.

I quozienti per 100.000 abitanti riportati nella tavola 1 ci sembrano di un certo interesse in quanto smentiscono in primo luogo la

convinzione di una diffusione notevole della malattia nel Sud e si accordano invece con quelli, assai noti nella letteratura mondiale, che affermano essere bassa la morbosità per epatite laddove le condizioni di igiene sociale lasciano maggiormente a desiderare. Per di più le osservazioni sulla distribuzione geografica della malattia potrebbero rappresentare un'indicazione utile qualora si volessero sperimentare ed attuare misure di profilassi.



Graf. 5 - Casi denunciati di epatite infettiva in alcune regioni italiane nel 1966, per mese.

Dal complesso dei dati sopra riportati sembrerebbe tutt'altro che dimostrata, nella maggior parte delle regioni d'Italia, la presenza di elevati valori primaverili ed autunnali, separati da una diminuzione in corrispondenza dei mesi estivi. Nei grafici in cui si osserva (ad esempio in quelli relativi alla Lombardia ed al Lazio), tale caduta estiva sa un po' di artificio, essendo manifestamente troppo pronunciata e con tutta probabilità spiegabile con una certa dispersione di dati nelle due maggiori

TAV. 1 — CASI DI EPATITE INFETTIVA IN ITALIA NEL 1966, PER MESE D'INSORGENZA E REGIONE DI PROVENIENZA (a)

REGIONI	GEN.	FEB.	MAR.	APR.	MAG.	GIU.	LUG.	AGO.	SET.	OTT.	NOV.	DIC.	T O T A L E	
													N	per 100.000 abitanti
Piemonte e V. A. . . . .	159	218	265	198	186	145	189	142	173	274	215	216	2.380	55,5
Lombardia . . . . .	509	674	591	495	510	476	557	395	381	581	564	595	6.328	79,2
Trentino-A. A. . . . .	52	62	42	32	52	51	46	52	45	60	46	53	593	72,0
Veneto . . . . .	543	582	562	467	382	361	374	334	376	390	413	436	5.220	130,7
Friuli-V. G. . . . .	60	78	52	58	58	55	47	56	73	57	74	64	732	59,6
Liguria . . . . .	99	158	155	172	207	162	168	143	109	120	114	98	1.705	92,2
Emilia-Romagna . . . . .	284	239	230	171	151	156	133	170	164	194	217	197	2.306	61,1
Toscana . . . . .	310	300	313	293	369	308	354	313	269	325	217	271	3.642	107,5
Umbria . . . . .	140	147	145	70	83	74	81	54	71	86	115	128	1.194	150,9
Marche . . . . .	62	100	101	70	67	78	45	73	83	74	87	118	958	70,5
Lazio . . . . .	624	804	580	382	451	336	274	253	311	417	397	413	5.242	119,9
Abruzzi e Molise . . . . .	219	207	174	153	109	109	74	84	93	132	139	163	1.656	105,4
Campania . . . . .	299	376	358	256	242	218	141	210	197	236	225	228	2.986	59,3
Puglia . . . . .	84	112	122	101	120	97	94	118	99	99	104	90	1.240	34,7
Basilicata . . . . .	23	10	14	9	6	6	8	10	13	6	12	28	145	22,5
Calabria . . . . .	8	55	69	40	23	18	15	16	23	14	35	29	345	16,6
Sicilia . . . . .	28	70	66	40	44	38	34	42	37	49	62	78	588	12,1
Sardegna . . . . .	28	90	54	44	49	43	40	61	50	44	66	76	645	43,8
<b>ITALIA . . . . .</b>	<b>3.531</b>	<b>4.282</b>	<b>3.893</b>	<b>3.051</b>	<b>3.109</b>	<b>2.731</b>	<b>2.674</b>	<b>2.526</b>	<b>2.567</b>	<b>3.158</b>	<b>3.102</b>	<b>3.281</b>	<b>37.905</b>	<b>71,3</b>

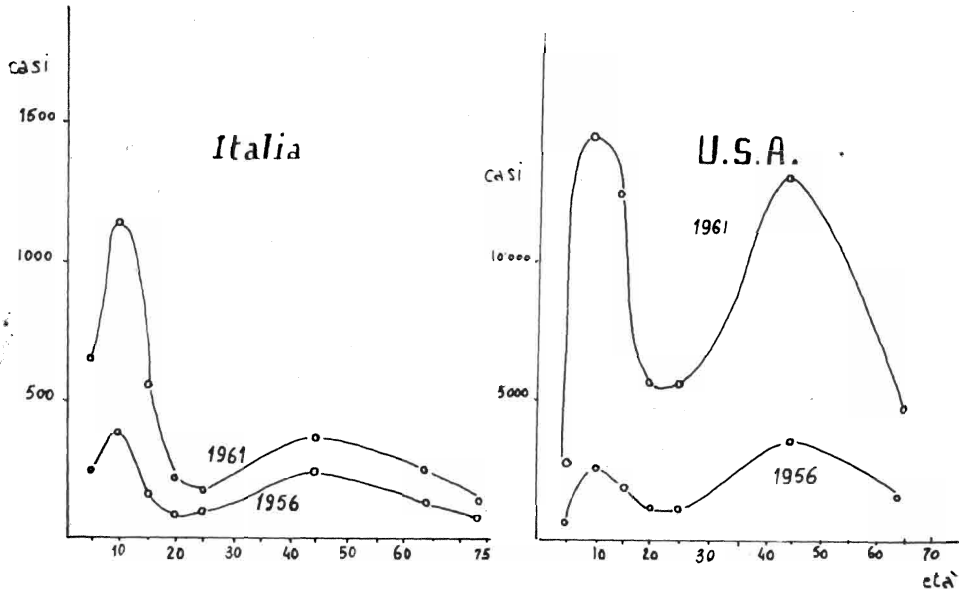
(a) Dati provvisori tratti dai Bollettini mensili dell'Istituto Centrale di Statistica.

città italiane. In definitiva riteniamo di poter concludere che in Italia l'andamento annuale dell'epatite virale ha presentato nel 1966 per lo più una sola cuspide, il cui massimo ha coinciso in genere con la fine dell'inverno. Nelle regioni meridionali la massima incidenza della malattia si è verificata anche più precocemente (fra dicembre e febbraio). Peraltro, chi ha potuto seguire per diversi anni consecutivi l'andamento stagionale della malattia, come hanno fatto Rondanelli e Collaboratori, ha potuto constatare estese oscillazioni del valore modale. Nella provincia di Pavia esso si spostò infatti, nel periodo dal 1960 al 1965, dal mese di dicembre a quello di ottobre. A Padova invece nel quinquennio 1955-59 la massima frequenza si ebbe in estate, mentre nel quinquennio successivo si ebbe in autunno (Coceani, 1965). I risultati di queste osservazioni, pertanto, offrono pochi spunti concreti immediati, ma a nostro avviso hanno un'importanza notevole sul piano concettuale, in quanto inducono ad affinare maggiormente la ricerca, tenendo presente la possibilità che nelle rilevazioni statistiche dell'« epatite » vengano raccolti dati relativi a due malattie diverse. Si potrebbe dire, cioè, che ogni punto di una qualsiasi delle curve riportate finora sia dato dalla somma di due valori, l'uno fluttuante (proprio dell'epatite di tipo IH) e l'altro costante (proprio dell'epatite di tipo SH). Poiché è risaputo che sul piano clinico non esiste oggi la possibilità di provare, se non in casi eccezionali, la via di penetrazione dell'eventuale virus, abbiamo tentato, nel corso della presente ricerca, servendoci dei criteri più correntemente accettati, di separare, nell'ambito strettamente statistico, il settore delle epatiti « verosimilmente di origine enterale » da quello delle epatiti « verosimilmente di origine parenterale ». Un'impostazione di questo genere ci pare la più utile in quanto capace di fornire dati ed informazioni di sicuro interesse clinico ed epidemiologico, come ci si dovrebbe aspettare da ogni statistica medica.

#### ETA' DI COMPARSA DELLA MALATTIA

Non abbiamo voluto prendere in considerazione il parametro « età » come fine a se stesso, per non correre il rischio di trovarci alla fine a ribadire il notissimo concetto della maggiore frequenza dell'epatite fra i giovani, ma piuttosto abbiamo pensato di studiarlo in funzione del presupposto, altrettanto noto, che l'epatite dei giovani appartenga quasi totalmente al gruppo IH e sia pertanto essenzialmente un'enterovirosi, con tutte le caratteristiche proprie di queste malattie (Coceani, 1965; Costantinesco, 1965). Tale presupposto però non è valido in senso assoluto e sicuramente appare inficiato dalla considerazione che la frequenza della malattia, pur riducendosi con l'età, non lo fa in modo progressivo, potendosi osservare dei « rimbalzi » anche considerevoli. Il grafico 6 dimostra che in Italia l'andamento della malattia nei diversi gruppi di

età conferma in linea di massima questo concetto e permette di constatare una seconda cuspide, sia pure modesta, in corrispondenza dell'età adulta. La presenza di tale cuspide si va facendo molto evidente in altri Paesi: negli USA interessa la popolazione fra i 24 ed i 44 anni. Questo fenomeno è stato messo in relazione con il miglioramento delle condizioni igieniche che, riducendo la frequenza delle infezioni silenti nel



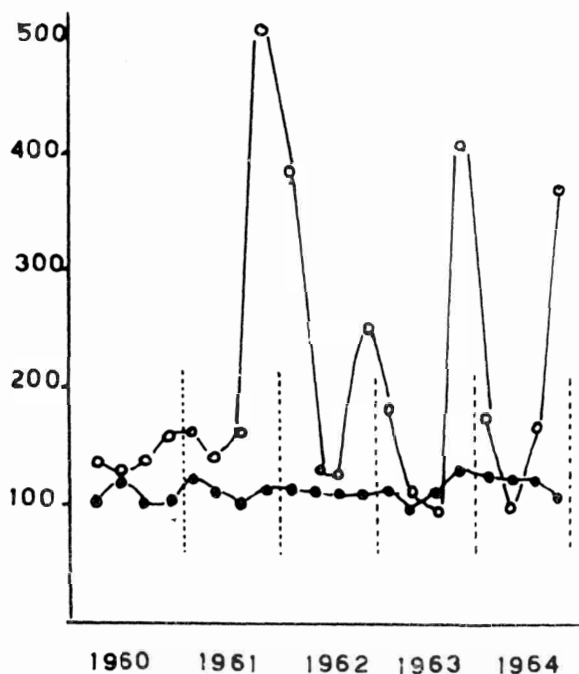
Graf. 6 - Casi denunciati di epatite infettiva in Italia e negli USA negli anni 1956 e 1961, per età.

corso della prima infanzia, espone un maggior numero di persone adulte ad ammalare di epatite. Ciò è stato notato anche in Svezia da Ström (1959). Bene si accorderebbe con questa ipotesi l'osservazione di alcuni Autori secondo cui, quando l'epatite è in fase di flessione numerica, aumenta la percentuale dei pazienti al di sopra dei 15 anni (Lobel e McCullum, 1965). Questo comportamento è caratteristico delle enterovirosi e con tutta probabilità si renderà più manifesto anche in Italia nei prossimi anni.

In conclusione si può ancora affermare che per ora in Italia l'epatite infettiva va riducendo la sua incidenza con il progredire dell'età e che di conseguenza si può considerare come appartenente in grande prevalenza al tipo delle epatiti dei giovani (IH).

Su dati di questo genere Autori stranieri (Costantinesco, 1965) hanno fatto molto affidamento per analizzare l'epidemiologia della malattia. Quest'ultimo Autore riporta anzi un grafico (graf. 7) che dimostra l'andamento pressoché costante della curva degli adulti e le ampie oscillazioni

zioni stagionali di quella dei giovani. La possibilità di dimostrare con certezza una certa costanza nel tempo dell'epatite degli adulti (distribuzione casuale) in contrapposizione con le ampie oscillazioni stagionali caratteristiche di quella dei giovani fornirebbe un criterio per separare le epatiti di tipo IH da quelle di tipo SH. In linea di massima tale ipotesi può essere ritenuta valida, almeno al di fuori dei periodi cosid-



Graf. 7 - Casi denunciati di epatite infettiva in Romania dal 1960 al 1964, per trimestre e per gruppi di età (Costantinesco).

detti epidemici, come hanno potuto dimostrare assai di recente Rondanelli e Collaboratori (1967) nel corso di un'indagine eseguita in provincia di Pavia.

I dati da noi raccolti a Milano nel 1965 (tav. 2 e graf. 8) dimostrano lo stesso fenomeno, ma con minore evidenza. Si ha l'impressione che un movimento sincrono animi le due curve pur restando quella degli adulti più appiattita. Sembra infatti dimostrato che in una grande città l'andamento stagionale della malattia sia meno facilmente osservabile, probabilmente per la maggiore diffusione della malattia da virus SH, priva di oscillazioni stagionali (Miloicic, 1965). Abbiamo preferito fissare all'età di 15 anni il confine tra i due gruppi considerati per comprendere il gruppo dei giovani entro i limiti dell'età scolare obbligatoria piuttosto che di quella pediatrica. Dall'osservazione del grafico 8 si dovrebbe ritenere che la zona grafica entro cui dovrebbero essere localizzate quasi tutte le epa-



TAV. 2 — CASI DI EPATITE INFETTIVA A MILANO NEL 1965, PER CLASSE DI ETÀ E PER MESE

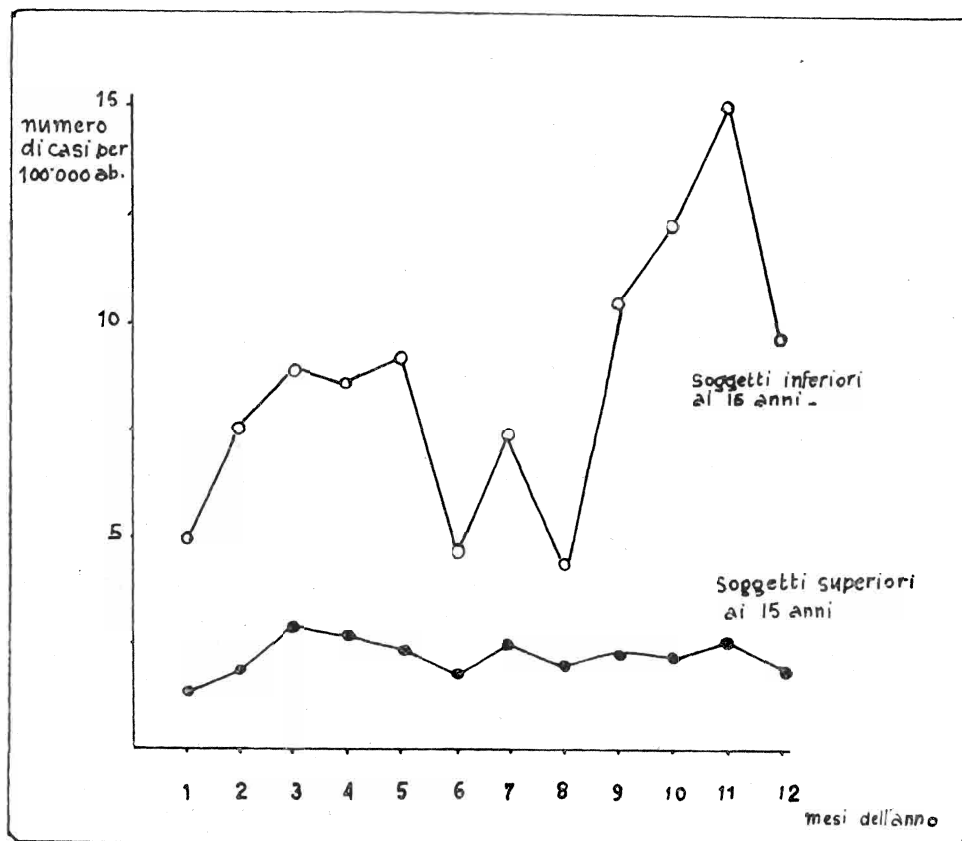
CLASSI DI ETÀ (anni)	GEN.	FEB.	MAR.	APR.	MAG.	GIU.	LUG.	AGO.	SET.	OTT.	NOV.	DIC.	ANNO
-------------------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

*Dati assoluti*

Fino a 15 . . . . .	14	21	25	24	26	13	21	12	30	35	43	27	291
Oltre 15 . . . . .	22	30	47	44	37	28	39	32	35	33	40	29	416
TOTALE . . . . .	36	51	72	68	63	41	60	44	65	68	83	56	707

*Quozienti per 100.000 abitanti*

Fino a 15 . . . . .	4,9	7,4	8,8	8,4	9,2	4,6	7,4	4,2	10,5	12,3	15,1	9,5	102,3
Oltre 15 . . . . .	1,3	1,8	2,8	2,6	2,2	1,7	2,4	1,9	2,1	2,0	2,4	1,7	24,9
TOTALE . . . . .	1,8	2,6	3,7	3,5	3,2	2,1	3,1	2,2	3,3	3,5	4,2	2,9	36,1

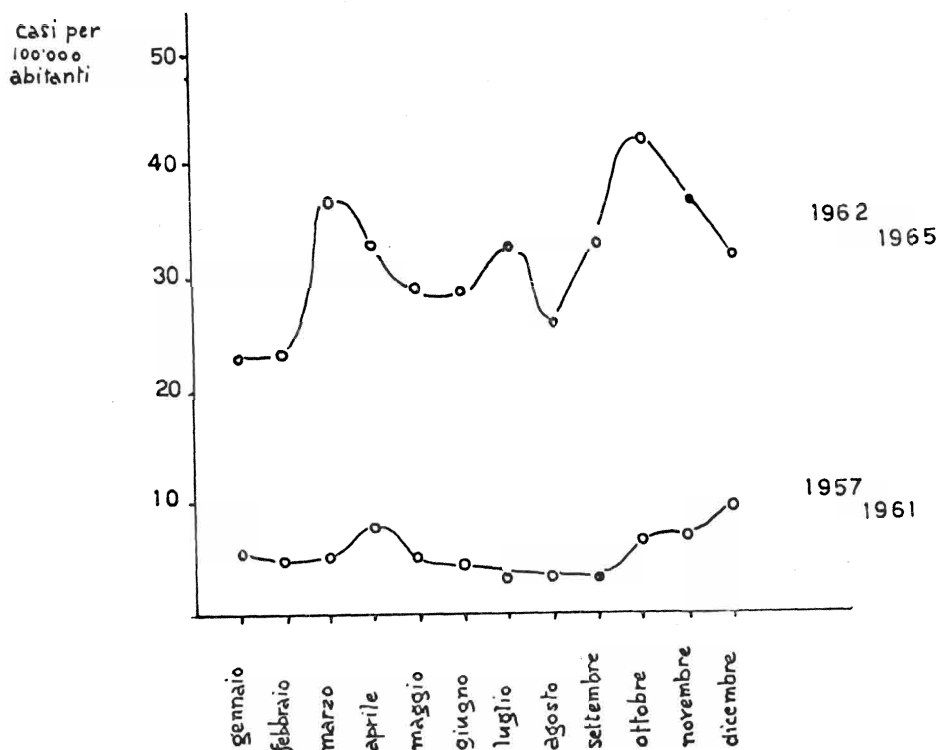


Graf. 8 - Casi denunciati di epatite infettiva per 100.000 abitanti a Milano nel 1965, per mese e per gruppi di età.

titi di tipo SH sia quella sottostante alla curva superiore. Volendo riferirsi a dati numerici, si potrebbe dire che l'epatite di questo tipo sia stata contenuta in quell'anno entro valori massimi di 15 casi per 100.000 abitanti (i dati delle ordinate del grafico sono infatti espressi per mese e debbono essere moltiplicati per 12). Poiché a Milano nello stesso periodo l'incidenza globale dell'epatite è stata di circa 36 casi per 100.000 abitanti, si dovrebbe ritenere, in via puramente teorica, che l'incidenza dell'epatite da siero abbia in quell'anno raggiunto il valore massimo del 40%. Questa percentuale appare decisamente superiore a quella per solito desumibile sulla base di dati clinico-anamnestici e con ogni verosimiglianza è da ritenersi approssimata per eccesso, mentre l'altra lo è per difetto.

#### ANDAMENTO STAGIONALE

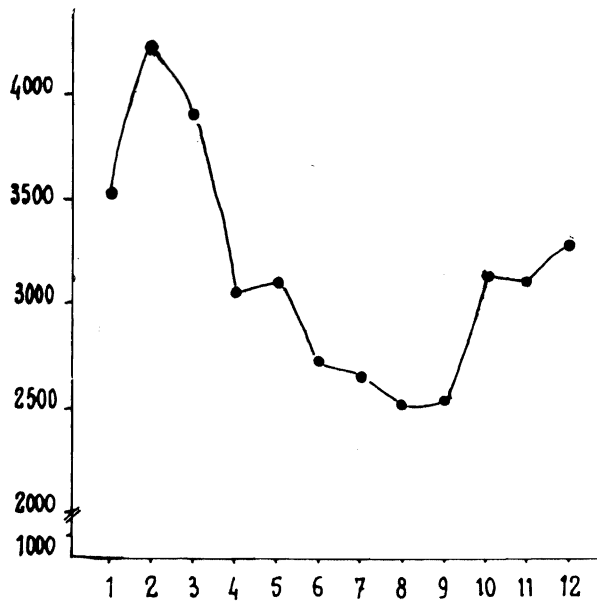
Ci pare opportuno riprendere brevemente in considerazione la « stagionalità » della malattia, di cui si era già parlato nell'analisi della sua distribuzione geografica, perché da questo studio si possono ricavare ulteriori spunti. Non si possono ignorare i dati molti significativi riportati da altri Autori (ad esempio, Costantinesco), i quali sono arrivati alla conclusione che le curve della frequenza mensile dell'epatite risultano dalla sovrapposizione di due componenti, l'una fluttuante, propria dell'IH, l'altra pressoché costante, propria della SH. Questo fenomeno è bene evidenziato, come abbiamo visto, dal grafico 7 tratto da un lavoro di Costantinesco. Secondo questo Autore la componente fluttuante assumerebbe nel corso dell'anno quell'andamento bifasico, con punte primaverili ed autunnali, che si ritiene caratteristico delle enterovirosi: questa affermazione non ci trova del tutto consenzienti, anche se a prima vista sembra sostenibile. Dall'esame dei dati da noi raccolti abbiamo avuto in un primo tempo l'impressione che il decorso bifasico dell'epatite si sia reso più evidente negli ultimi anni, anche in relazione con l'incremento numerico della casistica (graf. 9). E' come se l'aumentata frequenza della epatite ne abbia accentuato le caratteristiche « tipo IH ». Lo studio di una casistica ancora più vasta (quella del 1966 in tutta Italia) mostra però un andamento stagionale diverso rappresentato da una cuspide nei primi mesi dell'anno seguita da una diminuzione nei mesi estivi (graf. 10). A nostro avviso, pertanto, l'andamento bifasico della malattia nel nostro Paese è da ritenersi tutt'altro che dimostrato. Infatti, secondo i dati più recenti (quelli del 1966), non esiste affatto una depressione estiva preceduta e seguita da due cuspidi, ma una sola cuspide primaverile seguita da una depressione estivo-autunnale. Questo fatto è bene dimostrato dal grafico 11. In esso abbiamo disposto i valori numerici corrispondenti alle ordinate del grafico convenzionale su una serie di raggi, ciascuno dei quali corrisponde ad un mese dell'anno. La figura che ne risulta, ri-



Graf. 9 - Casi denunciati di epatite infettiva a Milano nei periodi 1957-61 e 1962-65, per mese (quozienti medi per 100.000 abitanti).

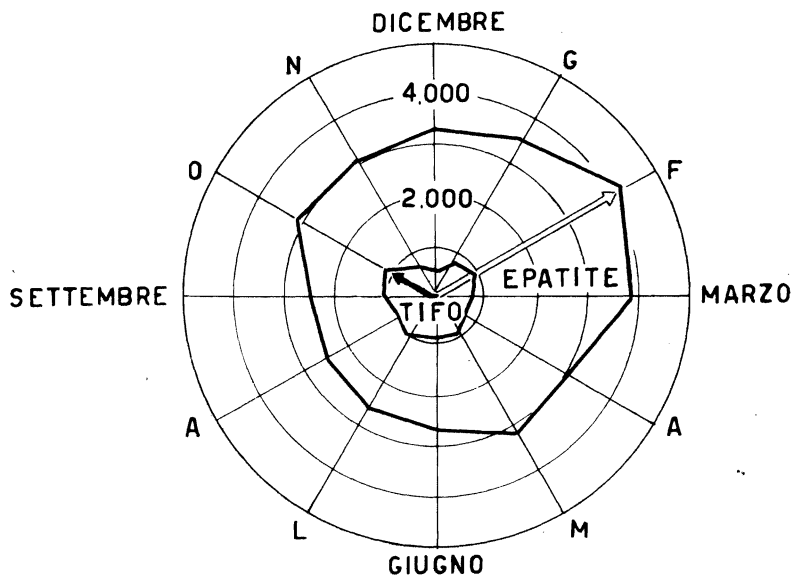
ferita come si è detto ai dati di tutta l'Italia, mostra una sola cuspide, decisamente eccentrica e rivolta verso il periodo di maggiore frequenza.

Anche il grafico di Costantinesco conferma questa nostra osservazione, mostrando in effetti soltanto delle cuspide elevate nell'inverno seguite da profonde depressioni estive. Anni fa si era notato un parallelismo assai significativo fra il comportamento stagionale dell'epatite virale e quello della poliomielite e ciò era stato considerato una prova dell'appartenenza di entrambe le malattie al gruppo delle enterovirosi. Oggi tale confronto non si può effettuare, essendo la poliomielite praticamente scomparsa e non essendovi altre enterovirosi clinicamente tanto rilevanti da poter entrare nelle statistiche ufficiali. Abbiamo pertanto tentato di usare come termine di confronto il tifo. Notoriamente infatti la presenza del virus epatitico è ritenuta potenzialmente possibile nelle acque che risultino inquinate da enterobatteri. Degna di menzione, anche se difficile a spiegarsi, è la constatazione che il comportamento di questa malattia, anziché presentare qualche analogia con quello dell'epatite, è diametralmente opposto ad esso (graf. 11), come ha rilevato anche Vezzoso (1967). Il tifo presenta, infatti, una graduale ascesa nei mesi primaverili ed estivi ed un massimo ad ottobre.



Graf. 10 - Casi denunciati di epatite infettiva in Italia nel 1966, per mese.

In conclusione riteniamo di poter affermare che la presenza di due cuspidi annuali nell'andamento della malattia è un fenomeno tutt'altro che costante e che spesso si osserva invece una sola cuspide nei mesi invernali, seguita da una profonda depressione durante quelli estivi.



Graf. 11 - Casi denunciati di epatite infettiva e di tifo in Italia nel 1966, per mese.

## DISTRIBUZIONE IN FUNZIONE DELL'AMBIENTE SOCIALE

*Confronto fra i dati di Milano e quelli della provincia*

Un'analisi completa ed esauriente della frequenza dell'epatite nel Comune e nella provincia di Milano è stata fatta, assai recentemente, da Vezzoso e Molese (1967) e noi, non volendo tornare su un argomento così accuratamente indagato, ci siamo proposti di eseguire sui dati della città e della provincia soltanto ricerche comparative sull'età d'insorgenza della malattia.

Negli anni 1965-1966 in provincia sono risultate più rare le epatiti fra i soggetti superiori ai 17 anni (670 contro 871 in città) e più frequenti quelle fra i soggetti di età inferiore (1.508 contro 892 in città). L'interpretazione a nostro avviso non è difficile: in città le condizioni igieniche sono migliori e per questo, e forse per le più frequenti occasioni di esporci al virus SH, sono relativamente più frequenti le epatiti degli adulti; in campagna (anche se non tutta la provincia di Milano rappresenta un test ideale di ambiente agricolo) succede esattamente il contrario. Con le nostre collimano perfettamente le osservazioni fatte da Miloicich nel 1965 in Jugoslavia ed anche le conclusioni da lui tratte concordano con le nostre.

*Diffusione familiare della malattia*

Un altro metodo per lo studio della diffusione dell'epatite nei diversi ambienti sociali può essere rappresentato da indagini sulla diffusione familiare della malattia. Raska e Radkowsky (1959) poterono constatare, studiando 2.000 famiglie in cui vi era stato un caso di infezione primaria manifesta, una morbosità successiva del 30%. Brooks e altri (1953), studiando 29 famiglie, avevano trovato la comparsa di un secondo caso di ittero in 14 (cioè quasi nel 50% dei casi). Gelperin e Hampton (1955) poterono dimostrare che uno dei fattori favorenti la diffusione della malattia è il numero dei componenti della famiglia. Havens (1957) constatò che i bambini sono frequentemente i primi ad ammalare e sembrano costituire la sorgente dell'infezione per gli adulti. Per quanto riguarda il grado d'infeziosità dell'epatite infettiva fra gli stessi bambini, si può citare una ricerca di Evans (1942), che ha paragonato la frequenza dei casi secondari con quella dei casi primari, per diverse malattie, in un ospedale pediatrico. Egli notò così che l'epatite occupa un posto intermedio fra le malattie ad elevata contagiosità e quelle a bassa contagiosità (tav. 3).

Prendendo in considerazione 684 casi osservati nel comune di Milano nel 1965 ci è stato possibile constatare anamnesticamente l'esistenza di precedenti epatitici nell'ambito familiare in 90 casi (13,2%). Questa

TAV. 3 — CASI PRIMARI E CASI SECONDARI PER ALCUNE MALATTIE INFETTIVE TRA I DEGENTI DI UN OSPEDALE PEDIATRICO (Evans, 1942)

MALATTIE	CASI PRIMARI (a)	CASI SECONDARI (b)	INDICE DI CONTAGIOSITÀ $\left(\frac{b}{a}\right)$
Varicella . . . . .	10	9	0,9
Rosolia . . . . .	6	5	0,8
Parotite . . . . .	5	3	0,6
Epatite . . . . .	11	6	0,6
Pertosse . . . . .	12	5	0,4
Scarlattina . . . . .	11	1	0,1

diffusione familiare fu constatata soprattutto nell'età infantile (tav. 4), confermando l'osservazione di alcuni Autori secondo cui la diffusione familiare dell'epatite interessa particolarmente i bambini (altri affermano che per solito l'epatite del bambino può trasmettersi ad altri bambini o ad adulti, mentre l'eventualità inversa sarebbe rarissima). Tuttavia i nostri dati sono insufficienti per confermare questa affermazione, che per il suo interesse epidemiologico meriterebbe un'indagine accurata.

Il miglior metodo per impostare questa ricerca ci sembra essere quello usato da Costantinesco (1965), che prende in esame in una sola

TAV. 4 — 684 MALATI DI EPATITE PER CLASSI DI ETÀ E CASI DI PRECEDENTI EPATITI ACCERTATI NELL'AMBIENTE FAMILIARE (Milano, 1965)

CASI OSSERVATI		CASI ACCERTATI	
CLASSI DI ETÀ (anni)	N	N	per 100 casi osservati
Fino a 5 . . . . .	99	20	20,2
6-10 . . . . .	124	22	17,7
11-15 . . . . .	80	17	21,3
16-20 . . . . .	59	8	13,6
21-25 . . . . .	107	10	9,3
26-30 . . . . .	29	2	6,9
31-35 . . . . .	39	3	7,7
36-40 . . . . .	29	2	6,9
41-45 . . . . .	22	2	9,1
46-50 . . . . .	13	1	7,7
51-55 . . . . .	31	1	3,2
56-60 . . . . .	12	1	8,3
60 e + . . . . .	40	1	2,5
TOTALE . . . . .	684	90	13,2

tavola (tav. 5) le quattro diverse possibilità di contagio in rapporto al tempo intercorso tra i diversi casi (in pratica espressione del periodo d'incubazione), elemento questo d'importanza notevole non considerato nella nostra indagine. Considerando particolarmente dimostrativi per un contagio familiare i casi insorti nel giro di un mese, si può vedere che le eventualità più frequenti sono:

- 56 casi di contagio da bambino a bambino;
- 8 casi di contagio da bambino ad adulto;
- 7 casi di contagio da adulto ad adulto;
- 3 casi di contagio da adulto a bambino.

TAV. 5 — CASI DI CONTAGIO FAMILIARE DI EPATITE INFETTIVA TRA SOGGETTI DI DIVERSA ETÀ, SECONDO L'INTERVALLO

INTERVALLO (mesi)	DA BAMBINI		DA ADULTI	
	a bambini (88 famiglie)	ad adulti (33 famiglie)	ad adulti (56 famiglie)	a bambini (32 famiglie)
12 . . . . .	2	3	3	2
11 . . . . .	—	2	3	1
10 . . . . .	3	1	1	1
9 . . . . .	1	2	7	2
8 . . . . .	—	1	3	2
7 . . . . .	3	1	1	1
6 . . . . .	—	1	6	3
5 . . . . .	3	3	6	4
4 . . . . .	3	5	2	6
3 . . . . .	3	4	8	4
2 . . . . .	14	2	11	3
1 . . . . .	56	8	7	3

Lo stesso Autore, osservando poi che in 5.893 casi di epatite la proporzione dei casi secondari arrivava per i bambini al 4,8% e per gli adulti solo allo 0,6%, è giunto alla conclusione che l'epatite dell'adulto è una malattia « fermata », cioè non trasmissibile. La scarsissima probabilità statistica che un'epatite infettiva si possa diffondere fra persone adulte sembra così dare ragione a chi afferma essere inutile l'isolamento degli epatitici.

Un'altra indagine che abbiamo avuto la possibilità di svolgere a Milano per studiare i fattori che possono favorire il contagio familiare è quella sulle condizioni igieniche dell'abitazione. Si è infatti constatato da più parti che tale contagio è tanto più facile quanto più alta è la promiscuità e più carente l'igiene domestica: sarebbe, in altre parole, meno frequente laddove le condizioni igieniche sono buone e minore è

l'affollamento delle abitazioni. Ad esempio, quando in famiglia compare un caso di epatite, i familiari hanno molte maggiori possibilità di ammalare se le condizioni igieniche dell'abitazione sono precarie. Significativa in questo senso è l'osservazione fatta da Vezzoso (1967) secondo cui la maggiore incidenza dell'epatite nella provincia di Milano si verifica nei centri della fascia industriale a nord della città, ove più pesantemente ha inciso il fenomeno dell'immigrazione. Interessanti ricerche sono state eseguite nel 1965 nella città di Albany (N. Y.) da Lobel, che poté concludere che l'epatite risulta più frequente tra le classi meno abbienti, per cui si potrebbe affermare che l'elemento più validamente correlabile con la frequenza della malattia è il reddito familiare. Egli vide altresì che negli ambienti sociali più colpiti prevale l'epatite dei giovani (Rondanelli, 1967).

Ai fini della nostra ricerca abbiamo classificato le abitazioni, sotto il profilo igienico, in « buone », « discrete » e « non buone ». Nella tavola 6 riportiamo il numero di casi di epatite osservati in ciascun tipo di abitazione e quello dei casi in cui poté essere dimostrato un altro caso in famiglia. L'indice di contagiosità dovrebbe risultare tanto più elevato quanto maggiore è la possibilità di contagio familiare. Dalla tavola 6 risulterebbe che l'indice delle abitazioni « buone » è più alto di quello delle abitazioni igienicamente scadenti, tuttavia se si prendono in considerazione solo i casi osservati in soggetti di età inferiore ai 15 anni si rileva che l'indice di contagiosità dei giovani è più elevato nelle abitazioni « non buone ». Si può osservare però che il numero delle abitazioni dell'ultima classe è relativamente troppo piccolo; sarebbe quindi interessante disporre di dati raccolti in località dove le abitazioni igienicamente mediocri e pessime rappresentano la maggioranza.

TAV. 6 — INDICE DI CONTAGIOSITÀ FAMILIARE DELL'EPATITE INFETTIVA SECONDO IL TIPO DELL'ABITAZIONE

TIPO DELL'ABITAZIONE	CASI OSSERVATI			INDICE DI CONTAGIOSITÀ	
	N (a)	con casi familiari		$\frac{b}{a}$	$\frac{c}{a}$
		totale (b)	sotto i 15 anni (c)		
Buona . . . . .	269	54	21	0,20	0,07
Discreta . . . . .	201	20	15	0,09	0,07
Non buona . . . . .	105	12	12	0,11	0,11

#### RICERCHE SULLE EPATITI TRASMESSE PER VIA PARENTERALE

Un tentativo di calcolare, sia pur approssimativamente, mediante delle indagini statistiche l'entità delle epatiti trasmesse per via parenterale ci pare giustificato dalle difficoltà che finora hanno bloccato ogni altro tipo d'indagine.



Una buona ricerca venne eseguita in questo senso da Costantinesco nel 1965. Egli interrogò 1.508 persone (800 ammalati di epatite e 708 soggetti di controllo) ed ottenne i dati riportati nella tavola 7.

TAV. 7 — CASI CON O SENZA PRATICHE PARENTERALI O RICOVERI OSPEDALIERI NELL'ANAMNESI, IN UN GRUPPO DI EPATITICI E IN UN GRUPPO DI CONTROLLO

SOGGETTI	TOTALE	CON ANAMNESI POSITIVA %	CON ANAMNESI NEGATIVA %
<i>Dati di Costantinesco</i>			
<i>Epatitici</i> . . . . .	800	70,7	29,3
Sani . . . . .	258	26,9	73,1
Malati acuti . . . . .	241	42,8	57,2
Malati cronici . . . . .	209	51,1	48,9
<i>Dati degli Autori</i>			
<i>Epatitici</i> . . . . .	26	67,5	32,5
Sani . . . . .	12	8,0	92,0
Malati acuti . . . . .	61	32,5	67,5
Malati cronici . . . . .	58	81,0	19,0

Su 800 ammalati di epatite aveva avuto nei 6 mesi precedenti la comparsa dell'ittero, iniezioni o ricoveri ospedalieri il 70,7%, percentuale superiore a quella rilevata negli stessi ammalati cronici, soggetti evidentemente a numerosi ricoveri ed a cure protratte. Sulla base di questi dati Costantinesco affermò che il 70% delle epatiti è da inoculazione e citò un'analogia osservazione fatta da Ivan nel 1961 a Bucarest (66,6%).

Una ricerca analoga è stata da noi eseguita a Milano su un gruppo di soggetti giunti casualmente alla nostra osservazione. I nostri dati pur essendo meno clamorosi di quelli di Costantinesco, confermano in parte il fenomeno da lui osservato (tav. 7).

In base a queste osservazioni si dovrebbe ritenere che l'ambiente ospedaliero, ove non mancano occasioni per iniezioni, ecc., rappresenti per i ricoverati un perenne pericolo di contagio. In effetti, gli Autori che si sono occupati dell'argomento, ritengono che questa possibilità sussista realmente. Selander (1939), studiando una casistica di 14 anni (dal 1924 al 1938), osservò che su 960 casi di epatite 274 (pari al 28%) comparvero in pazienti che nel corso dell'anno precedente avevano avuto un ricovero ospedaliero e ne dedusse che chi va in ospedale affronta un rischio di ammalarsi di epatite superiore di 40 volte a quello esistente per il resto della popolazione. Questa conclusione ci sembra però peccare di una certa esagerazione: infatti secondo Creutzfeld (1966) ricerche su ex degenti permetterebbero di rilevare in Germania una frequenza di epatite

di 350 casi per 100.000 soggetti, frequenza al massimo 10 volte più alta di quella fra la popolazione generale; secondo Daughtery (1962) soltanto nel 6,6% degli ammalati di epatite si riscontrerebbe un ricovero ospedaliero nei 6 mesi precedenti.

Un maggior numero di ricerche sono state dedicate in particolare alla valutazione della frequenza dell'epatite post-trasfusionale. Anche queste ricerche non sono scevre di difficoltà e spesso sfociano in conclusioni non univoche: si trovano infatti citate percentuali dello 0,6 per la Germania e del 6 per il Giappone. Negli USA si calcolò per il 1960 una percentuale dell'1, per il 1962 del 3, per il 1965 del 4,9 (Mosley). Il lavoro da cui si è rilevato quest'ultimo dato riporta però cifre molto diverse per i vari Stati dell'Unione, anche se geograficamente vicini (tav. 8).

TAV. 8 — CASI DI EPATITE INFETTIVA OSSERVATI IN SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRASFUSIONE IN ALCUNI STATI DEGLI USA (Mosley, 1965)

S T A T I	SOGGETTI TRASFUSI		Epatitici per 100 trasfusi
	Totale	con successiva epatite	
Arkansas . . . . .	114	6	5,3
Colorado . . . . .	161	8	5,0
Connecticut . . . . .	354	14	4,0
Haway . . . . .	42	3	7,1
Kansas . . . . .	211	3	1,4
Louisiana . . . . .	212	13	6,1
Michigan . . . . .	738	15	2,0
New Jersey . . . . .	877	94	10,7
North Carolina . . . . .	268	3	1,1
Oregon . . . . .	359	7	1,9
Pennsylvania . . . . .	870	49	5,6
Rhode Island . . . . .	73	5	6,8
West Virginia . . . . .	91	3	3,3
Wisconsin . . . . .	120	1	0,8
TOTALE . . .	<b>4.490</b>	<b>224</b>	<b>4,9</b>

La percentuale del 4,9% non appare rilevante, ma aumenta molto se la ricerca viene impostata più razionalmente, cioè tenendo conto sia della possibilità di epatiti anitteriche che del numero delle trasfusioni effettuate. Per il dépiage delle forme anitteriche non vi è altro mezzo che eseguire sistematicamente determinazioni dell'attività transaminasica in tutti i soggetti trasfusi: ciò ha permesso a tutti gli Autori di rilevare che la frequenza con cui si osservano alti valori serici di questo enzima è notevole. Shimizu e Collaboratori riferiscono che su 175 soggetti di

varia età sottoposti a trasfusioni di sangue il 64,5% presentarono un aumento dell'attività GPT. Tenendo conto anche del numero delle trasfusioni effettuate, questo Autore poté affermare che la positività dei tests enzimatici risulta tanto più probabile quanto maggiore è il numero delle trasfusioni praticate, aumentando fino all'80% dei casi nei soggetti che avevano avuto 26 trasfusioni o più. Un'importante ricerca in questo senso è stata eseguita recentemente (1966) in Germania da Creutzfeld (tav. 9). Non pensiamo però che si possa dare gran credito alla constatazione, sempre di Creutzfeld, secondo cui la frequenza dell'epatite itterica raggiunge il suo massimo dopo 3 flaconi mentre quella anitterica lo raggiunge solo dopo 4 o più flaconi.

TAV. 9 — CASI DI EPATITI IN SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRASFUSIONE, SECONDO IL NUMERO DELLE TRASFUSIONI E LA PRESENZA DELL'ITTERO (Creutzfeld, 1966)

NUMERO DELLE TRASFUSIONI	Soggetti trasfusi	CASI DI EPATITI		
		con ittero %	senza ittero %	Totale %
0 . . . . .	100	—	1,0	1,0
1 . . . . .	97	1,0	6,2	7,2
2 . . . . .	33	3,0	12,2	15,2
3 . . . . .	21	9,5	9,5	19,0
4 . . . . .	13	7,7	15,4	23,1
5-10 . . . . .	45	6,7	15,5	22,2
Oltre 10 . . . . .	21	14,3	14,3	28,6

Una ricerca sistematica dei casi di epatite virale post-trasfusionale è stata impostata anche da uno di noi in collaborazione con l'AVIS di Milano allo scopo di ottenere aggiornati e validi elementi sull'incidenza della complicanza epatitica post-trasfusionale, sul suo decorso, sulla sua mortalità e sulla ricerca di eventuali concause favorenti. In primo luogo, pur conoscendo l'inattendibilità di ogni ricerca sui donatori che spesso sono perfettamente sani anche se portatori di virus epatico, abbiamo svolto un'indagine su questi soggetti. In secondo luogo è stata programmata ed attuata una sistematica operazione di controllo di un gruppo di pazienti trasfusi. Poiché il test delle transaminasi seriche, pur con le note limitazioni, è tuttora il mezzo più attendibile e più corrente per il riconoscimento di un'epatite virale in atto, anche se con manifestazioni cliniche attenuate o assenti, ci siamo avvalsi di esso per condurre le prove di cui sopra. Per la ricerca sui donatori sono state effettuate, nel corso di 11 mesi, 33.113 determinazioni di tale attività enzimatica (GOT e GPT) in tutti i donatori dell'AVIS di Milano, al momento della donazione stessa. Lo 0,62% mostrava valori di SGOT > 55 U e SGPT > 50 U (tav. 10). Tali

TAV. 10 — RISULTATI DEL TEST DELLE TRANSAMINASI SUI DONATORI AVIS DI MILANO DALL'OTTOBRE 1965 ALL'AGOSTO 1966

M E S I	Tests eseguiti	TRANSAMINASI PATOLOGICHE	
		N	%
Ottobre . . . . .	1.385	14	1,01
Novembre . . . . .	2.877	36	1,25
Dicembre . . . . .	2.684	30	1,02
Gennaio . . . . .	3.697	24	0,65
Febbraio . . . . .	2.200	17	0,77
Marzo . . . . .	3.131	11	0,35
Aprile . . . . .	4.043	14	0,35
Maggio . . . . .	4.708	24	0,51
Giugno . . . . .	3.786	16	0,42
Luglio . . . . .	3.069	15	0,49
Agosto . . . . .	1.533	5	0,33
TOTALE . . .	<b>33.113</b>	<b>206</b>	<b>0,62</b>

flaconi di sangue con transaminasi aumentate sono stati scartati dalla distribuzione.

Per la ricerca sui pazienti trasfusi, abbiamo raccolto dati anamnestici e clinici al momento della trasfusione ed abbiamo praticato mensilmente, per i sei mesi successivi, il dosaggio delle transaminasi seriche. Le risultanze delle indagini di laboratorio, unitamente ai dati clinici e di decorso, ci hanno permesso di documentare una probabile infezione epatitica virale post-trasfusionale in 8 casi su 67 pazienti, che avevano ricevuto da una a più di dieci trasfusioni (11,9%). Va notato che due soli pazienti di questi 8 presentavano ittero (tav. 11).

La ricerca su riferita è tuttora in fase di esecuzione e pertanto non ci è permesso di trarre nessuna considerazione conclusiva, anche se i dati preliminari sembrano documentare anche per il nostro Paese la notevole incidenza della complicazione epatitica post-trasfusionale.

#### LA DIFFUSIONE DELL'EPATITE VIRALE NELL'AMBIENTE SANITARIO

E' comparso abbastanza di recente in Bulgaria un lavoro di Jantchew dal titolo: *L'epatite epidemica come malattia professionale dei lavoratori sanitari*. L'Autore afferma che gli addetti alle professioni sanitarie che si ammalano di epatite rappresentano il 3,42% di tutti i casi osservati. Riferiti alla popolazione in età lavorativa, questi casi rappresentano il 7,94%, mentre la percentuale del personale sanitario sul totale

TAV. 11 — RISULTATI DEL TEST DELLE TRANSAMINASI SU UN GRUPPO DI SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRASFUSIONE, SECONDO IL NUMERO DELLE TRASFUSIONI

NUMERO DI TRASFUSIONI	Soggetti controllati	EPATITE POST-TRASFUSIONALE	
		N	%
1. ....	15	—	—
2. ....	7	—	—
3. ....	7	—	—
4. ....	10	3 (*)	33,3
5. ....	6	2	33,3
6. ....	4	1	25,0
7. ....	—	—	—
8. ....	2	—	—
9. ....	4	1	25,0
10. ....	1	—	—
Oltre 10. ....	2	1 (**)	50,0
n.i. ....	9	—	—
TOTALE. . .	<b>67</b>	<b>8</b>	<b>11,9</b>

(\*) Di cui un caso con ittero. - (\*\*) Con ittero.

delle forze di lavoro è nettamente inferiore. Osservazioni come questa oggi si sono fatte abbastanza numerose ed hanno indotto parecchi Paesi ad includere l'epatite virale fra le malattie professionali degli addetti alle professioni sanitarie. Riteniamo perciò che uno studio sulla diffusione dell'epatite virale tra il personale sanitario sia utile, anche perché la letteratura su questo argomento si va facendo di giorno in giorno più ricca.

In Europa le prime segnalazioni sono partite da Paesi di lingua tedesca. Hahn (1955) affermò che gli appartenenti alle professioni sanitarie ed assistenziali si ammalano di epatite più spesso che non il resto della popolazione e i più colpiti sarebbero i laboratoristi, che più frequentemente vengono a contatto col materiale infettante, mentre secondo Jungk (1953) sarebbero gli internisti, i chirurghi e gli anatomopatologi. Da un'inchiesta condotta fra i medici in Austria è risultato che il 30% aveva contratto l'epatite (Friedberger, 1956). In Francia è stato pubblicato recentemente un lavoro (Gaultier, 1963) in cui si dice che su 30.000 medici 800 avevano avuto l'epatite. Una segnalazione americana parla di 72 casi osservati in otto anni fra le allieve infermiere che prestavano servizio in un orfanatrofio (Capps, 1952). Secondo dati raccolti da Pechenenko nell'Unione Sovietica tra i medici la frequenza dell'epatite sarebbe una volta e mezza quella osservata nella popolazione (tra gli stomatologi 4-5 volte). Egli constatò anche che negli asili infantili e negli

ospedali le infermiere sono frequentemente contagiate dai bambini e dai pazienti. Nel corso di un'epidemia osservata da Ward (1958) in un istituto per minorati psichici in USA la proporzione dei colpiti fu del 25% fra i ricoverati e del 40% fra il personale. Particolarmente esposti sarebbero gli addetti ai centri di dialisi extracorporea (Lancet, 1965). Assai recente è un'indagine eseguita da Byrne (1966) in USA. Vi venne calcolata per i lavoratori sanitari l'incidenza di epatite di 69 casi per 100.000 abitanti (mentre quella fra la popolazione non supera i 15 casi).

In Italia non abbiamo finora avuto notizie di ricerche di questo genere; abbiamo pertanto svolto un'accurata analisi dei dati a nostra disposizione. Le nostre ricerche si sono iniziate con un confronto tra i dati relativi all'incidenza dell'epatite nel periodo 1960-64 fra il personale infermieristico di alcuni ospedali di Milano e fra la popolazione. Abbiamo preso in esame il personale dei due maggiori ospedali di Milano: il Policlinico (circa 1.800 letti) e l'Ospedale di Niguarda (circa 2.600 letti). Nei 5 anni vennero ricoverati complessivamente 499 ammalati di epatite, di cui 460 (92%) a Niguarda e 39 (8%) al Policlinico.

Nella tavola 12 è riportata anno per anno l'incidenza dell'epatite fra la popolazione e fra il personale ospedaliero. Complessivamente nel quinquennio l'incidenza fra questo personale sarebbe stata circa 16 volte quella osservata fra la popolazione. Su questi dati però si debbono fare

TAV. 12 — CASI DI EPATITE INFETTIVA NELLA POPOLAZIONE E NEL PERSONALE INFERMIERISTICO DI DUE OSPEDALI DI MILANO NEL QUINQUENNIO 1960-64

ANNI	POPOLAZIONE	CASI DI EPATITE		PERSONALE INFERMIER.	CASI DI EPATITE	
		N	%		N	%
1960 . . . . .	1.472.471	98	0,07	1.583	8	5,1
1961 . . . . .	1.521.481	136	0,09	1.598	5	3,1
1962 . . . . .	1.587.211	198	0,12	1.719	5	2,9
1963 . . . . .	1.629.051	319	0,20	1.804	3	1,7
1964 . . . . .	1.665.811	561	0,34	1.868	2	1,1
TOTALE . . .	<b>7.876.025</b>	<b>1.312</b>	<b>0,17</b>	<b>8.572</b>	<b>23</b>	<b>2,8</b>

due riserve, che tuttavia a nostro avviso non sono tali da metterne in dubbio la significatività, anche perché si annullano a vicenda: il numero di epatiti segnalate fra la popolazione è molto inferiore alla realtà per carenza di denunce, mentre veritiero è il dato relativo al numero di epatiti fra il personale sanitario; sui dati relativi alla popolazione incidono pesantemente le epatiti dei bambini, che ovviamente non interessano l'altra categoria.

Il confronto tra i dati relativi alle categorie sanitarie con quelli di altre categorie professionali (tav. 13) permette di affermare che l'inci-

TAV. 13 — CASI DI EPATITE INFETTIVA IN ALCUNE CATEGORIE PROFESSIONALI E IN SOGGETTI IN CONDIZIONE NON PROFESSIONALE A MILANO NEL 1965

PROFESSIONE O CONDIZIONE NON PROFESSIONALE	Soggetti	Casi di epatite	
		N	%
Personale sanitario . . . . .	8.000	13	1,63
Insegnanti . . . . .	10.000	8	0,80
Impiegati . . . . .	240.000	71	0,30
Operai . . . . .	330.000	61	0,18
Domestici . . . . .	50.000	12	0,24
Casalinghe . . . . .	350.000	65	0,19
Ragazzi fino a 14 anni . . . . .	250.000	309	1,24

denza dell'epatite fra gli addetti alle professioni sanitarie è superiore a quella osservata nelle altre categorie e persino a quella tra i bambini.

L'analisi dei dati del solo Policlinico, meglio controllabili, ci ha permesso di renderci conto della diversa incidenza della malattia fra il personale medico e quello infermieristico e fra gli addetti ai reparti medici, a quelli chirurgici ed ai cosiddetti servizi (tav. 14). In base a tale analisi possiamo affermare che:

- i medici sembrano essere notevolmente più esposti al contagio;
- fra i sanitari si nota un'incidenza di gran lunga maggiore fra i chirurghi e gli addetti ai reparti chirurgici;

TAV. 14 — NUMERO MEDIO ANNUO DI EPATITI INFETTIVE NEL PERSONALE SANITARIO DELL'OSPEDALE POLICLINICO DI MILANO NEL QUINQUENNIO 1960-1964, PER CATEGORIA E REPARTO

CATEGORIE	PERSONALE	EPATITI	
		N	%
<i>Reparti medici</i>			
Medici . . . . .	106	0,67	6,3
Infermieri . . . . .	157	0,66	4,2
<i>Reparti chirurgici</i>			
Medici . . . . .	108	2,20	20,4
Infermieri . . . . .	177	0,66	3,7
<i>Servizi vari</i>			
Medici . . . . .	30	0,11	3,7
Infermieri . . . . .	152	0,33	2,2

— fra il personale infermieristico non si notano differenze notevoli in rapporto ai diversi ambienti di lavoro.

L'interesse di questi dati sarebbe notevole se essi potessero essere confermati e completati da ricerche di più vasta portata eseguite su tutto il territorio nazionale. E' vero che ricerche di questo tipo di solito non vanno a buon fine, per un cumulo di ragioni, ma riteniamo che questa sia proprio la sede adatta per dare lo spunto ad un'inchiesta di questo genere. Essa potrebbe essere svolta invitando i Medici Provinciali a far compilare di anno in anno dalle singole amministrazioni ospedaliere dei questionari sul tipo di quello allegato. Qualora dimostrasse, come noi crediamo, una più alta frequenza di epatiti fra gli addetti alle professioni sanitarie, la discussione si sposterebbe sul terreno della profilassi e la disponibilità di un'analitica documentazione statistica sulla frequenza della malattia nell'ambito delle diverse categorie e dei diversi servizi avrebbe una grande importanza. Per poter approntare un razionale programma di misure profilattiche bisognerebbe però sapere quante epatiti sono da ascrivere al tipo IH e quante al tipo SH: entrambe le possibilità di contagio sono infatti teoricamente possibili per il personale sanitario.

Il virus IH è presente nel sangue all'inizio della malattia, ma la viremia è di breve durata, protraendosi al massimo fino all'ottava giornata. Questo periodo di viremia rende teoricamente possibile la trasmissione con le modalità proprie dell'epatite da siero, ma è poco probabile che ciò si verifichi in maniera rilevante (Gaultier, 1963). Il virus si elimina con le feci per alcune settimane; solo i bambini possono eliminarlo per alcuni mesi. Il contagio in questo caso avviene per via orale e per questo l'epatite merita la denominazione di « malattia delle mani sporche » (Gaultier, 1963). Si è visto infatti che in ambienti ospedalieri dove il personale si contagiava con grande frequenza la situazione si è normalizzata dopo la messa in atto scrupolosa delle comuni norme d'igiene infermieristica (Capps, 1952).

La possibilità che il personale ospedaliero si contagi con il virus SH sono senz'altro più frequenti, sia per l'uso personale di strumenti (siringhe) in precedenza usati per malati di epatite o semplicemente per portatori di virus e non convenientemente sterilizzati, sia per la possibilità che accidentalmente tracce di sangue infetto possano penetrare attraverso lesioni della cute. Si è dimostrato infatti che la quantità di materiale infettante necessaria per trasmettere la malattia è minima (anche un quarantesimo di mm/cubo).

Quello che è fondamentale a questo punto mettere in evidenza è che la fonte del contagio non è rappresentata quasi mai da ammalati di epatite in fase conclamata: le prove in questo senso vanno facendosi sempre più numerose. Si sono ad esempio sottoposti a controllo 1.443 ammalati di epatite epidemica, dei quali 487 curati a domicilio e 956 iso-



## QUESTIONARIO

## RICOVERI

In totale .....  
 Nei reparti medici .....  
 Per epatite .....

## SANITARI

	N	Casi di epatite
Nei reparti medici .....	.....	.....
Chirurghi e affini .....	.....	.....
Laboratoristi .....	.....	.....
Radiologi .....	.....	.....
Anatomopatologi .....	.....	.....
Pediatri .....	.....	.....
Ostetrici .....	.....	.....

## PERSONALE INFIERMIERISTICO

Donne .....  
 Uomini .....

## CASI DI EPATITE

S E R V I Z I O (a)	M A S C H I		F E M M I N E	
	Infermieri (b)	Aiutanti (b)	Infermieri (b)	Aiutanti (b)
Reparti medici				
Reparti chirurgici				
Corsia				
Sala operatoria				
Reparti pediatrici				
Reparti ostetrici				
Corsia				
Sala parto				
Reparto isolamento				
Reparto dermatologico				
Radiologia				
Laboratori				
Anatomia patologica				

(a) Nei 6 mesi precedenti la malattia. - (b) Riportare in nota l'età dei soggetti colpiti da epatite, durante l'anno, indicando il Servizio.

## ALTRO PERSONALE

	N	Casi di epatite
Addetti alla lavanderia .....	.....	.....
Addetti alle cucine .....	.....	.....
Impiegati .....	.....	.....
Operai .....	.....	.....
Addetti all'assistenza religiosa .....	.....	.....

lati in Ospedale, e si è visto che il contagio di un altro familiare si verificava in proporzioni quasi identiche (1,1%). Secondo Barchiesi (1966) su 380 medici, suore, laboratoristi, infermieri ed altro personale di un servizio per malattie contagiose, in cui vennero ricoverati in 4 anni oltre 7.000 ammalati di epatite, non si osservarono che 7 casi di contagio, mentre in altri reparti dove non erano stati ricoverati ammalati di epatite dichiarata le medie annue d'incidenza, in linea di massima concordi con le nostre osservazioni, furono ben più alte e precisamente:

- 23,7% nei reparti di ostetricia e ginecologia;
- 11,0% nei reparti chirurgici;
- 8,2% nei reparti di medicina;
- 6,2% nei reparti pediatrici.

A ciò possiamo aggiungere che secondo Jantichew (1963) il 49,76% dei lavoratori sanitari che contrassero l'epatite non era in grado di ricordare un contatto con ammalati di questa malattia, il 31,88% ricordava un contatto diretto e il 18,36% di avere praticato su questi pazienti iniezioni od altre pratiche cruente. Circa la metà dei casi perciò debbono essere considerati di origine sconosciuta od almeno non trasmessi da ammalati con epatite conclamata. Per tentare di discriminare se fra questi casi prevalgono quelli trasmessi per via orale o quelli per via parenterale, potrebbe essere utile rilevare quando compare la malattia fra il personale sanitario. Se si potesse infatti dimostrare che il personale ospedaliero (specie quello infermieristico, perché formato per lo più da soggetti che in giovane età passano da un ambiente domestico con ridotta possibilità di contagio ad un altro dove questa possibilità è notevole) è esposto ad ammalare di epatite subito dopo l'inizio del nuovo lavoro, ci si verrebbe a trovare in quella situazione, più volte riscontrata fra i reparti militari, caratterizzata dalla comparsa esplosiva della malattia (esempio tipico di contagio per mezzo di virus IH). Paul (1950) ha potuto dimostrare che a parità di recettività l'incidenza dell'epatite dipende solo dalla maggiore possibilità di contagiarsi. In uno studio eseguito nel 1949 sulle truppe statunitensi egli osservò una frequenza di epatiti del 15% in Germania, del 6% in Giappone e del 2% in territorio metropolitano, dati direttamente proporzionali alla frequenza della malattia fra la popolazione civile. Invece secondo Jantichew il personale sanitario viene colpito a tutte le età e tale osservazione concorda con quanto da noi rilevato nelle categorie sanitarie e nella popolazione di Milano. L'Autore considera tale comportamento una prova che la responsabilità del virus IH è rilevante.

## RIASSUNTO

Gli Autori hanno raccolto i risultati di osservazioni e ricerche da loro condotte per oltre cinque anni. Il loro intendimento è stato quello di individuare, nel vastissimo novero delle informazioni, quelle che possono avere una più stretta relazione con problemi clinici ed una più immediata utilità nella pratica medica e profilattica. Le principali fra queste osservazioni sono quelle che forniscono elementi per discriminare le condizioni, gli ambienti, le circostanze in cui sembra prevalere l'uno o l'altro tipo di epatite virale (ad es. epatite da siero nell'ambiente sanitario ed ospedaliero in genere, epatite infettiva nelle zone e negli ambienti familiari socialmente depressi). Si conclude suggerendo una più approfondita e pianificata ricerca sulla diffusione della epatite nell'ambiente sanitario.

## RESUME

Les Auteurs ont réuni les résultats des observations et des recherches effectuées pendant plus de cinq années. Leur but était d'individualiser, dans le très grand nombre de renseignements, ceux qui peuvent avoir un rapport plus étroit avec les problèmes cliniques et une utilité plus immédiate dans la pratique médicale et prophylactique. Les observations les plus importantes portent sur les éléments nécessaires pour distinguer les conditions, les milieux, les circonstances dans lesquelles l'un ou l'autre type d'hépatite virale semble prévaloir (par exemple, hépatite par sérum dans le milieu sanitaire et des hôpitaux en général, hépatite infectieuse dans les zones et dans les milieux familiaux sous-développés du point de vue social). En conclusion on suggère une recherche plus approfondie et planifiée sur la diffusion de l'hépatite virale dans le milieu sanitaire.

## SUMMARY

The Authors show the results of some observations and researches carried out during more than five years. Their purpose was mainly to identify, among the extensive available material, the information having a more strict relationship with clinical problems, and being more useful in the medical and prophylactic practice. The most important observations give us the elements for discriminating the conditions, the backgrounds, the circumstances in which one or another type of viral hepatitis seems to prevail (e.g.: hepatitis from serum infection among sanitary or hospital staff; infective hepatitis in the zones and family backgrounds underdeveloped from a social point of view). The paper is completed with the suggestion of a deeper and better planned research on the diffusion of hepatitis among sanitary staff.

## BIBLIOGRAFIA

- ANDERSEN T. T.: Acta Med. Scand., 93, 209 (227), 1937.  
 BABUDIERI B., FIASCHI E., NACCARATO R., SCURO L. A., PAPA G., TANGUCCI F.: 5° Congr. It. Microscopia Elettronica, Bologna, 1965. Univ. di Bologna, pag. 43.  
 BARCHIESI A.: Gazzetta Sanitaria, 37, 361, 1966.  
 BYRNE E. B.: JAMA, 195, 118, 1966.  
 BROOKS: cit. da GELIS S. G. HSIA D. Y.: New Engl. J. Med., 249, 400, 1953.  
 BLUMER G.: JAMA, 81, 353, 1923.  
 CAPPS R. B., BENNETT A. M.: *Hepatitis in an infants' orphanage*. Arch. Int. Med., 89, 6, 1952.  
 COCEANI L., DEL GUERCIO P., OKOLICSANYI L., SCURO L. A.: Giorn. Mal. Infettive e Parassitarie, 17, 862, 1965.  
 COSTANTINESCO N., CAJAL N., BIBERI-MORÓIANO S., ZAVATE O.: Presse Méd., 73, 2665, 1965.  
 CREUTZFELD W., SIVERIDT H. J., SCHMITT H., GALLASCH E., ARNDT H. J., BRACHMANN H., SCHMIDT G., TSCHAEPE V.: Dtsche Med. Wschr., 91, 1813, 1966.

- DOUGHTERY W. J., ALTMAN R.: *Am. J. Med.*, 32, 704, 1962.
- EVANS P.: *Brit. Med. J.*, 2, 446, 1942.
- FREYCHE M. J., NIELSEN J.: *Poliomyelitis*. WHO Monograph Series, n. 26, pag. 59, Ginevra.
- FRIEDBERGER Ch., HAIDER M., RISSEL E., WEWALKA F.: *Wien Klin. Wschr.*, 68, 905, 1956.
- GAULTIER M., PRIEUR F.: *Les hépatites à virus dans le milieu hospitalier: leur prévention*. *Arch. Mal. Prof.*, 24, 910, 1963.
- GELPERIN A., HAMPTON W.: *Amer. J. Public Health*, 45, 1327, 1955.
- GIOVANARDI A.: *L'epatite virale*. Convegno Farmitalia, Milano, 13 maggio 1967.
- HAHN H.: *Münch. Med. Wschr.*, 97, 1655, 1955.
- HAVENS W. P.: *JAMA*, 165, 1091, 1957.
- HAVENS W. P.: *Med. Clin. North America*, 51, 653, 1957.
- KACHANI C.: *Nature*, 208, 605, 1965.
- JANTICHEV V., JORDANOV E.: *L'hépatite epidemique comme maladie professionnelle des travailleurs sanitaires*. *Rev. Internat. Hepatol.*, 13, 265, 1963.
- JUNGK G.: *Mschr. Unfallkh.*, 56, 257, 1953.
- LANCET: Editoriale, 1000, 1965.
- LOBEL H. O.: *Am. J. Public Health*, 55, 1176, 1965.
- LOBEL H. O., MCCOLLUM R. W.: *Bull. Org. Mond. Santé*, 32, 675, 1965.
- MILOICIC B.: *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology*, 9, 121, 1965.
- MOSLEY W. J.: *JAMA*, 193, 1007, 1965.
- PAUL J. R.: *Endemiologic Aspects of Hepatitis in U.S. troops in Germany 1946-1950*.
- PECHENENKO: citato da LONIE T. C.: *Resume of current information on infectious hepatitis*. South Pacific Commission, Noumea, Nuova Caledonia.
- RASKA K., RADKOWSKY W. G.: *Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 3, 365, 1959.
- RIGHTSEL W. A., KELTSCH R. A., TAYLOR A. R., BOGGS J. D., McLEAN J. W., CAFF R. B., WEISS C. F.: *JAMA*, 177, 671, 1961.
- RONDANELLI E. G., GORINI P., MORATTI R., AZZARETTI G.: *Min. Med.*, 235, 2002, 3955, 1967.
- SELANDER P.: *Epidemischer und sporadischer Ickterus: eine statistisch-epidemiologische und Klinische Untersuchung*. *Acta Paediatr.* 23, suppl. 4, 1, 1959.
- SHIMIZU V., KITAMOTO O.: *Gastroenterology*, 44, 744, 1963.
- STRÖM J.: *Acta Med. Scand.*, 165, 49, 1959.
- TAYLOR A. R., RIGHTSEL W. A., BOGGS J. D., McLEAN J. W.: *Amer. J. Med.*, 32, 679, 1962.
- TEODORI U., GENTILINI P.: *Relazione al Simposio sulle epatiti virali*, Chianciano, 30 e 31 ottobre 1965.
- VEZZOSO B., MOLESE V.: *Gazz. Sanitaria*, 38, 266, 1967.
- WARD R., KRUGMAN S., GILES J. P., JACOBS A. M., RODANSKY O.: *New Engl. J. Med.*, 258, 407, 1958.



Dott. GIORGIO COSMACINI - Dott. FIORENTINO COSTA  
*dell'Ospedale Maggiore di Milano*

## OSSERVAZIONI CLINICO-STATISTICHE SULLE COLECISTOSI NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI AD ESAME COLECISTOGRAFICO

### PREMESSA

Il termine « colecistosi » (Colleson, 1957; Jutras, 1960; Arianoff, 1966) è da ritenersi appropriato a definire quelle colecistopatie che, fuori dell'ambito delle affezioni tumorali benigne e maligne ed a prescindere dalla presenza o meno di litiasi associata, sono dovute a fattori non flogogeni, congeniti od acquisiti (diatesici, disormonali, dismetabolici) e sono caratterizzate da alterazioni flogistiche.

Noi (Cosmacini e Costa, 1968) riteniamo che le colecistosi possano venire raggruppate nel modo seguente:

Colecistosi iperplastiche:

- adenomiomatosi;
- adenomioma.

Colecistosi tesaurismosiche:

- colesterolosi;
- calcinosi.

*Colecistosi iperplastiche* — Sono affezioni caratterizzate da iperplasia dei tessuti costitutivi della parete colecistica. Tale iperplasia è da ritenersi secondaria all'azione di fattori costituzionali displasizzanti e di fattori ormonometabolici eccitoproliferativi. Essa si manifesta, istologicamente, con adenomatosi della tunica mucosa, miomatosi dello strato muscolare, fibromatosi del connettivo perimuscolare e sottosieroso, neuromatosi dei gangli e dei plessi nervosi parietali; macroscopicamente, con diverticolosi intramurale ed ispessimento della parete colecistica. Diverticolosi intramurale ed ispessimento parietale sono rilevabili radiologicamente mediante colecistografia: essi costituiscono il substrato morfologico dei quadri anatomo-radiografici di *adenomiomatosi* nelle forme generalizzata e segmentaria (figg. 1 e 2) e di *adenomioma* nella forma localizzata (fig. 3).

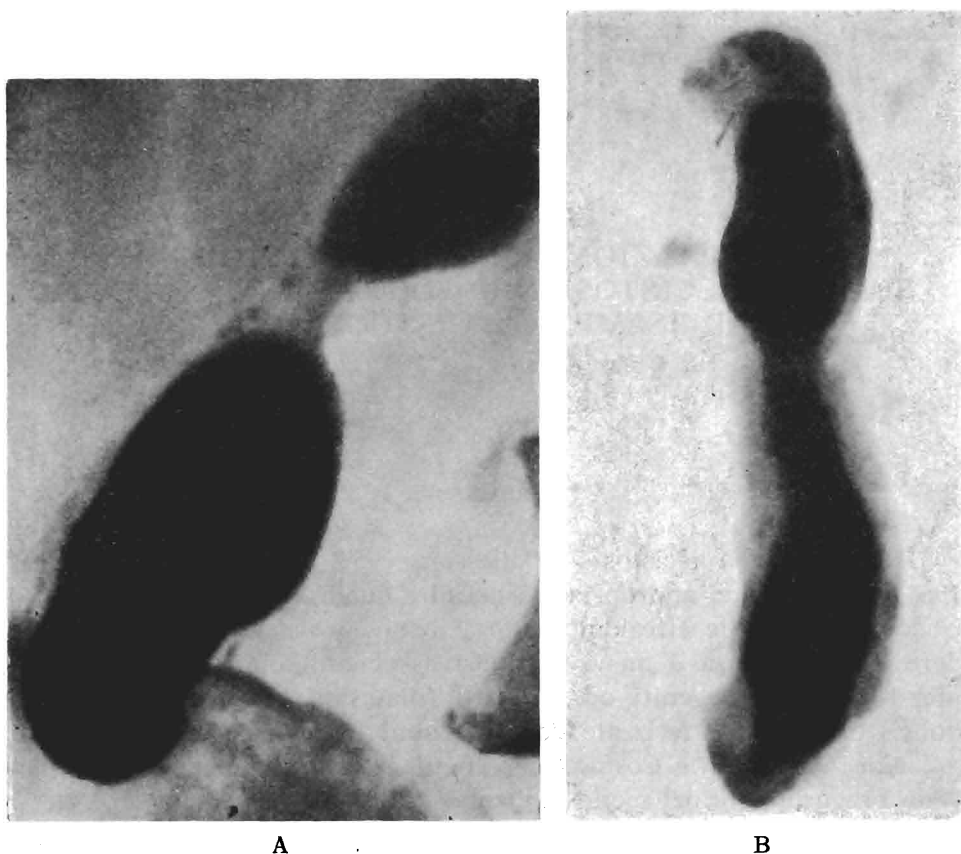


Fig. 1 — Quadro anatomo-radiografico di colecistosi iperplastica (adenomiomatosi).  
 A: opacizzazione dei diverticoli intramurali all'esame colecistografico.  
 B: evidenza dell'ispessimento parietale nel radiogramma del pezzo anatomico.

*Colecistosi tesaurismosiche* — Sono affezioni caratterizzate da sovraccarico dei tessuti costitutivi della parete colecistica da parte di sostanze organiche o minerali. Il sovraccarico parietale di sostanze lipoidi, proprio della *lipoidosi* o *colesterolosi*, si manifesta, istologicamente, con impregnazione colesterolica dell'epitelio mucoso o di voluminosi istiociti aventi sede nel corion; macroscopicamente, con formazione di micronoduli (forma micronodulare diffusa) ovvero di pseudopolipi (forma polipoide). Aspetto micronodulare della mucosa e presenza di formazioni polipoidi sono rilevabili radiologicamente, mediante colecistografia: tali manifestazioni costituiscono rispettivamente il substrato morfologico dei quadri anatomo-radiografici della cosiddetta « colecisti a fragola » e, in molti casi, della cosiddetta « poliposi » (fig. 4).

Il sovraccarico parietale in sali calcarei, proprio della *calcinosi* si manifesta, istologicamente, con deposizione dei sali di calcio nel contesto di una parete colecistica anista o strutturalmente sovvertita, nella

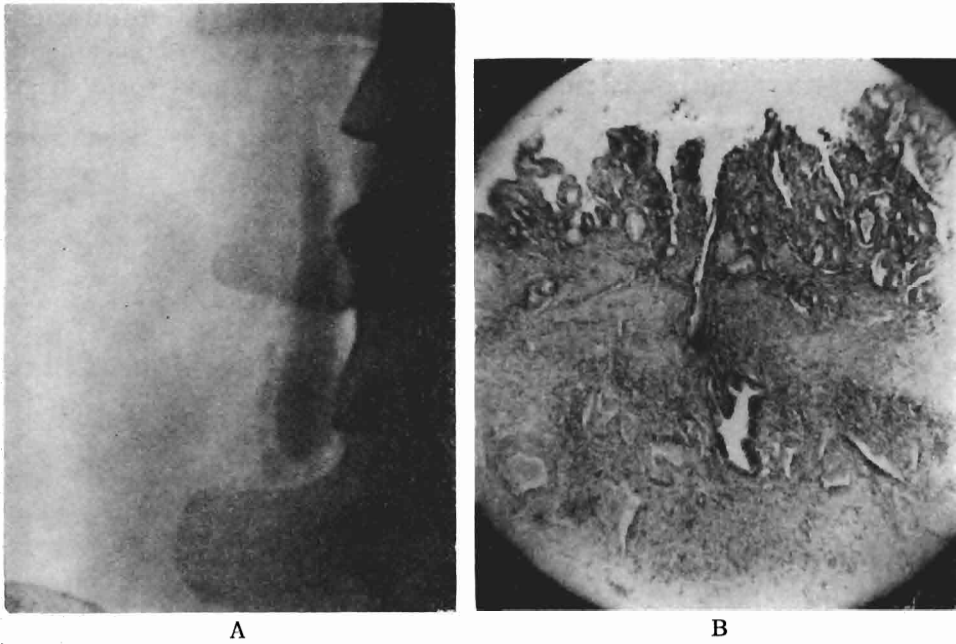


Fig. 2 — Quadro anatomo-radiografico di colecistosi iperplastica (adenomiomatosi). A: opacizzazione dei diverticoli intramurali all'esame colecistografico. B: evidenza della adenomatosi criptica della tunica mucosa, con diverticolo intramurale profondamente innicchiato, nel preparato istologico.

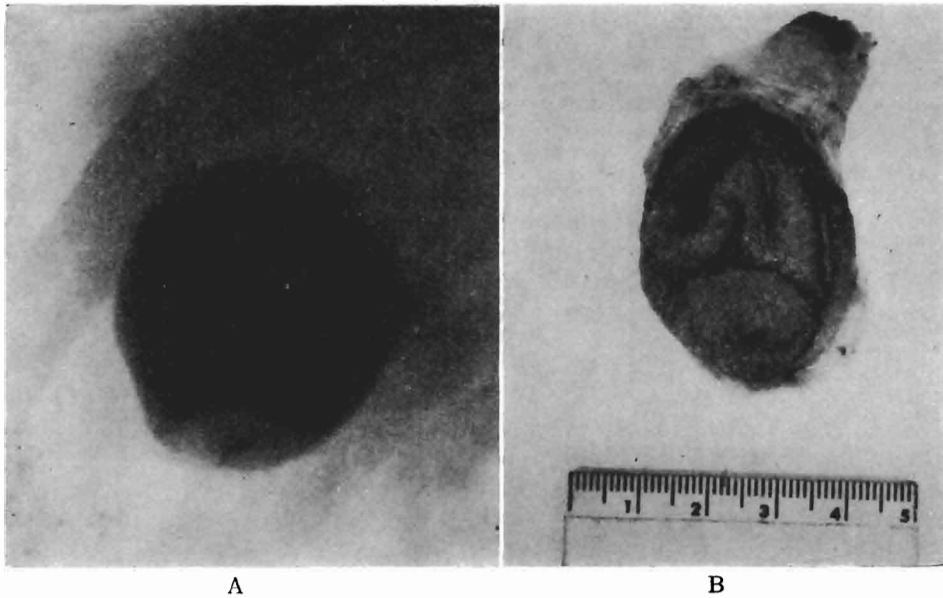


Fig. 3 — Quadro anatomo-radiografico di colecistosi iperplastica (adenomioma). A: difetto di riempimento del fondo cistico, con chiazza radiopaca centrale, all'esame colecistografico. B: voluminosa formazione mio-epiteliale iperplastica ombelicata corrispondente all'immagine radiologica.



quale figurano zone di metaplasia sclero-jalina, zone di infiltrazione parvicellulare e zone di infarcimento lipoidosico; macroscopicamente, con trasformazione parziale o totale della colecisti in una sorta di gu-

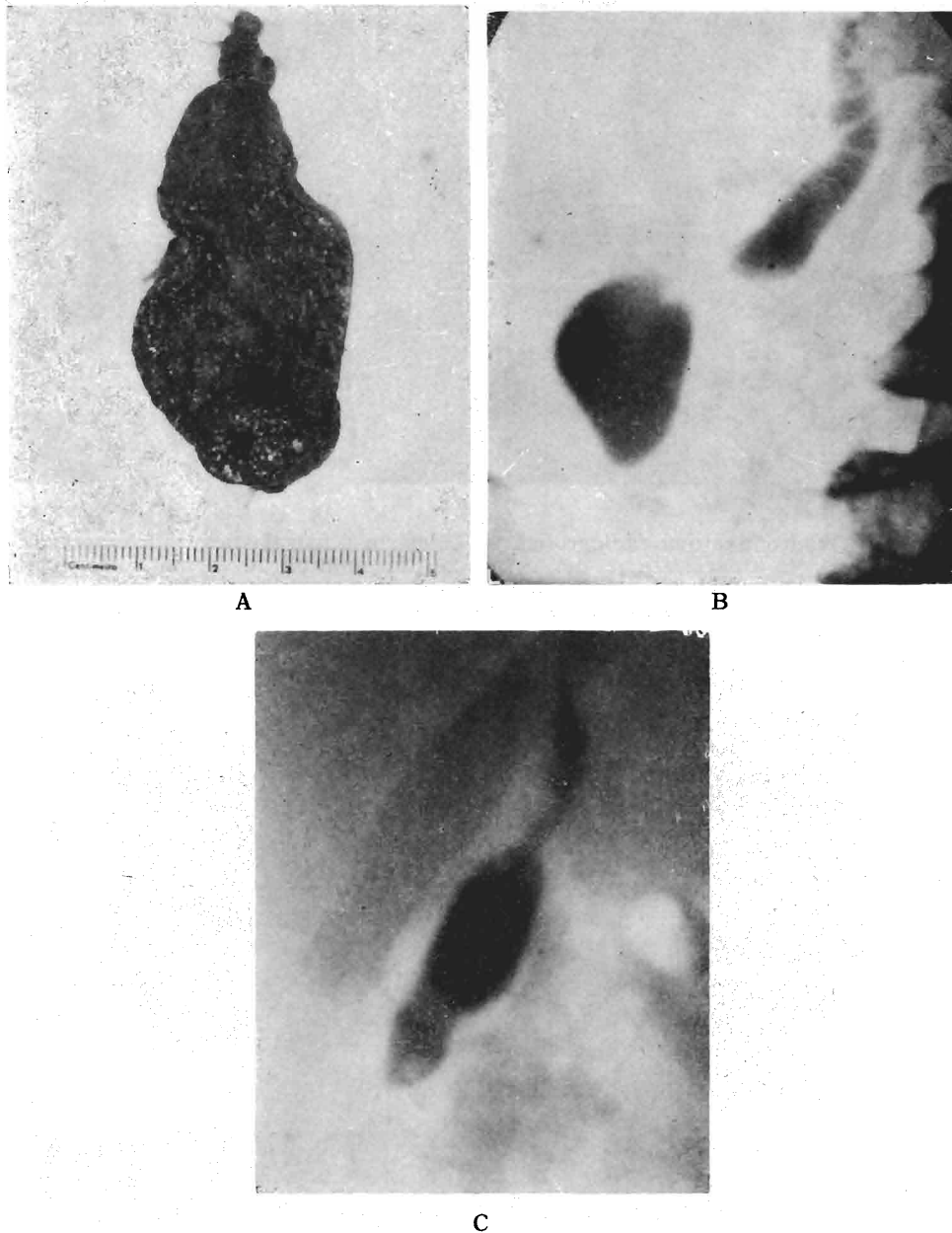


Fig. 4 — Quadri anatomo-radiografici di colecistosi tesaurismosiche (colesterolosi). A: forma micronodulare diffusa (associata ad adenomioma), corrispondente alla cosiddetta «colecisti a fragola», rilevata nel viscere asportato. B e C: forma polipoide, corrispondente alla cosiddetta «poliposi», rilevabile nei colecistogrammi.

scio calcareo, internamente privo di rivestimento mucoso. Incrostazione calcarea della parete colecistica e perdita dell'attività concentrativa di quest'ultima nei confronti del mezzo di contrasto colecistografico sono manifestazioni radiologicamente rilevabili: esse costituiscono il substrato morfologico e funzionale dei quadri anatomo-radiografici della cosiddetta « colecisti di porcellana » (fig. 5).

#### RILIEVI CLINICO-STATISTICI

Le colecistosi vengono comunemente considerate affezioni infrequenti. Questo presunto carattere di relativa rarità si basa sul confronto tra la frequenza elevata con cui in condizioni d'indagine abituali vengono radiologicamente diagnosticate le colelitiasi e la frequenza indubbiamente assai bassa con cui, nelle stesse condizioni, vengono radiologicamente diagnosticate le colecistosi. Noi abbiamo studiato i casi di colecistosi e di colelitiasi occorsi alla nostra osservazione nel quinquennio 1963-1967, durante il quale abbiamo complessivamente eseguito 3.500 esami colecistografici, per via orale o per via endovenosa (tav. 1).

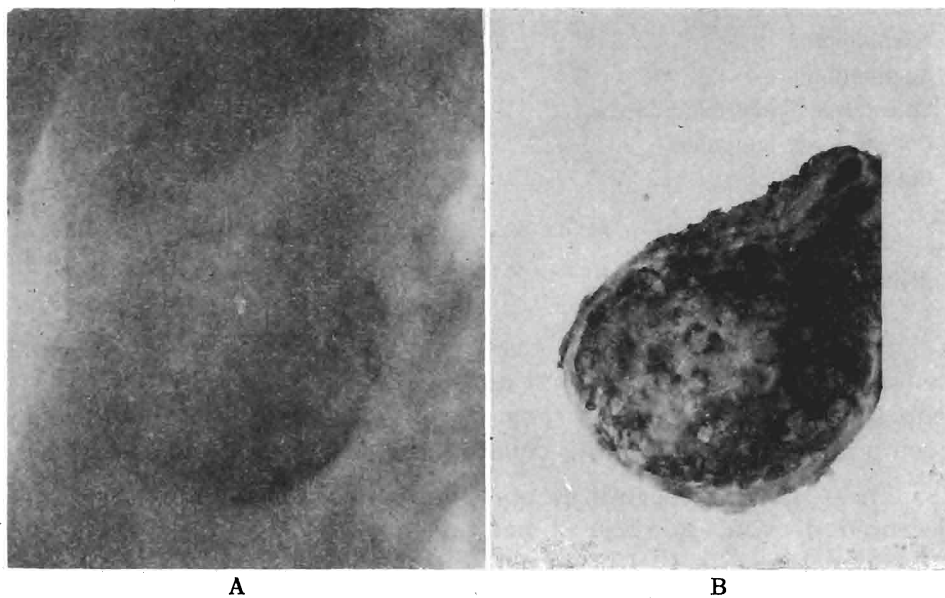


Fig. 5 — Quadro anatomo-radiografico di colecistosi tesarismosica (calcinosi).  
A: incrostazione calcarea della parete colecistica all'esame radiologico.  
B: la stessa alterazione nel pezzo anatomico.

La diagnosi radiologica di colecistosi è stata posta 229 volte, con una frequenza pari al 6,54%, e quella di colelitiasi 245 volte, con una frequenza pari al 7%. Ci sembra quindi giustificato ritenere che le colecistosi, lungi dall'essere affezioni rare, rappresentano colecistopatie di

non infrequente osservazione: la loro incidenza nei soggetti sottoposti ad indagine radiologica coincide approssimativamente con quella della colelitiasi. Il fatto che affezioni rilevabili con pressoché pari frequenza vengano in pratica diagnosticate in misura diversa (le colecistosi eccezionalmente, le colelitiasi ben più spesso) va attribuito soprattutto a scarsa conoscenza ed a tecnica d'esame deficitaria. Che la scarsa conoscenza delle colecistosi sia causa delle mancate diagnosi è una realtà così ovvia da meritare appena di venire rilevata. Basti accennare al fatto che il progressivo diffondersi delle nozioni su queste affezioni ha considerevolmente aumentato, nell'ultimo quinquennio, il numero delle osservazioni, che tuttavia permangono rare in quegli ambienti radiologici dove non viene adottata un'adeguata tecnica d'indagine (Costa e Cosmacini, 1966 e 1967).

TAV. 1 — COLECISTOSI E COLELITIASI IN 3.500 SOGGETTI SOTTOPOSTI AD ESAME COLECISTOGRAFICO

COLECISTOPATIE	CASI	PER 100 ESAMI EFFETTUATI	PER 100 COLECISTOSI
Colecistosi . . . . .			
Adenomioma . . . . .	111	3,17	48,5
Adenomiomatosi . . . . .	47	1,34	20,5
Colesterolosi micronodulare . . . . .	44	1,26	19,2
Colesterolosi polipoide . . . . .	13	0,37	5,7
Calcinosi . . . . .	14	0,40	6,1
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>229</b>	<b>6,54</b>	<b>100,0</b>
Colelitiasi . . . . .	<b>245</b>	<b>7,00</b>	<b>107,0</b>

Per quanto riguarda i 158 casi di colecistosi iperplastica (adenomiomatosi od adenomioma) occorsi alla nostra osservazione, abbiamo rilevato la loro distribuzione in rapporto all'età ed al sesso, nonché la frequenza del dolore nell'ambito della relativa sindrome clinico-radiologica.

*Età* — Dei 158 soggetti da noi esaminati 70 (44,3%) erano nel terzo decennio di vita, 36 (22,8%) nel quarto, 23 (14,6%) nel quinto, 16 (10,1%) nel sesto e 13 (8,2%) nel settimo. I valori medi desunti dalle principali statistiche esistenti in letteratura sono: 3% nel secondo decennio di vita, 16% nel terzo, 28% nel quarto, 24% nel quinto, 19% nel sesto e 10% nel settimo. Confrontando le due serie di dati si osserva che le colecistosi iperplastiche, nei casi da noi osservati, incidono in misura percentualmente maggiore in età più precoce. Noi riteniamo che le ragioni di ciò siano da ricercarsi nel fatto che, mentre la nostra statistica è basata su rilievi radiologici, la massima parte di quelle esistenti in letteratura è fondata su rilievi anatomopatologici post-opera-

tori. Risulta evidente che l'epoca dell'intervento chirurgico è sempre posteriore, sovente di parecchio tempo, all'epoca di comparsa dei sintomi clinici che richiedono un accertamento radiodiagnostico. Per questo motivo siamo dell'opinione che le età preferite dalle colecistosi iperplastiche siano quelle giovanile ed adulta, comprese fra il 20° ed il 40° anno, come dimostra il fatto che ad esse appartengono i 2/3 dei soggetti della nostra casistica.

*Sesso* — Nella nostra casistica le donne sono 125 e gli uomini 33, con una percentuale rispettiva del 79% e del 21%. Arianoff (1966), che ha analizzato da questo punto di vista 48 statistiche esistenti nella letteratura, ha rilevato percentuali del 73,8% per il sesso femminile e del 26,2% per il sesso maschile; tali statistiche però non fanno riferimento alle sole colecistosi iperplastiche, ma alle colecistosi nel loro complesso. Ciò può spiegare lo scarto percentuale, peraltro modesto, rilevabile nella nostra casistica a svantaggio del sesso femminile: le colecistosi iperplastiche hanno infatti un sicuro fattore favorente nelle vicende fisiologiche legate alla mutevole situazione ormonale della donna (pubertà, mestruazioni, menopausa). Comunque, il rapporto fra femmine e maschi nelle casistiche degli affetti da colecistosi iperplastiche è da ritenersi compreso fra 3:1 e 4:1 (3,78 nella nostra casistica).

*Sintomatologia dolorosa* — Nei 158 pazienti della nostra casistica abbiamo rilevato che sintomo pressoché costante è il dolore solitamente riferito all'ipocondrio destro o all'epigastrio, talora alla regione precordiale. Esso può presentarsi in forme diverse:

— come dolore puntorio, non necessariamente in rapporto coi pasti (67 casi, pari al 42,4%): si tratta più propriamente di dolori di lieve entità o trafitture, sovente fugaci, sporadici o ripetuti, distanziati o ravvicinati nel tempo;

— come dolore digestivo, a cadenza postprandiale (35 casi, pari al 22,2%): si tratta di tensione dolorosa all'epigastrio o di sensazione molesta di gravame ipocondriaco o di crampo epigastrico, riferito a destra della linea mediana, fisso od irradiato;

— come dolore acuto, del tipo della colica biliare (12 casi, pari al 7,6%);

— come sindrome dolorosa in due tempi: ad una prima fase di dolenzia piuttosto vaga fa seguito una fase ulteriore caratterizzata da tipiche coliche biliari (28 casi, pari al 17,7%).

Soltanto in 16 casi (pari al 10,1%) non abbiamo osservato la presenza di una sintomatologia dolorosa di significativo rilievo: a questo proposito va tenuto presente che in certi casi (forme localizzate; stadi iniziali; soggetti giovani) l'affezione può decorrere in modo del tutto asintomatico e venire osservata casualmente in occasione di indagini radiologiche eseguite senza una motivazione clinica circostanziata.

Il rilievo che le colecistosi iperplastiche siano colecistopatie dolorose trova conferma nelle osservazioni di Arianoff (1966), relative ai casi di colecistosi riportati nella letteratura ed utilizzabili al riguardo: da tali osservazioni risulta che soltanto nell'8,0% dei casi le colecistosi non sono accompagnate da dolore, che è invece presente nel 30,5% dei casi come molestia digestiva, nel 28,5% come dolore postprandiale e nel 33,0% come colica biliare.

#### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In base ai rilievi clinico-statistici anzidetti ci sembra giustificato trarre le seguenti conclusioni:

— le colecistosi non hanno carattere né di « rarità » né di « curiosità »: la loro frequenza, nei soggetti sottoposti ad esame colecistografico, è pressoché pari a quella delle colelitiasi e analogamente a queste si tratta di colecistopatie dolorose, per lo più di tipo eretistico;

— le colecistosi iperplastiche sono affezioni prevalentemente rilevabili nelle donne in età fertile (20-40 anni), specie se soggette all'influenza di uno squilibrio endocrino a ripercussione nella sfera sessuale.

Pertanto, anche sotto il profilo statistico, il significato clinico delle colecistosi, soprattutto di quelle iperplastiche, non appare dissimile dal significato clinico della colelitiasi: esso è quello proprio di affezioni colecistiche in cui un'alterazione organica benigna, ma irreversibile, determina fenomeni viscerali disfunzionali accompagnati da manifestazioni dolorose. La loro importanza clinica, unitamente al rilievo che la loro frequenza, nei soggetti sottoposti ad esame colecistografico, coincide approssimativamente con quella della colelitiasi, induce a far presente all'attenzione dei medici internisti e soprattutto dei radiologi la necessità di uno studio accurato della colecisti, specialmente nelle donne in età giovanile ed adulta, con stimmate di labilità neuro-endocrina o con disfunzioni ormonali dell'apparato genitale.

#### RIASSUNTO

Dopo una premessa destinata a precisare il concetto di « colecistosi » ed a ricordare le caratteristiche istologiche ed anatomo-radiografiche di tali affezioni, gli Autori rilevano, in base ad una casistica personale fondata su 3.500 esami colecistografici, che la frequenza delle colecistosi nei soggetti sottoposti ad indagine radiologica della vescichetta biliare coincide approssimativamente con la frequenza della colelitiasi. Rilevano inoltre che, oltre ad essere frequenti, le affezioni colecistiche sono clinicamente importanti, in quanto responsabili di sindromi dolorose polimorfe rilevabili soprattutto nel sesso femminile e nel terzo e quarto decennio di vita.

#### RESUME

Les Auteurs précisent d'abord la notion de « cholécystose » et rappellent les caractéristiques histologiques et anatomique-radiographiques de ces maladies. Successivement, ils soulignent, sur la base d'une casuistique de 3.500 examens choléci-

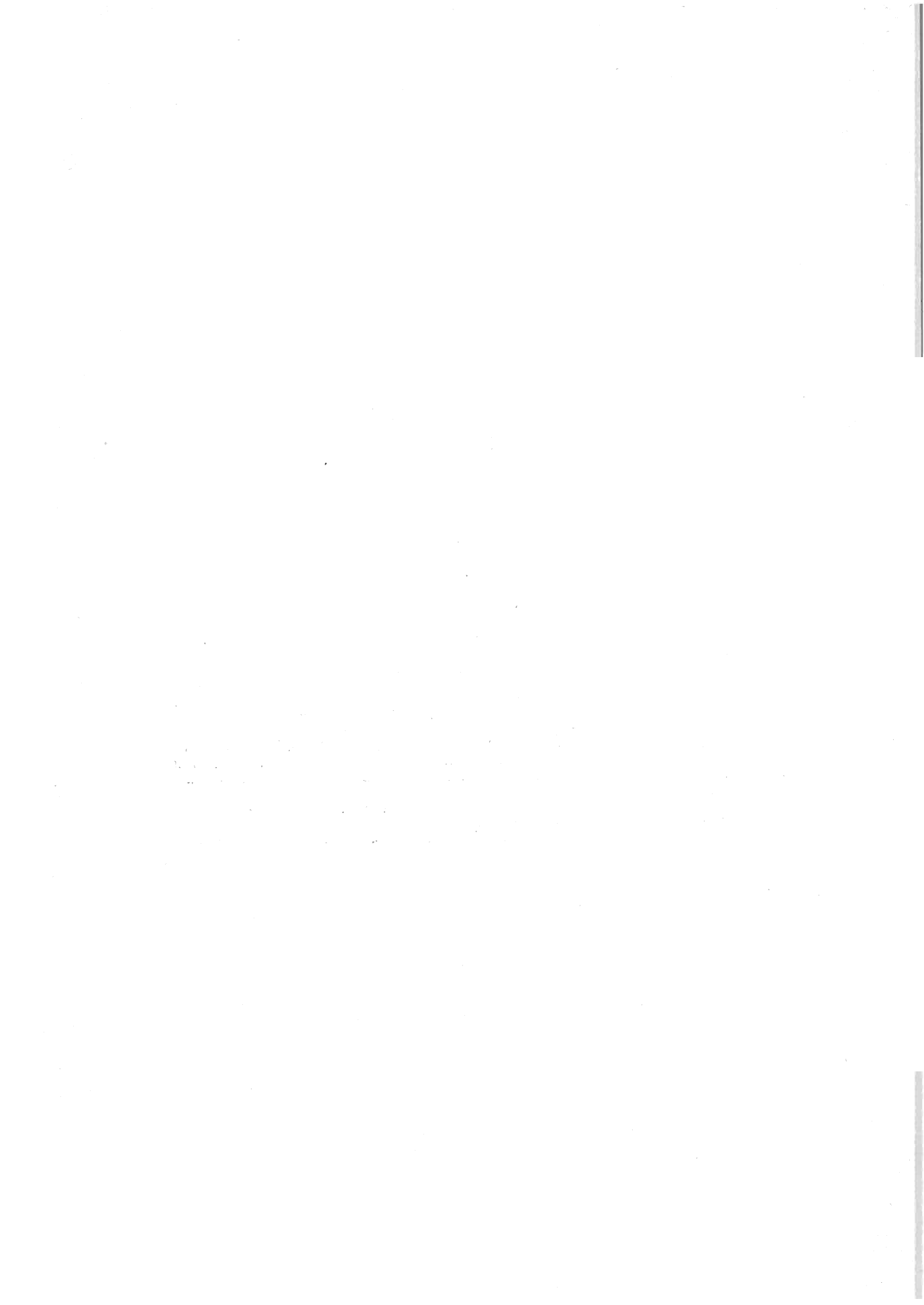
stographiques, que la fréquence des cholécystoses chez les personnes soumises à une radiographie de la vésicule biliaire est presque égale à la fréquence de la cholélithiase. Ils soulignent, également, que les maladies cholécystosiques, outre à être fréquentes, sont très importantes du point de vue clinique, en tant que responsables de syndromes douloureux polymorphiques, qu'on relève surtout chez le sexe féminin entre la vingtième et la quarantième année de vie.

### SUMMARY

The Authors at the very beginning specify exactly the notion of « cholecystosis » and remember the histological and anatomical-radiographic characteristics of the said diseases; afterwards, they remark, on the basis of a personal casuistry of 3,500 cholecystographic controls that the frequency of cholecystosis, in the persons submitted to the radiographic control of the gall bladder, is nearly corresponding to the frequency of cholelithiasis. They remark also that cholecystical diseases are not only frequent, but also important from a clinical point of view, as they give rise to painful polymorphous syndromes, recorded mainly for women in their 20's and 30's.

### BIBLIOGRAFIA

- ARIANOFF A. A.: *Les cholécystoses*. Ed. Arscia, Bruxelles, 1966.
- COLLESSON L., RAUBER M., JACQUELIN M., NITCH B.: *Les cholecystopathies à sinus de Rokitansky-Aschoff*. Rev. Méd. Nancy, 5, 182, 1957.
- COSMACINI G.: *Le colecistosi iperplastiche (adenomiomatosi ed adenomioma della colecisti): quadri anatomo-clinici e radiologici*. Atti I Corso Agg. Rad. Med., Min. Gastroenterol., vol. 14, n. 1, 1968.
- COSMACINI G., COSTA F.: *Le colecistosi tesaurismosiche*. Min. Med., 1968 (in corso di stampa).
- COSMACINI G., COSTA F.: *Adenomiomatosi e adenomioma della colecisti: quadri radiologici, significato clinico e patogenesi*. Min. Med., 58, 3805, 1967.
- COSMACINI G., COSTA F.: *Frequenza delle colecistosi nei soggetti sottoposti ad indagine radiologica della vescichetta biliare*. Min. Rad. Fis. Radiobiol., 12, 83, 1967.
- COSTA F., COSMACINI G.: *Contributo allo studio del significato clinico e del problema patogenetico della cosiddetta « adenomiomatosi » della colecisti*. Nuntius Rad., 32, 233, 1966.
- COSTA F., COSMACINI G.: *Sul quadro radiologico e clinico del cosiddetto « adenomioma » della colecisti*. Riv. Rad., 6, 1075, 1966.
- JUTRAS J. A., LONGTIN M., LEVESQUE H. P.: *Hyperplastic cholecystoses*. Am. J. Roentgenol., 83, 795, 1960.



Prof. PIERFRANCO CROSTI · Dott. CARLO ALBERTO GIOVANNELLI  
*dell'Istituto di Patologia Medica II<sup>a</sup> dell'Università di Milano*

ORGANIZZAZIONE DI UNO STUDIO CLINICO-STATISTICO  
PER LA DIAGNOSI E LA PROGNOSI  
DELLE EPATOPATIE ACUTE E CRONICHE  
PRIME OSSERVAZIONI

Le epatopatie acute e croniche di comune osservazione costituiscono un gruppo di malattie che presentano numerosi problemi, insoluti o non soddisfacentemente risolti, riguardanti la loro eziopatogenesi, il loro inquadramento nosografico, il loro evolvere nel tempo, l'entità e la frequenza delle complicanze, l'utilità delle terapie comunemente attuate, ecc. Un efficace mezzo per migliorare la conoscenza di queste malattie è costituito dall'osservazione sistematica e protratta di un elevato numero di pazienti: ciò consente di raccogliere molti dati mutevoli nel tempo, che possono poi venire variamente elaborati.

Poichè i quadri morbosi considerati sono caratterizzati da un grandissimo numero di variabili fra loro più o meno interdipendenti, l'analisi statistica, per apportare un contributo positivo, ne deve prendere in considerazione diverse contemporaneamente: ciò rende necessario il ricorso a sistemi matematici resi praticamente accessibili solo da pochi anni dagli elaboratori elettronici. Le malattie epatobiliari sono state oggetto di numerosi ottimi lavori statistici, che si sono quasi sempre limitati a prendere in considerazione solo problemi molto particolari, elaborando pochissime variabili, studiate isolatamente.

Allo scopo di portare utili contributi ai diversi problemi connessi con le epatopatie, specialmente nei riguardi della diagnosi e della prognosi, abbiamo da qualche anno iniziato la raccolta sistematica di numerosi dati concernenti pazienti ricoverati in Istituto e seguiti poi ambulatoriamente ad intervalli di tempo prefissati. Con lo scopo di facilitare e standardizzare la raccolta di tutti i dati necessari abbiamo allestito una apposita cartella. Questa è costituita da una parte clinica e da una parte statistica: in quest'ultima vengono tradotti i rilievi clinici in linguaggio numerico adatto ad essere sottoposto ad elaborazione da parte del calcolatore elettronico, nel nostro caso l'IBM 7040 di cui è dotato il Centro di Calcolo della nostra Università. In questa parte statistica i dati non numerici, come sono la maggioranza di quelli anamnestici ed obbiettivi, vengono espressi come presenti od assenti o, quando è possibile, graduando la presenza a pochi livelli standardizzati, per facilitare



l'uniformità di giudizio. La parte clinica della cartella, dopo le indispensabili notizie anagrafiche, è suddivisa in dati anamnestici (19 voci), di obiettività fisica (24 voci), di obiettività funzionale (49 voci), di terapia (9 voci) e di conclusioni (3 voci). Nell'obiettività funzionale o di laboratorio una sezione è dedicata alla biopsia epatica anch'essa descritta in termini standardizzati.

Nell'allestimento della cartella si è cercato di raccogliere il maggior numero di dati pertinenti per permettere le varie elaborazioni che risultassero necessarie nell'indagine di determinati specifici problemi, anche se alcuni dei dati riportati probabilmente possiedono uno scarso significato se presi singolarmente.

Le osservazioni vengono raccolte con criteri costanti ed omogenei allo scopo di attribuire ad ogni rilievo un significato preciso e, per quanto possibile, indipendente dall'osservatore. Gli esami ematochimici vengono eseguiti tutti nel laboratorio del nostro Istituto con metodiche il più possibile costanti.

Lo stesso tipo di cartella viene usata sia per la prima rilevazione che per quelle successive: in quest'ultimo caso i dati anamnestici si riferiscono solo al periodo trascorso dal precedente controllo. L'intervallo tra una rilevazione e la successiva è rigorosamente standardizzato a sei mesi, non considerando ai fini statistici eventuali controlli più frequenti richiesti dal paziente.

I soggetti presi in esame nello studio sono pazienti ospedalizzati e sofferenti di malattie epatiche acute o croniche, definite in base alla presenza di alterazioni più o meno gravi dei dati fisici e bioumorali comunemente usati in clinica per valutare la compromissione del fegato. Allo stato attuale dello studio i pazienti da noi seguiti nel tempo sono complessivamente 238, di cui 37 sofferenti di epatopatie acute in atto o pregresse e 201 di epatopatie croniche di varia gravità; di quest'ultimo gruppo 63 sono stati seguiti fino al decesso. Un discreto numero di pazienti è da noi controllato da più di 3 anni. Gran parte dei soggetti è stata sottoposta ad epatobiopsia per meglio definire il tipo e l'entità della malattia e così pure molti (41) hanno subito intervento derivativo portosistemico per la presenza di una grave ipertensione portale. Un numero irrilevante di pazienti (meno del 5%) non si è più presentato ai controlli periodici ed è quindi da considerare perduto: si tratta per lo più di soggetti guariti e in buone condizioni di salute.

Poiché l'aspetto fondamentale ed originale della nostra ricerca consiste nel controllo dei pazienti ad intervalli prefissati fino all'exitus o comunque per un lungo periodo di tempo, la casistica da noi raccolta non ha tutt'ora raggiunto una soddisfacente consistenza numerica per permettere tutte le elaborazioni statistiche che ci siamo proposti.

Sono state possibili, comunque, alcune osservazioni preliminari, in gran parte già rese note, che brevemente ricordiamo.

Ai fini di avere una valutazione più precisa delle informazioni fornite dai comuni parametri clinici e funzionali usati per definire l'interessamento del fegato nella cirrosi epatica, abbiamo ricercato le correlazioni semplici fra questi parametri in 56 cirrotici. A parte alcune osservazioni sulla frequenza nella nostra casistica di determinati reperti e sul livello medio di numerosi esami ematochimici, la ricerca statistica ha evidenziato correlazioni semplici ad alto livello di significatività ( $P < 0,001$ ) fra splenomegalia e bilirubina libera, fra quest'ultima e la frazione coniugata, tra ritenzione della BSF e bilirubina coniugata, fra le due transaminasi, fra la reazione di Kunkel, Closs e gamma-globuline. Inaspettata è risultata la mancanza di correlazioni importanti fra altri parametri considerati di notevole peso in clinica, quali l'albuminemia, la ascite, gli edemi periferici, i circoli collaterali, l'iperestrogenismo, la colesterolemia, la fosfatasi alcalina e l'attività protrombinica (Crosti, Giovannelli, Barbiano di Belgioioso, Sirchia, 1966).

In un altro studio gli stessi parametri clinici e funzionali sono stati confrontati in due gruppi di epatopatici cronici scelti a caso, costituiti l'uno da 28 soggetti che avevano subito un intervento di derivazione portale da un mese e mezzo a 30 mesi prima e l'altro da 38 pazienti non operati, allo scopo di evidenziare alterazioni del quadro clinico-funzionale riferibili alla presenza dell'anastomosi. Benchè i dati medi e le deviazioni standard di ogni parametro siano risultati straordinariamente simili nei due gruppi, l'entità della compromissione funzionale epatica è stata più a fondo confrontata, isolando le seguenti due serie di parametri ritenuti validi indici del deficit del fegato:

— bilirubina libera e coniugata, ritenzione della bromosulfonftaleina, attività protrombinica ed albumina;

— transaminasi glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica,  $\alpha_2$  globuline e  $\gamma$  globuline.

Allo scopo di evidenziare se le due serie di parametri fossero in grado di separare in modo più o meno completo i pazienti nei due gruppi di operati e non operati, è stato adottato il metodo dell'analisi discriminativa lineare, utilizzando l'elaboratore elettronico. Il risultato è stato però negativo, dimostrando, almeno nella casistica usata, un'assenza dell'influenza dell'intervento sulla funzionalità del fegato, clinicamente studiata (Crosti, Sirchia, Belli, Ferrone, 1966).

Nell'ambito del complesso problema dell'anemia del cirrotico, indirizzati da suggestivi dati della letteratura, abbiamo determinato il tasso eritrocitario del glutatione ridotto, la sua stabilità di fronte all'acetilfenilidrazina ed il tasso eritrocitario della glucosio-6-fosfatodeidrogenasi in 56 pazienti cirrotici. I valori ottenuti sono stati poi correlati me-

dianche l'analisi della regressione multipla con gli usuali parametri clinico-funzionali più volte menzionati, ai fini di evidenziare un loro eventuale rapporto con la compromissione funzionale epatica. E' stata osservata un'unica correlazione, statisticamente importante, quella inversa con il tasso di bilirubina libera nel siero: ciò starebbe ad indicare un rapporto fra le suddette variabili e l'iperemolisi, molto frequente nei cirrotici. (Crosti, Sirchia, Ferrone, Sironi, 1966).

Ai fini di meglio conoscere la situazione cardiocircolatoria alterata nel cirrotico epatico, abbiamo rilevato sistematicamente la cardiodinamica secondo Blumberger in un gruppo di 50 cirrotici che non presentavano dati clinici o di laboratorio che potessero direttamente alterare la valutazione dell'esame. Le varie fasi della cardiodinamica sono state confrontate, oltre che con quelle di un gruppo di soggetti normali, anche con la gravità dell'interessamento epatico. La valutazione statistica dei risultati è in corso.

Infine, abbiamo avviato un'ampia elaborazione statistica che si propone di correlare alcuni tra i più importanti parametri e la modificazione dei medesimi parametri nelle varie rilevazioni con il tempo di sopravvivenza: con ciò il nostro studio considera più da vicino i problemi diagnostici e prognostici per i quali è stato ideato.

#### RIASSUNTO

Ai fini di raccogliere sistematicamente numerosi dati anamnestici, obiettivi e di laboratorio, rilevati in epatopazienti acuti e cronici con una periodicità semestrale, è stata allestita una particolare cartella, comprendente una parte dedicata alla statistica in cui i dati clinici vengono tradotti in linguaggio numerico atto ad essere sottoposto all'elaborazione di un calcolatore elettronico. Benché lo scopo ultimo della raccolta dei dati sia essenzialmente diagnostico e prognostico, sulla casistica per ora raccolta sono state eseguite alcune indagini statistiche particolari che vengono brevemente ricordate.

#### RESUME

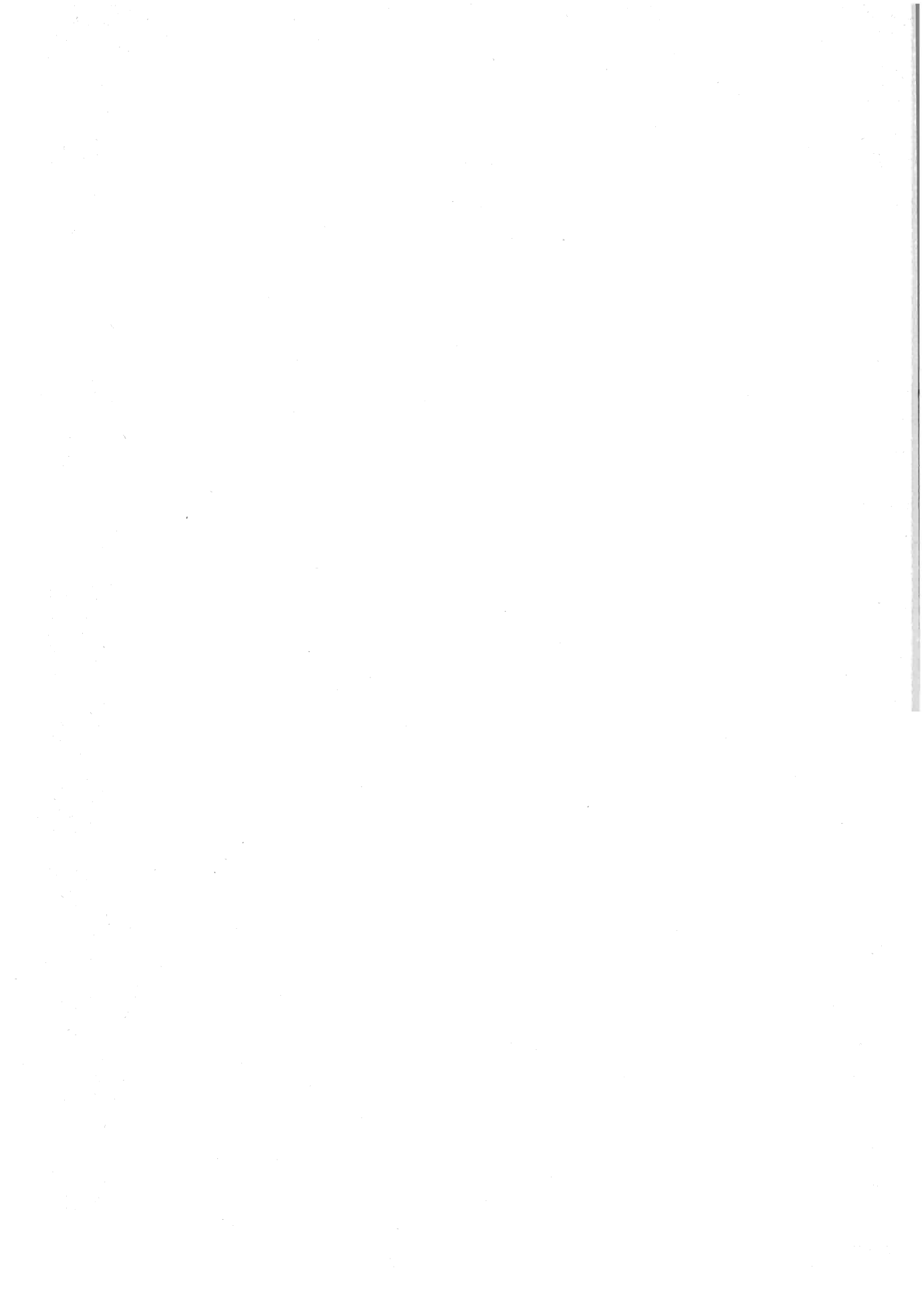
Afin de recueillir systématiquement des nombreuses données anamnestiques, objectives et de laboratoire, relevées chez des patients atteints de maladies hépatiques aiguës et chroniques avec une périodicité semestrielle, on a établi une fiche particulière, ayant une partie dédiée à la statistique, dans laquelle les données cliniques sont traduites en un langage numérique apte à l'exploitation de la part d'un calculateur électronique. Bien que le but final du recueil des données soit essentiellement diagnostique et pronostique, on a effectué sur la casuistique observée jusqu'à présent des études statistiques particulières qu'on illustre brièvement.

#### SUMMARY

In order to collect systematically, with a six months periodicity, various anamnestical, objective and laboratory data on patients affected by acute and chronic diseases of liver a special card was established with a part reserved to statistics, in which clinical data are coded so that they can be processed by an electronic computer. Some special statistical inquiries were carried out on the cases collected till now, although the final aim of the data collection is mainly diagnostic and prognostic.

## BIBLIOGRAFIA

- CROSTI P. F., BARBIANO DI BELGIOJOSO G., GIOVANNELLI C. A. e SIRCHIA G.: *Valutazioni statistiche del quadro clinico-funzionale della cirrosi epatica: studio delle correlazioni fra i parametri più in uso*. L'Ospedale Maggiore, 61, 1538, 1966.
- CROSTI P.F., SIRCHIA G., BELLI L. e FERRONE S.: *Confronto statistico fra il quadro clinico-funzionale di soggetti epatopatici cronici operati di anastomosi porto-sistemica e non operati*. Atti Acc. Med. Lombarda, 21, 373, 1966.
- CROSTI P.F., SIRCHIA G., FERRONE S. e SIRONI A.M.: *Il glutatione ridotto eritrocitario nella cirrosi epatica*. La Riforma Medica, 80, 1098, 1966.
- BLUMBERGER K.J.: *Die ausspannungszeit und austreibungszeit beim menschen*. Arch. Kreislauf, 6, 203, 1940.



Dott. SILVIO DAMIANI - Dott. ORIO TAMPIERI  
*della Cattedra di Statistica Sanitaria dell'Università di Roma*

## ALCUNI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELLA CIRROSI EPATICA NEL MONDO

Il presente lavoro verte sull'epidemiologia descrittiva e strutturale della cirrosi epatica negli anni 1951-1964. Il materiale di base è tratto dagli Annuari e dai Bollettini di Statistica Sanitaria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, integrati dagli Annuari statistici dei singoli Paesi. Abbiamo potuto raccogliere i dati relativi soltanto a 53 Paesi sui 220 autonomi e non autonomi esistenti. Tali Paesi rappresentano, come si può vedere nella tavola 1(a), il 29,35% della popolazione terrestre. Per le rimanenti Nazioni le rilevazioni o mancano del tutto o sono occasionali ovvero seguono nomenclature nosologiche diverse, rendendo in tal modo impossibile ogni elaborazione. Come si nota, spicca la quasi totale assenza dei Paesi africani, nonché di quelli asiatici; per questi ultimi non si possiedono, infatti, informazioni statistiche relative alla Cina, all'India e all'Indonesia che hanno un peso demografico consistente. Per quanto concerne il continente americano, i Paesi considerati rappresentano il 67,33% della popolazione esistente. Passando all'Europa, tutti i Paesi sono presenti, ad eccezione di alcune Nazioni orientali, tra cui la Russia e altre 12. Queste ultime hanno però poca importanza demografica. È significativo rilevare che nell'Oceania le due sole Nazioni prese in esame rappresentano ben il 75,53% della popolazione complessiva.

In definitiva abbiamo potuto considerare solo il 24,09% dei Paesi esistenti, che rappresentano circa un terzo della popolazione mondiale. Riteniamo che ciò sia un indice dell'arretratezza delle statistiche sanitarie, in particolare, e demografiche, in genere, tale da limitare ed ostacolare ricerche e studi sulle condizioni igienico-sociali in cui si trova oggi il mondo. Ciò è frutto di un forzato circolo vizioso, poiché là dove le statistiche sanitarie sono deficienti o, peggio ancora, mancano del tutto, è maggiormente carente, per non dire assente, ogni forma di organizzazione sanitaria. La mancanza di mezzi finanziari da un lato e di personale specializzato e di attrezzature dall'altro costituiscono una forte remora ad ogni iniziativa volta ad attenuare o ad eliminare le carenze dianzi citate. Tuttavia è doveroso ricordare anche che molti Paesi, per le più varie ragioni, non rendono pubbliche le loro statistiche, contribuendo

---

(a) Le tavole, ad esclusione della n. 1, sono riportate in appendice.

TAV. 1 — PAESI E RELATIVA POPOLAZIONE PER CONTINENTE AL 1965

CONTINENTE	PAESI			POPOLAZIONE (a)		
	Totale	Rilevati		Totale	Rilevata	
		N	%		N	%
Africa . . . . .	60	2	3,33	276.200	28.700	10,39
America . . . . .	51	14	27,45	444.140	299.020	67,33
Asia . . . . .	43	9	20,93	1.757.300	188.470	10,72
Europa . . . . .	39	26	66,66	662.060	396.890	59,94
Oceania . . . . .	27	2	7,41	18.020	13.610	75,53
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>220</b>	<b>53</b>	<b>24,09</b>	<b>3.157.720</b>	<b>926.690</b>	<b>29,35</b>

(a) In migliaia di abitanti.

quindi a diminuire la possibilità di conoscenza dei fenomeni patologici e dell'organizzazione igienico-sanitaria. Ne consegue la frammentarietà dei dati riscontrata durante la fase di rilevazione e messa in chiara luce dalla tavola 1. Purtroppo, questa situazione fa sì che la data d'inizio della pubblicazione dei dati non sia sempre la stessa.

Il materiale raccolto è stato sottoposto ad una prima elaborazione ottenendo quozienti di mortalità per 100.000 abitanti rispettivamente per i maschi, per le femmine e per il totale (tavv. 2, 3 e 4).

Il primo aspetto preso in considerazione riguarda l'epidemiologia strutturale al fine di mettere in luce la diversa incidenza della cirrosi nei due sessi. Criteri diversi (indice di eccedenza dei maschi, composizione percentuale secondo il sesso, rapporto di mascolinità) possono essere utilizzati per determinare la diversa incidenza con cui un fenomeno patologico colpisce l'uno o l'altro sesso. Noi abbiamo adottato il rapporto di mascolinità (tav. 5), il quale mette in evidenza una mortalità sistematicamente più elevata per il sesso maschile nei Paesi esaminati; unica eccezione la Danimarca, ove detto rapporto oscilla attorno a 75-80 morti maschi per 100 femmine. E' interessante notare come, salvo questa eccezione, in diversi Paesi l'uomo paga per questa causa patologica un tributo fino a 4-5 volte superiore a quello della donna; in media però il rapporto è di 2 contro 1. Per quanto riguarda i singoli Paesi, sembra esistere un andamento quasi costante nel tempo. E' come se, a nostro parere, ogni popolazione possedesse, per così dire, una costante biologica intrinseca. Naturalmente un'ipotesi del genere dovrebbe essere avvalorata da una ben più ampia e completa casistica.

Abbiamo effettuato alcune elaborazioni volte a mettere in evidenza la tendenza di fondo della cirrosi nei vari Paesi e ad isolare le zone dove la mortalità è, grosso modo, la stessa. Per studiare il comportamento nel tempo della cirrosi epatica, una prima indicazione è stata ricavata utilizzando i numeri indici (tavv. 6, 7 e 8). Abbiamo preso come base

la media aritmetica del triennio 1960-1962 per cercare di ridurre al minimo l'influenza negativa di valori abnormi. Il prof. L'Eltore in un suo recente studio ha classificato l'andamento di questa malattia tra quelli aventi una curva irregolare. Tuttavia un esame attento dei dati riportati nelle tavole 6, 7 e 8 consente di intravedere una tendenza all'aumento. Questa osservazione è più chiaramente messa in evidenza quando si cerca di eliminare, mediante l'interpolazione di una funzione lineare con i minimi quadrati, la componente accidentale di cui sono affette le serie storiche dei quozienti di mortalità dei vari Paesi studiati. Le equazioni delle rette interpolatrici, unitamente allo scostamento quadratico medio, sono riportate nelle tavole 9, 10 e 11.

In primo luogo notiamo che ben 41 Paesi su 53 osservati hanno una tendenza di fondo all'aumento del quoziente di mortalità per cirrosi epatica. Tra essi risalta il Cile con un parametro angolare pari a 3,45, seguito da Berlino Ovest (1,97), Austria (1,07) e via via tutti gli altri. Uno sguardo alla ripartizione continentale mostra che tutte le Nazioni dell'Europa e dell'Oceania hanno un trend ascendente; solo alcuni Stati dell'Asia e dell'America meridionale e centrale non si conformano a questa situazione.

Nei due sessi l'andamento presenta poche differenze, ma in 5 casi (Jugoslavia e Malta in Europa, Hong Kong in Asia, Colombia e Messico in America) si verifica un'inversione di segno nel coefficiente angolare. In altri termini per questi Paesi esiste nei due sessi una tendenza evolutiva contrastante, in opposizione di fase.

I valori teorici, riportati nelle tavole 12, 13 e 14, sono stati calcolati fino al 1970, ricavando così una estrapolazione allo scopo di ottenere un'indicazione circa il futuro sviluppo di questa patologia. Poiché la funzione interpolatrice è una retta, il suo coefficiente angolare assume il significato di incremento medio annuo teorico. Esso è in genere molto basso e non è tale, quindi, da modificare sostanzialmente nel tempo, specie se l'intervallo temporale è breve, la visione globale del fenomeno.

Per confrontare la mortalità nei vari Paesi, abbiamo stabilito una graduatoria crescente dei Paesi utilizzando la media triennale 1960-1962, media già utilizzata come base dei numeri indici. Detta graduatoria (tav. 15) consente di delimitare alcune zone comprendenti ciascuna un insieme di Nazioni caratterizzate da un'incidenza grosso modo omogenea. I Paesi inglesi ed irlandesi e quelli scandinavi hanno bassi quozienti di mortalità, mentre sono alti quelli dei Paesi dell'Europa continentale occidentale, unitamente al Cile, agli Stati Uniti ed al Giappone. Occupano una posizione all'incirca intermedia le Nazioni dell'Europa orientale, insieme al Canada e all'Australia. Purtroppo in questa rapida panoramica non si fa cenno delle aree continentali africana ed asiatica: la scarsità dei dati da un lato e la mancanza d'informazioni dall'altro obbligano a trascurarle. La tavola 15 riporta anche le graduatorie per il sesso ma-



schile e per quello femminile: non si osservano differenze particolari, ad eccezione per la Danimarca. Ciò del resto era già stato in precedenza osservato esaminando i rapporti di mascolinità. Un ulteriore confronto può essere impostato utilizzando il coefficiente di cograduazione di Spearman che, come è noto, deriva dal coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson quando alle modalità quantitative si sostituiscono quelle qualitative. I tre possibili coefficienti di cograduazione raggiungono valori prossimi all'unità. Quello tra i quozienti di mortalità complessiva per i due sessi e quelli per i maschi è pari a 0,991, quello tra i quozienti complessivi e quelli per le femmine è uguale a 0,971 e quello tra la mortalità nei due sessi, il più importante, è pari a 0,940. In altri termini non vi sono praticamente differenze sostanziali tra le graduatorie.

Un ultimo rilievo interessante è che dove, grosso modo, si hanno quozienti di mortalità elevati si registrano incrementi medi annui più alti. In altre parole, dove c'è più cirrosi si verifica in media un aumento più marcato di essa.

Concludendo, dal presente studio sono emersi diversi interessanti elementi. Ne ricordiamo i più importanti.

La cirrosi epatica presenta le stesse caratteristiche epidemiologiche nei due sessi, anche se oggi nel mondo per questa malattia muoiono circa due uomini per ogni donna. Inoltre, il fenomeno ha un trend lineare ascendente. In particolare, sembra delinearsi una maggiore propensione all'aumento proprio nei Paesi già più colpiti dalla cirrosi. Questa circostanza suggerisce l'ipotesi che l'alcoolismo non sia la sola causa determinante di questo fenomeno patologico: ma questa ipotesi, sempre più suggestiva, necessita di verifiche sperimentali che tenteremo in ulteriori lavori.

#### RIASSUNTO

Gli Autori investigano la mortalità per cirrosi epatica sia sotto il profilo demografico sia sotto quello geodinamico. Sottolineano la sola differenza osservata tra i due sessi: il rapporto di mascolinità indica una prevalente mortalità maschile in ragione di circa due ad uno. Constatano che il fenomeno è in continua evoluzione e delimitano a grandi linee aree « cirrogene ». Infine notano che la cirrosi tende ad aumentare di più nei Paesi con alti quozienti e avanzano l'ipotesi che l'alcoolismo non sia la sola causa determinante il processo cirrotico.

#### RESUME

Les Auteurs étudient la mortalité par cirrhose du foie du point de vue démographique si bien que géodynamique. Ils soulignent la seule différence observée pour ce qui concerne le sexe: le rapport de masculinité, qui indique une mortalité supérieure chez les hommes avec une proportion de deux à un environ. Les Auteurs constatent que le phénomène est toujours en évolution et ils délimitent, dans les grandes lignes, des zones « cirrogènes ». Ils soulignent la tendance de la cirrhose à augmenter davantage dans les Pays où la dite mortalité fait enregistrer les quotients les plus hauts et ils avancent l'hypothèse que l'alcoolisme ne soit pas la seule cause déterminante du processus cirrhotique.

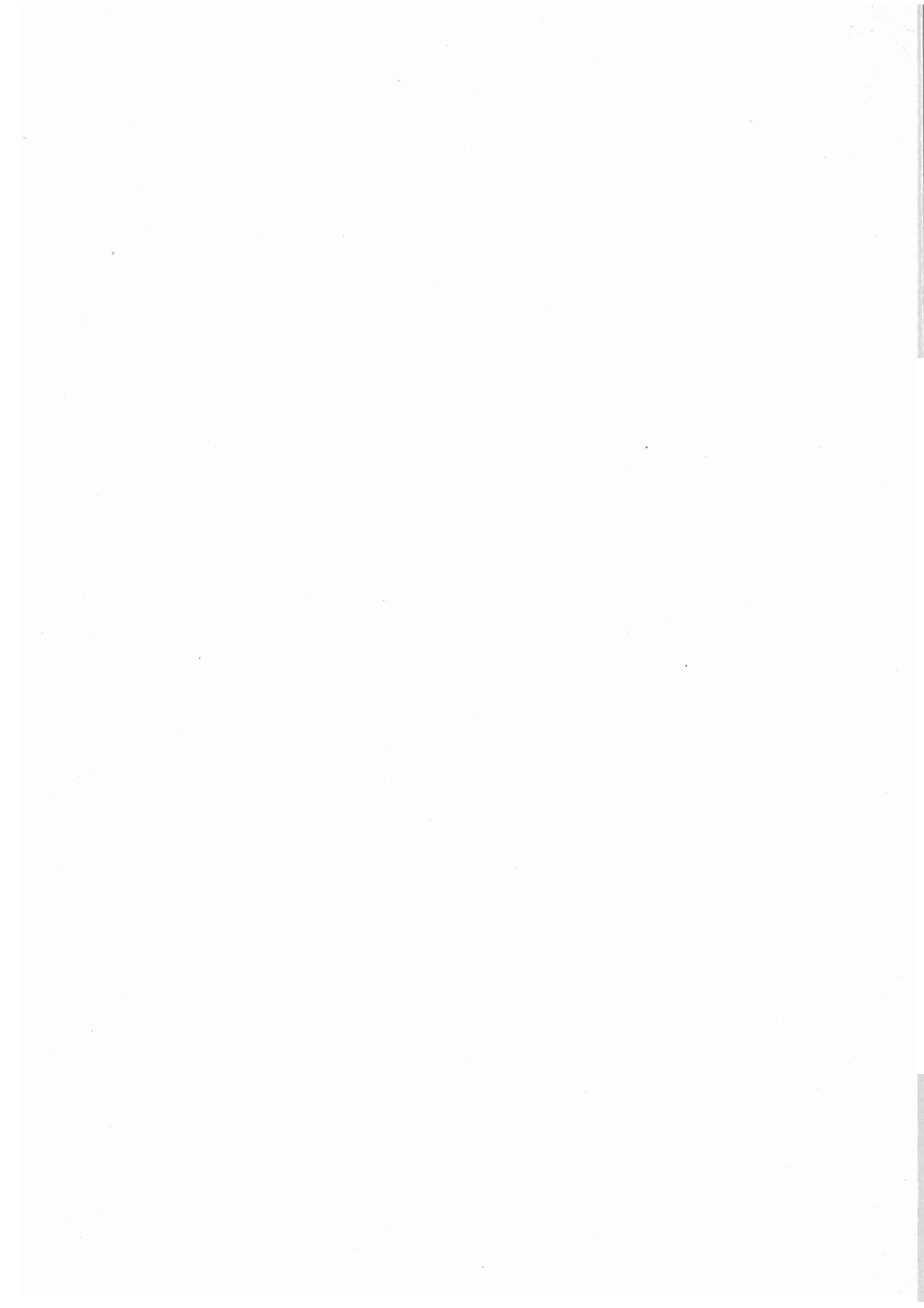
## SUMMARY

The Authors study the mortality from cirrhosis of liver from the demographic view point, as well as from the geo-dynamic one. They remark that the only difference as to sex is given by masculinity rate which indicates a prevailing mortality for males, with a two-to-one proportion.

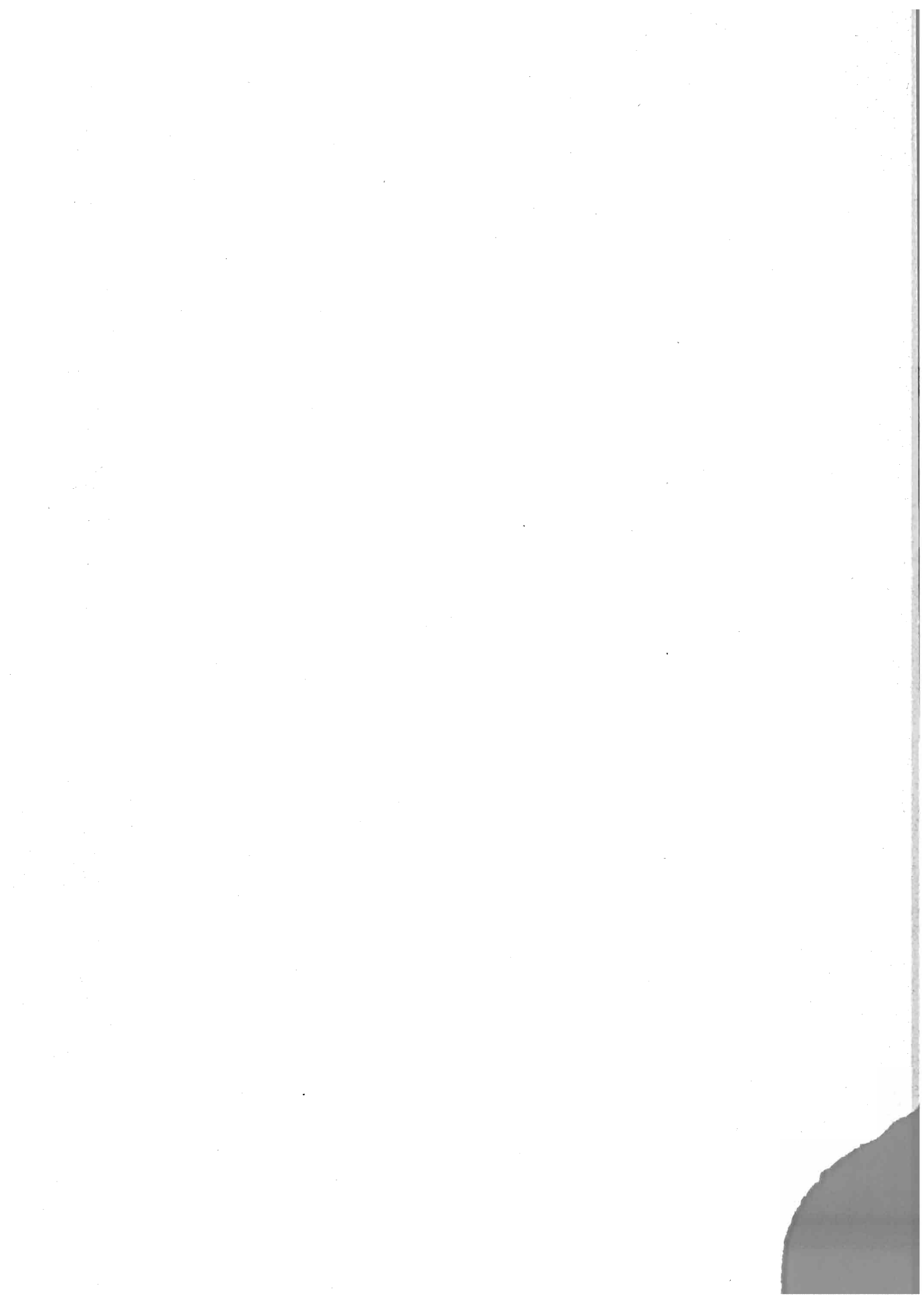
They notice that the phenomenon is developing continuously and identify, in outline, the boundaries of « cirrhogenic » areas. They underline, eventually, that the cirrhosis shows a tendency to increase more and more in the countries where the said mortality records high rates, and they put forth the hypothesis that alcoholism might not be the only cause giving rise to the cirrhotic process.

## BIBLIOGRAFIA

- BARJOT A.: *Aspects sociologiques du phénomène de l'alcoolisme et leurs conséquences dans l'élaboration d'une politique antialcoolique*. Cahiers du bureau international contre l'alcoolisme, vol. 1, n. 1, Genève, 1957.
- JELLINEK E.M.: *Alcohol addiction and chronic alcoholism*. Yale University Press, New Haven, 1942.
- L'ELTORE G.: *Mortalità per cause in Italia dal 1887 al 1954*. Conclusione al XX Congresso Nazionale d'Igiene, Roma, 9-12 aprile 1958.
- L'ELTORE G., GALLONI M., GUELI I., MAZZOLA S.: *La metodologia statistica nella rilevazione epidemiologica*. Università di Roma, Cattedra di Statistica Sanitaria, 1966.
- WALLGREN H.: *The alcoholism problem as a cultural question*. Oy Alkoholiliike Ab: n - Keskuslaboratorio - Report 7086, 30.9.1960.
- WHO: *Alcohol and alcoholism* - Technical Report, 94, 1955.
- WHO: *Alcoholism and cirrhosis of liver*. Epidemiological and Vital Statistics Report, vol. 11, 4, 1958.



## APPENDICE



TAV. 2 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI DAL 1951 AL 1964 - MASCHI  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

PAESE	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
<b>AFRICA</b>														
Egitto . . . . .	....	1,4	2,0	1,3	1,0	1,3	1,1	1,1	1,6	2,2	1,4	1,0	0,5	....
Mauritius . . . . .	....	....	....	....	2,1	3,5	5,4	6,9	7,0	5,0	3,0	0,6	2,8	5,2
<b>AMERICA</b>														
Canada . . . . .	....	5,5	6,1	6,1	6,4	6,8	7,8	7,4	7,6	7,9	7,7	7,4	7,1	8,3
Cile . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	34,2	36,6	35,8	48,5	61,9	55,2
Colombia . . . . .	....	....	6,0	6,5	6,4	6,3	5,6	6,3	5,4	5,6	6,8	6,3	6,3	5,5
Costa Rica . . . . .	....	....	7,9	9,4	9,9	6,1	6,5	6,7	6,7	7,1	5,4	6,4	8,3	9,4
Dominicana Rep. . . . .	....	4,6	5,7	4,8	5,3	9,2	8,9	12,4	12,0	10,4	11,3	9,8	....	....
El Salvador . . . . .	....	9,1	7,5	9,1	7,1	8,8	6,7	8,7	8,6	8,8	6,2	5,6	8,3	8,7
Guatemala . . . . .	....	....	....	5,2	7,2	8,0	9,6	9,6	9,5	10,6	10,0	12,0	10,9	10,6
Messico . . . . .	....	....	....	26,1	26,7	28,5	20,9	29,7	30,6	29,4	29,1	27,5	26,8	26,2
Nicaragua . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	10,3	9,6	8,2	8,8	6,8	8,0
Panama . . . . .	....	....	3,9	3,0	3,4	5,7	4,5	4,6	3,0	3,0	4,3	3,7	4,0	3,9
Portorico . . . . .	....	....	....	16,8	14,8	13,9	17,1	17,4	18,4	16,6	20,0	23,3	23,9	22,2
Trinidad e Tobago . . . . .	....	8,7	16,5	10,9	12,7	9,7	19,0	14,9	10,2	13,7	8,3	15,9	17,6	13,7
Stati Uniti . . . . .	13,0	13,8	13,7	13,5	13,6	14,2	15,3	14,5	14,6	15,3	15,1	17,7	15,7	16,0
Venezuela . . . . .	....	....	....	....	10,0	11,4	10,3	9,1	9,5	10,2	7,9	8,4	7,6	9,4
<b>ASIA</b>														
Ceylon . . . . .	....	4,8	3,4	4,6	5,5	4,7	4,7	5,4	5,4	6,0	6,6	6,7	....	....
Cina (Formosa) . . . . .	....	....	....	....	11,5	14,6	11,1	13,7	15,1	14,9	14,6	15,5	14,3	17,7
Hong Kong . . . . .	....	....	....	....	11,4	12,2	12,0	12,7	13,0	9,8	10,1	11,1	11,9	9,7
Israele . . . . .	....	4,5	5,0	4,7	3,8	4,2	5,7	3,8	5,4	5,4	6,0	6,5	5,4	6,2
Giappone . . . . .	....	8,9	9,5	10,3	10,3	11,3	11,6	11,5	11,7	12,4	12,5	12,9	13,2	13,4
Giordania . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	2,5	3,0	2,8	3,5	3,3	1,8
Filippine . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	3,5	3,8	3,8	4,6	4,5	4,6
Singapore . . . . .	....	....	....	11,0	7,9	13,3	9,3	9,0	9,5	10,8	7,8	8,7	9,1	7,8
Thailandia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	3,6	3,6	4,5	4,4	4,7
<b>EUROPA</b>														
Austria . . . . .	....	....	19,5	20,7	23,4	27,1	26,8	28,3	34,0	35,9	35,1	33,4	34,9	39,1
Belgio . . . . .	....	....	....	9,8	10,4	10,5	11,9	11,7	11,1	12,8	11,6	12,9	12,3	12,2
Bulgaria . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	5,3	5,3	5,7	6,0
Cecoslovacchia . . . . .	....	....	....	....	....	8,7	10,2	9,5	10,0	11,3	10,4	11,5	11,7	12,0
Danimarca . . . . .	5,9	5,2	5,7	6,4	5,2	5,1	7,7	6,0	6,6	7,3	6,9	7,5	6,8	6,8
Finlandia . . . . .	....	2,7	2,9	3,8	4,0	3,7	4,2	4,2	3,7	4,1	4,6	4,1	3,9	3,5
Francia . . . . .	25,2	28,9	35,2	36,5	39,3	43,5	41,5	35,8	36,7	40,7	41,6	43,8	46,1	45,8
Germania Rep. Fed. . . . .	....	11,1	14,7	16,0	17,3	18,4	20,2	20,8	23,2	24,7	25,3	26,4	27,3	27,0
Berlino Ovest . . . . .	....	23,6	28,7	31,6	31,9	43,4	40,9	41,2	46,1	51,0	46,5	50,6	55,9	54,1
Grecia . . . . .	....	....	....	....	....	12,8	13,7	14,5	15,6	16,0	17,5	19,8	22,2	22,2
Inghilterra e Galles . . . . .	....	3,1	3,1	3,0	2,9	2,9	3,1	3,0	2,8	3,1	3,3	3,1	3,1	2,9
Irlanda . . . . .	....	3,3	2,3	1,9	2,5	3,1	2,9	2,9	2,5	2,7	3,0	3,5	3,1	3,9
Irlanda del Nord . . . . .	....	3,0	1,5	2,2	2,9	3,7	2,3	2,3	3,1	2,5	3,6	2,9	3,7	2,8
Islanda . . . . .	1,4	2,7	....	....	3,8	6,2	1,2	1,2	1,2	2,3	2,2	4,3	1,1	4,2
Italia . . . . .	17,4	19,3	19,8	19,0	19,6	21,2	22,5	20,6	22,4	24,8	26,8	29,9	30,5	30,0
Jugoslavia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	8,0	8,0	7,3	7,9	8,3	9,3
Malta e Gozo . . . . .	....	7,2	8,5	9,7	10,5	13,8	9,2	7,8	12,9	15,9	7,6	5,1	8,9	9,7
Olanda . . . . .	....	3,5	3,6	3,8	3,9	3,8	4,1	3,9	5,1	4,2	4,4	4,3	4,0	4,8
Norvegia . . . . .	....	3,7	3,5	4,5	3,5	3,5	3,9	4,5	3,2	4,8	3,8	4,7	4,4	3,7
Polonia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	3,4	3,8	4,4	5,3	6,3	6,4
Portogallo . . . . .	....	25,0	23,6	25,2	31,2	36,9	30,1	28,2	26,0	26,8	30,1	30,9	32,6	38,1
Scozia . . . . .	....	4,1	4,1	3,9	3,4	5,2	5,0	4,2	4,5	4,8	5,4	5,5	5,8	5,8
Spagna . . . . .	11,6	11,9	13,1	14,2	16,3	18,2	18,3	16,8	18,3	19,5	20,1	....	....	....
Svezia . . . . .	....	3,7	3,5	4,7	4,8	6,7	6,3	6,3	5,4	5,8	7,5	7,7	7,0	7,4
Svizzera . . . . .	....	18,9	20,7	22,5	21,8	22,4	20,8	21,0	22,0	18,7	20,6	23,9	25,1	24,9
Ungheria . . . . .	....	....	....	6,9	8,1	10,5	9,9	10,4	11,9	11,3	10,3	11,1	11,2	11,4
<b>CCEANIA</b>														
Australia . . . . .	....	6,1	5,8	5,8	6,2	6,5	5,5	6,6	6,0	6,0	5,6	7,0	6,6	6,4
Nuova Zelanda . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	2,0	2,4	3,0	2,8	3,2

TAV. 3 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI DAL 1951 AL 1964 - FEMMINE

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PAESI	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
<b>AFRICA</b>														
Egitto	....	0,8	1,0	0,9	0,6	1,0	0,8	0,8	0,7	1,2	0,7	0,4	0,2	....
Mauritius	....	....	....	....	2,5	2,5	2,4	1,3	2,3	1,6	....	0,9	0,9	1,1
<b>AMERICA</b>														
Canada	....	3,5	3,7	3,6	3,2	3,6	3,8	3,9	4,0	4,4	4,1	3,9	4,4	4,4
Cile	....	....	....	....	....	....	....	....	16,3	15,8	13,6	19,7	24,8	20,1
Colombia	....	....	3,4	3,8	4,1	3,6	3,6	3,9	4,1	4,2	3,9	4,4	4,2	3,7
Costa Rica	....	....	3,9	3,9	3,0	3,5	4,1	2,4	3,0	3,4	3,0	3,2	3,0	3,9
Dominicana Rep.	....	2,0	3,1	2,4	2,8	4,1	4,9	5,7	7,0	6,1	5,9	4,4	....	....
El Salvador	....	5,5	3,5	3,9	3,5	4,2	2,5	4,4	5,1	3,5	3,3	3,2	3,0	2,2
Guatemala	....	....	....	2,3	3,2	3,3	5,5	4,0	5,1	4,0	4,8	5,3	5,4	4,8
Messico	....	....	....	14,7	14,3	15,8	13,0	15,0	14,9	14,5	13,9	13,1	13,3	12,0
Nicaragua	....	....	....	....	....	....	....	....	4,9	5,3	3,8	3,8	2,9	2,4
Panama	....	....	2,0	1,9	2,6	2,7	2,4	3,4	0,6	3,1	1,6	1,1	1,8	1,6
Portorico	....	....	....	6,5	7,0	7,2	6,8	6,6	7,0	7,8	6,8	8,7	6,6	8,3
Trinidad e Tobago	....	3,3	5,9	6,6	5,0	7,0	5,8	6,1	7,4	4,3	4,3	5,6	8,4	8,4
Stati Uniti	6,8	6,7	7,1	6,7	6,9	7,3	7,5	7,1	7,3	7,5	7,6	7,9	8,3	8,4
Venezuela	....	....	....	....	5,6	6,0	5,8	6,2	5,9	4,7	4,2	4,1	4,0	4,4
<b>ASIA</b>														
Ceylon	....	1,9	1,5	1,8	2,1	1,9	2,2	2,0	1,4	1,7	2,2	2,7	....	....
Cina (Formosa)	....	....	....	....	5,5	6,4	6,2	7,3	7,6	7,1	7,3	8,0	7,5	7,5
Hong Kong	....	....	....	....	3,3	3,0	3,3	4,0	4,0	4,5	3,3	3,4	3,7	3,3
Israele	....	3,7	2,1	2,6	2,9	3,0	3,8	2,2	2,9	3,1	3,3	3,4	3,8	3,4
Giappone	....	5,8	6,2	6,7	6,9	7,2	7,0	7,0	7,3	7,2	7,4	7,1	7,2	6,9
Giordania	....	....	....	....	....	....	....	....	1,2	1,9	1,7	1,9	1,7	0,8
Filippine	....	....	....	....	....	....	....	....	1,2	1,9	1,5	1,5	1,8	1,5
Singapore	....	....	....	4,1	4,2	4,8	3,1	4,0	2,4	3,9	3,0	4,1	2,7	2,5
Thailandia	....	....	....	....	....	....	....	....	....	1,3	1,1	1,8	1,8	1,6
<b>EUROPA</b>														
Austria	....	....	7,7	7,5	8,9	10,0	11,1	10,6	12,0	12,1	12,4	11,9	12,1	13,0
Belgio	....	....	....	5,4	6,0	6,2	5,6	6,0	6,7	6,4	6,4	7,7	7,4	7,6
Bulgaria	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	2,6	2,6	2,9	3,4
Cecoslovacchia	....	....	....	....	....	5,9	6,9	7,3	5,8	6,9	6,3	6,9	7,0	7,6
Danimarca	5,7	6,9	5,9	7,5	7,2	7,7	9,2	8,9	10,2	9,5	9,0	8,4	8,6	8,8
Finlandia	....	2,3	1,9	2,7	2,7	2,4	2,9	3,0	2,7	2,6	2,6	2,8	3,0	3,5
Franzia	14,9	17,3	20,7	20,3	21,8	22,2	20,3	16,3	17,2	18,8	19,2	19,2	20,1	19,3
Germania Rep. Fed.	....	6,2	7,2	7,7	8,1	9,3	10,0	10,2	11,6	12,5	12,5	12,7	13,3	13,6
Berlino Ovest	....	10,3	14,3	14,6	18,0	17,8	19,7	20,9	22,6	23,9	22,5	28,4	29,5	30,8
Grecia	....	....	....	....	....	5,1	6,3	6,2	6,2	5,9	7,1	8,3	9,1	9,9
Inghilterra e Galles	....	2,1	2,2	2,3	2,4	2,3	2,3	2,3	2,5	2,5	2,7	2,5	2,6	2,7
Irlanda	....	1,4	0,9	1,4	2,1	1,6	1,3	1,9	1,8	1,3	1,7	2,1	1,6	1,6
Irlanda del Nord	....	2,0	2,1	3,0	2,5	1,5	3,2	2,5	4,8	2,6	2,6	2,6	2,0	2,7
Islanda	....	....	1,3	1,3	....	3,8	....	1,2	....	1,2	5,7	1,1	2,2	....
Italia	7,1	7,7	8,2	7,8	7,9	8,6	8,9	8,4	8,9	9,5	10,2	11,5	11,6	11,5
Jugoslavia	....	....	....	....	....	....	....	....	4,7	4,5	3,5	4,2	3,7	4,8
Malta e Gozo	....	0,6	1,8	3,0	4,3	4,3	2,4	4,2	6,5	4,1	2,9	5,8	5,3	5,9
Olanda	....	2,7	2,8	2,8	2,6	3,2	3,1	2,8	3,5	2,9	3,4	2,7	3,1	3,2
Norvegia	....	3,1	2,6	3,6	4,1	2,3	3,7	3,7	4,0	3,6	3,3	3,6	3,1	3,5
Polonia	....	....	....	....	....	....	....	....	2,6	2,9	3,4	4,3	5,4	5,4
Portogallo	....	14,6	12,2	13,7	17,8	20,4	16,1	14,1	12,6	12,9	16,2	15,0	16,2	21,2
Scozia	....	2,5	2,6	3,3	3,1	3,2	4,4	4,4	3,7	3,9	3,7	4,0	4,1	3,9
Spagna	8,8	8,3	8,9	10,2	10,4	11,1	10,8	10,4	11,5	10,9	11,4	....	....	....
Svezia	....	3,1	2,8	3,6	4,1	3,7	4,3	4,1	4,2	4,3	4,5	4,4	4,3	4,0
Svizzera	....	5,1	4,8	6,2	5,1	5,5	5,1	3,9	4,7	5,4	4,5	5,0	5,5	6,2
Ungheria	....	....	....	4,0	5,1	6,4	6,1	5,7	7,3	6,6	5,6	6,1	6,3	6,2
<b>OCEANIA</b>														
Australia	....	3,3	2,6	3,1	3,3	3,4	3,4	3,5	3,5	3,5	3,3	3,2	3,2	3,4
Nuova Zelanda	....	....	....	....	....	....	....	....	....	2,5	1,3	2,0	1,8	2,5

TAV. 4 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI DAL 1951 AL 1965  
MASCHI E FEMMINE

(Quozienti per 100.000 abitanti)

PAESI	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
<b>AFRICA</b>															
Egitto . . . . .	....	1,1	1,5	1,1	0,8	1,1	0,9	0,9	1,2	1,7	1,1	0,7	0,4	....	....
Mauritius . . . . .	....	....	....	....	2,3	3,0	3,9	4,1	4,7	3,3	1,5	0,7	1,9	3,2	2,8
<b>AMERICA</b>															
Canada . . . . .	....	4,5	4,9	4,9	4,9	5,2	5,8	5,8	5,8	6,2	5,9	5,7	5,8	6,4	6,4
Cile . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	25,1	26,0	24,5	33,6	42,9	37,3	....
Colombia . . . . .	....	....	4,7	5,2	5,2	4,9	4,6	5,1	4,7	4,9	5,3	5,3	5,3	4,6	4,1
Costa Rica . . . . .	....	....	5,9	6,6	6,4	4,8	5,3	4,6	4,9	5,3	4,2	4,8	5,7	6,6	5,0
Dominicana Rep. . . . .	....	3,3	4,4	3,6	4,1	6,6	6,9	9,1	9,5	8,3	8,6	7,1	5,4	5,6	5,7
El Salvador . . . . .	....	7,3	5,0	6,5	5,3	6,5	4,6	6,5	6,8	6,2	4,8	4,4	5,6	5,4	6,2
Guatemala . . . . .	....	....	....	3,8	5,2	5,7	7,6	6,8	7,3	7,4	7,4	8,7	8,2	7,8	....
Messico . . . . .	....	....	....	20,4	20,5	22,1	16,9	22,4	22,8	21,9	21,5	20,3	20,0	19,0	19,2
Nicaragua . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	7,6	7,5	6,0	6,3	4,9	5,1	....
Panama . . . . .	....	....	2,9	2,5	3,0	4,3	3,5	4,0	1,8	3,0	3,0	2,4	3,0	2,8	3,1
Portorico . . . . .	....	....	....	11,6	9,9	10,5	11,9	12,0	12,6	12,2	13,3	15,6	15,1	15,1	14,8
Trinidad e Tobago . . . . .	....	6,0	11,2	8,7	8,9	8,4	12,4	10,5	8,8	9,0	6,3	10,7	13,0	11,1	....
Stati Uniti . . . . .	9,8	10,2	10,4	10,1	10,2	10,7	11,3	10,8	10,9	11,3	11,3	11,7	11,9	12,1	12,8
Venezuela . . . . .	....	....	....	....	7,9	8,8	8,3	7,7	7,8	7,5	6,1	6,3	5,8	6,9	6,4
<b>ASIA</b>															
Ceylon . . . . .	....	3,4	2,5	3,3	3,9	3,4	3,5	3,7	3,5	4,0	4,6	4,8	....	....	....
Cina (Formosa) . . . . .	....	....	....	....	8,6	10,6	8,7	10,5	11,4	11,1	11,1	11,9	11,0	12,7	11,9
Hong Kong . . . . .	....	....	....	....	7,4	7,7	7,8	8,5	8,6	7,3	6,8	7,4	7,9	6,6	6,1
Israele . . . . .	....	4,1	3,5	3,7	3,3	3,6	4,7	3,0	4,1	4,3	4,7	5,0	4,6	4,8	5,2
Giappone . . . . .	....	7,3	7,9	8,4	8,6	9,2	9,3	9,2	9,5	9,7	9,9	9,9	10,1	10,1	10,0
Giordania . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	1,8	2,5	2,3	2,7	2,5	1,3	0,9
Filippine . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	2,3	2,9	2,7	3,0	3,1	3,1	....
Singapore . . . . .	....	....	....	7,7	6,2	9,3	6,4	6,7	6,1	7,5	5,5	6,5	6,0	5,3	5,5
Thailandia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	2,4	2,4	3,2	3,1	3,1	....
<b>EUROPA</b>															
Austria . . . . .	....	....	13,2	13,7	15,6	18,0	18,4	18,8	22,3	23,3	23,0	21,9	22,8	25,2	26,9
Belgio . . . . .	....	....	....	7,6	8,2	8,3	8,7	8,8	8,9	9,7	9,0	10,2	9,8	9,8	....
Bulgaria . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	3,9	4,0	4,3	4,7	5,1
Cecoslovacchia . . . . .	....	....	....	....	....	7,2	8,5	8,3	7,9	9,0	8,3	9,1	9,3	9,7	....
Danimarca . . . . .	5,8	6,0	5,8	6,9	6,2	6,4	8,5	7,5	8,4	8,4	8,0	7,9	7,7	7,8	....
Finlandia . . . . .	....	2,5	2,4	3,2	3,3	3,0	3,5	3,6	3,1	3,3	3,5	3,4	3,5	3,5	3,4
Francia . . . . .	19,9	22,9	27,8	28,1	30,3	32,5	30,6	25,8	26,7	29,4	30,1	31,2	32,8	31,7	34,2
Germania Rep. Fed. . . . .	....	9,2	10,7	11,6	12,4	13,6	14,8	15,2	17,0	18,3	18,6	19,2	19,9	20,0	....
Berlino Ovest . . . . .	....	15,9	20,4	21,8	23,9	28,7	28,7	29,5	32,6	35,3	32,7	37,8	40,8	40,8	....
Grecia . . . . .	....	....	....	....	....	8,9	9,9	10,3	10,8	10,8	12,2	13,9	15,4	15,9	17,7
Inghilterra e Galles . . . . .	....	2,6	2,6	2,6	2,6	2,7	2,6	2,7	2,8	3,0	2,8	2,8	2,8	2,9	....
Irlanda . . . . .	....	2,4	1,6	1,7	2,3	2,4	2,1	2,4	2,1	2,0	2,3	2,8	2,4	2,7	3,1
Irlanda del Nord . . . . .	....	2,5	1,8	2,6	2,7	2,6	2,8	2,4	4,0	2,5	3,1	2,7	2,8	2,7	3,4
Islanda . . . . .	0,7	1,4	0,7	0,6	1,9	5,0	0,6	1,2	0,6	1,7	3,9	2,7	1,6	2,1	2,1
Italia . . . . .	12,1	13,4	13,9	13,2	13,6	14,8	15,6	14,4	15,5	17,0	18,3	20,5	20,9	20,6	....
Jugoslavia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	6,3	6,2	5,3	6,0	5,9	7,0	....
Malta e Gozo . . . . .	....	3,8	5,0	6,3	7,3	8,9	5,6	5,9	9,5	9,7	5,2	5,5	7,0	7,7	5,3
Olanda . . . . .	....	3,1	3,2	3,3	3,3	3,5	3,6	3,3	4,3	3,5	3,9	3,5	3,5	4,0	3,5
Norvegia . . . . .	....	3,4	3,0	4,0	3,8	2,9	3,8	4,1	3,6	4,2	3,5	4,1	3,7	3,6	....
Polonia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	3,0	3,3	3,9	4,8	5,8	5,9	....
Portogallo . . . . .	....	19,6	17,7	19,2	24,2	28,3	22,9	20,9	19,1	19,6	22,8	22,6	24,0	29,3	30,4
Scozia . . . . .	....	3,2	3,3	3,6	3,3	4,1	4,7	4,3	4,1	4,3	4,5	4,7	4,9	4,8	4,2
Spagna . . . . .	10,2	10,0	10,9	12,1	13,3	14,5	14,4	13,5	14,8	15,1	15,6	16,7	17,4	....	....
Svezia . . . . .	....	3,4	3,2	4,2	4,4	5,2	5,3	5,2	4,8	5,1	6,0	6,0	5,7	5,7	6,3
Svizzera . . . . .	....	11,8	12,5	14,1	13,1	13,7	12,7	12,2	13,3	11,8	12,4	14,3	15,1	15,4	....
Ungheria . . . . .	....	....	....	5,4	6,6	8,4	7,9	8,0	9,5	8,9	7,9	8,5	8,7	8,7	9,9
<b>OCEANIA</b>															
Australia . . . . .	....	4,7	4,2	4,5	4,8	5,0	4,5	5,0	4,8	4,8	4,5	5,1	4,9	4,9	4,8
Nuova Zelanda . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	2,3	1,9	2,5	2,3	2,8	3,0



TAV. 5 — RAPPORTO DI MASCOLINITÀ NEI MORTI PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI  
DAL 1951 AL 1964

(Femmine = 100)

PAESI	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
<b>AFRICA</b>														
Egitto	....	175,0	200,0	144,4	166,7	130,0	137,5	137,5	228,6	183,3	200,0	250,0	250,0	....
Mauritius	....	....	....	....	84,0	140,0	225,0	530,8	304,3	312,5	....	66,7	311,1	472,7
<b>AMERICA</b>														
Canada	....	157,1	164,9	169,4	200,0	188,9	205,3	189,7	190,0	179,5	187,8	189,7	161,4	188,6
Cile	....	....	....	....	....	....	....	....	209,8	231,6	263,2	246,2	249,6	274,6
Colombia	....	....	176,5	171,1	156,1	175,0	155,6	161,5	131,7	133,3	174,4	143,2	150,0	148,6
Costa Rica	....	....	202,6	241,0	330,0	174,3	158,5	279,2	223,3	208,2	180,0	200,0	276,7	241,0
Dominicana Rep.	....	230,0	183,9	200,0	189,3	224,4	181,6	217,5	171,4	170,5	191,5	222,7	....	....
El Salvador	....	165,5	214,3	233,3	202,9	209,5	268,0	197,7	168,6	251,4	187,9	175,0	276,7	395,5
Guatemala	....	....	....	226,1	225,0	242,4	174,5	239,4	186,3	265,0	208,3	226,4	201,9	220,8
Messico	....	....	....	177,6	186,7	180,4	160,8	198,0	205,4	202,8	209,4	209,9	201,5	218,3
Nicaragua	....	....	....	....	....	....	....	....	210,2	181,1	215,8	231,6	234,5	333,3
Panama	....	....	195,0	157,9	130,8	211,1	187,5	135,3	500,0	96,8	268,8	336,4	222,2	243,8
Portorico	....	....	....	258,5	211,4	193,1	251,5	263,6	262,9	212,8	294,1	267,8	362,1	267,5
Trinidad e Tobago	....	263,6	279,7	165,2	254,0	138,6	327,6	244,3	137,8	318,6	193,0	283,9	209,5	163,1
Stati Uniti	191,2	206,0	193,0	201,5	197,1	194,5	204,0	204,2	200,0	204,0	198,7	198,7	189,2	190,5
Venezuela	....	....	....	....	178,6	190,0	177,6	146,8	161,0	217,0	188,1	204,9	190,0	213,6
<b>ASIA</b>														
Ceylon	....	252,6	226,7	255,6	261,9	247,4	213,6	270,0	....	385,7	352,9	300,0	248,1	....
Cina (Formosa)	....	....	....	....	209,1	228,1	179,0	187,0	198,7	209,9	200,0	193,8	190,7	236,0
Hong Kong	....	....	....	....	345,5	406,7	363,6	317,5	325,0	217,8	306,1	326,5	321,6	293,9
Israele	....	121,6	238,1	180,8	131,0	140,0	150,0	172,7	186,2	174,2	181,8	191,2	142,1	182,4
Giappone	....	153,4	153,2	153,7	149,3	156,9	165,7	164,3	160,3	172,2	168,9	181,7	183,3	194,2
Giordania	....	....	....	....	....	....	....	....	208,3	157,9	164,7	184,2	194,1	225,0
Filippine	....	....	....	....	....	....	....	....	291,7	200,0	253,3	306,7	250,0	306,7
Singapore	....	....	....	268,3	188,1	277,1	300,0	225,0	395,8	276,9	260,0	212,2	337,0	312,0
Thailandia	....	....	....	....	....	....	....	....	....	276,9	327,3	250,0	244,4	293,8
<b>EUROPA</b>														
Austria	....	....	253,2	276,0	262,9	271,0	241,4	267,0	283,3	296,7	283,1	280,7	288,4	300,8
Belgio	....	....	....	181,5	173,3	169,4	212,5	195,0	165,7	200,0	181,3	167,5	166,2	160,5
Bulgaria	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	203,8	203,8	196,6	176,5
Cecoslovacchia	....	....	....	....	....	....	147,5	147,8	130,1	172,4	163,8	165,1	166,7	167,1
Danimarca	103,5	75,4	96,6	85,3	72,2	66,2	83,7	67,4	64,7	76,8	76,7	89,3	79,1	157,9
Finlandia	....	117,4	152,6	140,7	148,1	154,2	144,8	140,0	137,0	157,7	176,9	146,4	130,0	100,0
Francia	169,1	167,1	170,0	179,8	180,3	195,9	204,4	219,6	213,4	216,5	216,7	228,1	229,4	232,1
Germania Rep. Fed.	....	179,0	204,2	207,8	213,6	197,8	202,0	203,9	200,0	197,6	202,4	207,9	205,3	198,5
Berlino Ovest	....	229,1	200,7	216,4	177,2	243,8	207,6	197,1	204,0	213,4	206,7	178,2	189,5	175,6
Grecia	....	....	....	....	....	251,0	217,5	233,9	251,6	271,2	246,5	238,6	243,9	224,2
Inghilterra e Galles	....	147,6	140,9	130,4	120,8	126,1	134,8	130,4	112,0	124,0	122,2	124,0	119,2	107,4
Irlanda	....	235,7	255,6	135,7	119,0	193,8	223,1	152,6	138,9	207,7	176,5	166,7	193,8	243,8
Irlanda del Nord	....	150,0	71,4	73,3	116,0	246,7	71,9	92,0	64,6	96,6	138,5	111,5	185,0	103,7
Islanda	....	....	....	....	....	163,2	....	100,0	....	191,7	38,6	390,9	50,0	....
Italia	245,1	250,6	241,5	243,6	248,1	246,5	252,8	245,2	251,7	261,1	262,7	260,0	262,9	260,9
Jugoslavia	....	....	....	....	....	....	....	....	170,2	177,8	208,6	188,1	224,3	193,8
Malta e Gozo	....	1200,0	472,2	323,3	244,2	320,9	383,3	185,7	198,5	387,8	262,1	87,9	167,9	164,4
Olanda	....	129,6	128,6	135,7	150,0	118,8	132,3	139,3	145,7	144,8	129,4	159,3	129,0	150,0
Norvegia	....	119,4	134,6	125,0	85,4	152,2	105,4	121,6	80,0	133,3	115,2	130,6	141,9	105,7
Polonia	....	....	....	....	....	....	....	....	130,8	131,0	129,4	123,3	116,7	118,5
Portogallo	....	171,2	193,4	183,9	175,3	180,9	186,9	200,0	206,3	207,8	185,8	206,0	201,2	179,7
Scozia	....	164,0	157,7	118,2	109,7	162,5	113,6	95,5	121,6	123,1	145,9	137,5	141,5	148,7
Spagna	131,8	143,4	147,2	139,2	156,7	164,0	169,4	161,5	159,1	178,9	176,3	....	....	....
Svezia	....	119,4	125,0	130,6	117,1	181,1	146,5	153,7	128,6	134,9	166,7	175,0	162,8	185,0
Svizzera	....	370,6	431,3	362,9	427,5	407,3	407,8	538,5	468,1	346,3	457,8	478,0	456,4	401,6
Ungheria	....	....	....	172,5	158,8	164,1	162,3	182,5	163,0	171,2	183,9	182,0	177,8	183,9
<b>OCEANIA</b>														
Australia	....	184,8	223,1	187,1	187,9	191,2	161,8	188,6	171,4	171,4	169,7	218,8	206,3	188,2
Nuova Zelanda	....	....	....	....	....	....	....	....	....	80,0	184,6	150,0	155,6	128,0

TAV. 6 — NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI  
DAL 1951 AL 1964 - MASCHI  
(Media 1960-62 = 100)

PAESI	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
<b>AFRICA</b>														
Egitto . . . . .	....	91,3	130,4	84,8	65,2	84,8	71,7	71,7	104,3	143,5	91,3	65,2	32,6	....
Mauritius . . . . .	....	....	....	....	73,3	122,1	188,4	240,7	244,2	174,4	104,7	20,9	97,7	181,4
<b>AMERICA</b>														
Canada . . . . .	....	71,7	79,6	79,6	83,5	88,7	101,7	96,5	99,1	103,0	100,4	96,5	92,6	108,3
Cile . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	84,9	90,8	88,8	120,3	153,6	137,0
Colombia . . . . .	....	....	96,3	104,3	102,7	101,1	89,8	101,1	86,6	89,8	109,1	101,1	101,1	88,2
Costa Rica . . . . .	....	....	125,4	149,2	157,1	96,8	103,2	106,3	106,3	112,7	85,7	101,6	131,7	149,2
Dominicana Rep. . . . .	....	43,8	54,3	45,7	50,5	87,6	84,8	118,1	114,3	99,0	107,6	93,3	....	....
El Salvador . . . . .	....	132,5	109,2	132,5	103,4	128,2	97,6	126,7	125,2	128,2	90,3	81,6	120,9	126,7
Guatemala . . . . .	....	....	....	47,9	66,3	73,6	88,3	88,3	87,4	97,5	92,0	110,4	100,3	97,5
Messico . . . . .	....	....	....	91,0	93,1	99,4	72,9	103,6	106,7	102,6	101,5	95,9	93,5	91,4
Nicaragua . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	116,2	108,3	92,5	99,2	76,7	90,2
Panama . . . . .	....	....	106,4	81,8	92,7	155,5	122,7	125,5	81,8	81,8	117,3	100,9	109,1	106,4
Portorico . . . . .	....	....	....	84,1	74,1	69,6	85,6	87,1	92,2	83,1	100,2	116,7	119,7	111,2
Trinidad e Tobago . . . . .	....	68,9	130,6	86,3	100,5	76,8	150,4	117,9	80,7	108,4	65,7	125,9	139,3	108,4
Stati Uniti . . . . .	84,6	89,8	89,2	87,9	88,5	92,4	99,6	94,4	95,0	99,6	98,3	102,2	102,2	104,1
Venezuela . . . . .	....	....	....	....	113,2	129,1	116,6	103,0	107,5	115,5	89,4	95,1	86,0	106,4
<b>ASIA</b>														
Ceylon . . . . .	....	74,6	52,8	71,5	85,5	73,1	73,1	83,9	83,9	93,3	102,6	104,1	....	....
Cina (Formosa) . . . . .	....	....	....	....	76,7	97,3	74,0	91,3	100,7	99,3	97,3	103,3	95,3	118,0
Hong Kong . . . . .	....	....	....	....	110,3	118,1	116,1	122,9	125,8	94,8	97,7	107,4	115,2	93,9
Israele . . . . .	....	75,4	83,8	78,8	63,7	70,4	95,5	63,7	90,5	90,5	100,6	108,9	90,5	103,9
Giappone . . . . .	....	70,6	75,4	81,7	81,7	89,7	92,1	91,3	92,9	98,4	99,4	102,4	104,8	106,3
Giordania . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	80,6	96,8	90,3	112,9	106,5	58,1
Filippine . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	86,1	93,4	93,4	113,1	....	....
Singapore . . . . .	....	....	....	120,9	86,8	146,2	102,2	98,9	104,4	118,7	85,7	95,6	100,0	85,7
Thailandia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	92,3	92,3	115,4	112,8	120,5
<b>EUROPA</b>														
Austria . . . . .	....	....	56,0	59,5	67,2	77,9	77,0	81,3	97,7	103,2	....	....	100,3	112,4
Belgio . . . . .	....	....	....	78,8	83,6	84,5	95,7	94,1	89,3	102,9	93,3	103,6	98,9	98,1
Bulgaria . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	100,0	100,0	107,5	113,2
Cecoslovacchia . . . . .	....	....	....	....	....	78,6	92,2	85,8	90,4	102,1	94,0	103,9	105,7	108,4
Danimarca . . . . .	81,6	71,9	78,8	88,5	71,9	70,5	106,5	82,9	91,2	100,9	95,4	103,7	94,0	94,0
Finlandia . . . . .	....	63,3	68,0	89,1	93,8	86,7	98,4	98,4	86,7	96,1	107,8	96,1	91,4	82,0
Francia . . . . .	60,0	68,8	83,7	86,8	93,5	103,5	98,7	85,2	87,3	96,8	99,0	104,2	109,7	106,6
Germania Rep. Fed. . . . .	....	43,6	57,7	62,8	67,9	72,3	79,1	81,7	91,1	97,0	....	....	107,2	106,0
Berlino Ovest . . . . .	....	47,8	58,1	64,0	64,6	87,9	82,8	83,5	93,4	103,3	94,2	102,5	113,2	109,6
Grecia . . . . .	....	....	....	....	....	72,0	77,1	81,6	87,8	90,1	98,5	111,4	125,0	125,0
Inghilterra e Galles . . . . .	....	97,9	97,9	94,7	91,6	91,6	97,9	94,7	88,4	97,9	104,2	97,9	97,9	91,6
Irlanda . . . . .	....	107,6	75,0	62,0	81,5	101,1	94,6	94,6	81,5	88,0	97,8	114,1	101,1	127,2
Irlanda del Nord . . . . .	....	100,0	50,0	73,3	96,7	123,3	76,7	76,7	103,3	83,3	120,0	96,7	123,3	93,3
Islanda . . . . .	47,7	92,0	....	....	129,5	211,4	40,9	40,9	40,9	78,4	75,0	146,6	37,5	143,2
Italia . . . . .	64,0	71,0	72,9	69,9	72,1	78,0	82,8	75,8	82,5	91,3	98,7	110,1	112,3	110,4
Jugoslavia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	103,4	103,4	94,4	102,2	107,3	120,3
Malta e Gozo . . . . .	....	75,5	89,2	101,7	110,1	144,8	96,5	81,8	135,3	166,8	79,7	53,5	93,4	101,7
Olanda . . . . .	....	81,4	83,7	88,4	90,7	88,4	95,3	90,7	118,6	97,7	102,3	100,0	93,0	111,6
Norvegia . . . . .	....	83,5	78,9	101,5	78,9	78,9	88,0	101,5	72,2	108,3	85,7	106,0	99,2	83,5
Polonia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	75,6	84,4	97,8	117,8	140,0	142,2
Portogallo . . . . .	....	85,4	80,6	86,1	106,6	126,1	102,8	96,4	88,8	91,6	102,8	105,6	111,4	130,2
Scozia . . . . .	....	78,3	78,3	74,5	65,0	99,4	95,5	80,3	86,0	91,7	103,2	105,1	110,8	110,8
Spagna . . . . .	58,6	60,1	66,2	71,7	82,3	91,9	92,4	84,8	92,4	98,5	101,5	....	....	....
Svezia . . . . .	....	52,9	52,0	67,1	68,6	95,7	90,0	90,0	77,1	82,9	....	....	100,0	105,7
Svizzera . . . . .	....	89,7	98,3	106,8	103,5	106,3	98,7	99,7	104,4	88,8	....	....	119,1	118,2
Ungheria . . . . .	....	....	....	63,3	74,3	96,3	90,8	95,4	109,2	103,7	94,5	101,8	102,8	104,6
<b>OCEANIA</b>														
Australia . . . . .	....	98,4	93,5	93,5	100,0	104,8	88,7	106,5	96,8	96,8	90,3	112,9	106,5	103,2
Nuova Zelanda . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	81,1	97,3	121,6	113,5	129,7

TAV. 7 — NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI  
DAL 1951 AL 1964 - FEMMINE  
(Media 1960-62 = 100)

PAESI	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
<b>AFRICA</b>														
Egitto . . . . .	....	104,3	130,4	117,4	78,3	130,4	104,3	104,3	91,3	156,5	91,3	52,2	26,1	....
Mauritius . . . . .	....	....	....	....	300,0	300,0	288,0	156,0	276,0	192,0	....	108,0	108,0	132,0
<b>AMERICA</b>														
Canada . . . . .	....	84,7	89,5	87,1	77,4	87,1	91,9	94,4	96,8	106,5	99,2	94,4	106,5	106,5
Cile . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	99,6	96,5	83,1	120,4	151,5	122,8
Colombia . . . . .	....	....	81,6	91,2	98,4	86,4	86,4	93,6	98,4	100,8	93,6	105,6	100,8	88,8
Costa Rica . . . . .	....	....	121,9	121,9	93,8	109,4	128,1	75,0	93,8	106,3	93,8	100,0	93,8	121,9
Dominicana Rep. . . . .	....	....	36,6	56,7	43,9	51,2	75,0	89,6	104,3	128,0	111,6	107,9	80,5	....
El Salvador . . . . .	....	165,0	105,0	117,0	105,0	126,0	75,0	132,0	153,0	105,0	99,0	96,0	90,0	66,0
Guatemala . . . . .	....	....	....	48,9	68,1	70,2	117,0	85,1	108,5	85,1	102,1	112,8	114,9	102,1
Messico . . . . .	....	....	....	106,3	103,4	114,2	94,0	108,4	107,7	104,8	100,5	94,7	96,1	86,7
Nicaragua . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	114,0	123,3	....	88,4	88,4	55,8
Panama . . . . .	....	....	103,4	98,3	134,5	139,7	124,1	175,9	31,0	160,3	82,8	56,9	93,1	82,8
Portorico . . . . .	....	....	....	83,7	90,1	92,7	87,6	85,0	90,1	100,4	87,6	112,0	85,0	106,9
Trinidad e Tobago . . . . .	....	....	69,7	124,6	139,4	105,6	147,9	122,5	128,9	156,3	90,8	90,8	118,3	177,5
Stati Uniti . . . . .	88,7	87,4	92,6	87,4	90,0	95,2	97,8	92,6	95,2	97,8	99,1	103,0	108,3	109,6
Venezuela . . . . .	....	....	....	....	129,2	138,5	133,8	143,1	136,2	108,5	96,9	94,6	92,3	101,5
<b>ASIA</b>														
Ceylon . . . . .	....	86,4	68,2	81,8	95,5	86,4	100,0	90,9	63,6	77,3	100,0	122,7	....	....
Cina (Formosa) . . . . .	....	....	....	....	73,7	85,7	83,0	97,8	101,8	95,1	97,8	107,1	100,4	100,4
Hong Kong . . . . .	....	....	....	....	88,4	80,4	88,4	107,1	107,1	120,5	88,4	91,1	99,1	88,4
Israele . . . . .	....	113,3	64,3	79,6	88,8	91,8	116,3	67,3	88,8	94,9	101,0	104,1	116,3	104,1
Giappone . . . . .	....	80,2	85,7	92,6	95,4	99,5	96,8	96,8	100,9	99,5	102,3	98,2	99,5	95,4
Giordania . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	65,5	103,6	92,7	103,6	92,7	43,6
Filippine . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	73,5	116,3	91,8	91,8	110,2	91,8
Singapore . . . . .	....	....	....	111,8	114,5	130,9	84,5	109,1	65,5	106,4	81,8	111,8	73,6	68,2
Tailandia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	92,9	78,6	128,6	128,6	114,3
<b>EUROPA</b>														
Austria . . . . .	....	....	63,5	61,8	73,4	82,4	91,5	87,4	98,9	99,7	102,2	98,1	99,7	107,1
Belgio . . . . .	....	....	....	79,0	87,8	90,7	82,0	87,8	98,0	93,7	93,7	112,7	108,3	111,2
Bulgaria . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	100,0	100,0	111,5	130,8
Cecoslovacchia . . . . .	....	....	....	....	....	88,1	103,0	109,0	86,6	103,0	94,0	103,0	104,5	113,4
Danimarca . . . . .	63,6	77,0	65,8	83,6	80,3	85,9	102,6	99,3	113,8	105,9	100,4	93,7	95,9	98,1
Finlandia . . . . .	....	86,3	71,3	101,3	101,3	90,0	108,8	112,5	101,3	97,5	97,5	105,0	112,5	131,3
Francia . . . . .	78,1	90,7	108,7	106,5	114,3	116,4	106,5	85,5	90,2	98,6	100,7	100,7	105,4	101,2
Germania Rep. Fed. . . . .	....	49,3	57,3	61,3	64,5	74,0	79,6	81,2	92,3	99,5	99,5	101,1	105,8	108,2
Berlino Ovest . . . . .	....	41,3	55,4	58,6	72,2	71,4	79,0	83,8	90,6	95,0	90,2	113,9	118,3	123,5
Grecia . . . . .	....	....	....	....	....	71,8	88,7	87,3	87,3	83,1	100,0	116,9	128,2	139,4
Inghilterra e Galles . . . . .	....	81,8	85,7	89,6	93,5	89,6	89,6	89,6	97,4	97,4	105,2	97,4	101,3	105,2
Irlanda . . . . .	....	82,4	52,9	82,4	123,5	94,1	76,5	111,8	105,9	76,5	100,0	123,5	94,1	94,1
Irlanda del Nord . . . . .	....	76,9	80,8	115,4	96,2	57,7	123,1	96,2	184,6	100,0	100,0	100,0	76,9	103,1
Islanda . . . . .	....	....	48,8	48,8	....	142,5	....	45,0	....	45,0	213,8	41,3	82,5	....
Italia . . . . .	68,3	74,0	78,8	75,0	76,0	82,7	85,6	80,8	85,6	91,3	98,1	110,6	111,5	110,6
Jugoslavia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	115,6	110,7	86,1	103,3	91,0	118,0
Malta e Gozo . . . . .	....	14,1	42,2	70,3	100,8	100,8	56,3	98,4	152,3	96,1	68,0	135,9	124,2	138,3
Olanda . . . . .	....	90,0	93,3	93,3	86,7	106,7	103,3	93,3	116,7	96,7	113,3	90,0	103,3	106,7
Norvegia . . . . .	....	88,6	74,3	102,9	117,1	65,7	105,7	105,7	114,3	102,9	94,3	102,9	88,6	100,0
Polonia . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	73,6	82,1	96,2	121,7	152,8	152,8
Portogallo . . . . .	....	99,3	83,0	93,2	121,1	138,8	109,5	95,9	85,7	87,8	110,2	102,0	110,2	144,2
Scozia . . . . .	....	64,7	67,2	85,3	80,2	82,8	113,8	113,8	95,7	100,9	95,7	103,4	106,0	100,9
Spagna . . . . .	78,9	74,4	79,8	91,5	93,3	99,6	96,9	93,3	103,1	97,8	102,2	....	....	....
Svezia . . . . .	....	70,5	63,6	81,8	93,2	84,1	97,7	93,2	95,5	97,7	102,3	100,0	97,7	90,9
Svizzera . . . . .	....	102,7	96,6	124,8	102,7	110,7	102,7	78,5	94,6	108,7	90,6	100,7	110,7	124,8
Ungheria . . . . .	....	....	....	65,6	83,6	104,9	100,0	93,4	119,7	108,2	91,8	100,0	103,3	101,6
<b>OCEANIA</b>														
Australia . . . . .	....	99,0	78,0	93,0	99,0	102,0	102,0	105,0	105,0	105,0	99,0	96,0	96,0	102,0
Nuova Zelanda . . . . .	....	....	....	....	....	....	....	....	....	129,3	67,2	103,4	93,1	129,3

TAV. 8 — NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI  
DAL 1951 AL 1965 - MASCHI E FEMMINE  
(Media 1960-62 = 100)

PAESI	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
<b>AFRICA</b>															
Egitto	....	94,3	128,6	94,3	68,6	94,3	77,1	77,1	102,9	145,7	94,3	60,0	34,3	....	....
Mauritius	....	....	....	....	125,6	163,6	212,7	223,6	256,4	180,0	81,8	38,2	103,6	174,5	152,7
<b>AMERICA</b>															
Canada	....	75,8	82,6	82,6	82,6	87,6	97,8	97,8	97,8	104,5	99,4	96,1	97,8	107,9	107,9
Cile	....	....	....	....	....	....	....	....	89,5	92,7	87,4	119,9	153,0	133,1	....
Columbia	....	....	91,0	100,6	100,6	94,3	87,0	98,7	90,7	94,8	102,6	102,6	102,6	89,0	79,4
Costa Rica	....	....	123,8	138,5	134,3	100,7	111,2	96,5	102,8	111,2	88,1	100,7	119,6	138,5	104,9
Dominicana Rep.	....	41,5	55,0	45,0	51,3	82,5	86,3	113,8	118,8	103,8	107,5	88,8	67,5	70,0	71,3
El Salvador	....	142,2	97,4	126,5	103,2	126,6	89,6	126,6	132,5	120,8	93,5	85,7	109,1	105,2	120,8
Guatemala	....	....	....	48,5	66,4	72,8	97,0	86,8	93,2	94,5	94,5	111,1	104,7	99,6	....
Messico	....	....	....	96,1	96,5	104,1	79,6	105,5	107,4	103,1	101,3	95,6	94,2	89,5	90,4
Nicaragua	....	....	....	....	....	....	....	....	115,2	113,6	90,9	95,5	74,2	77,3	....
Panama	....	....	103,6	87,3	107,1	153,3	125,0	142,9	64,3	107,1	107,1	85,7	107,1	100,0	110,7
Portorico	....	....	....	84,7	72,3	76,6	86,9	87,6	92,0	89,1	97,1	113,9	110,2	110,2	108,0
Trinidad e Tobago	....	69,2	129,2	100,4	102,7	96,9	143,1	121,2	101,5	103,8	72,7	123,5	150,0	128,1	....
Stati Uniti	85,7	89,2	90,7	88,3	89,2	93,6	98,8	94,5	95,3	98,8	98,8	102,3	104,1	105,8	112,0
Venezuela	....	....	....	....	119,1	132,7	125,1	116,1	117,6	113,1	92,0	95,0	87,4	104,0	96,5
<b>ASIA</b>															
Ceylon	....	76,1	56,0	73,9	87,3	76,1	78,4	82,8	78,4	89,6	103,0	107,5	....	....	....
Cina (Formosa)	....	....	....	....	75,7	93,3	76,5	92,4	100,3	97,7	97,7	104,7	96,8	111,7	104,7
Hong Kong	....	....	....	....	103,3	107,4	108,8	118,6	120,0	101,9	94,9	103,3	110,2	92,1	85,1
Israele	....	87,9	75,0	79,3	70,7	77,1	100,7	64,3	87,9	92,1	100,7	107,1	98,6	102,9	111,4
Giordania	....	74,2	80,3	85,4	87,5	93,6	94,6	93,6	96,6	98,6	100,7	100,7	102,7	102,7	101,7
Giappone	....	....	....	....	....	....	....	....	72,0	100,0	92,0	108,0	100,0	52,0	36,0
Filippine	....	....	....	....	....	....	....	....	80,2	101,2	94,2	104,7	108,1	108,1	....
Singapore	....	....	....	118,5	95,4	143,1	98,5	103,1	93,8	115,4	84,6	100,0	92,3	81,5	84,6
Thailandia	....	....	....	....	....	....	....	....	....	90,0	90,0	120,0	116,3	116,3	....
<b>EUROPA</b>															
Austria	....	....	58,1	60,3	68,6	79,2	80,9	82,7	98,1	102,5	101,2	96,3	100,3	110,9	118,3
Belgio	....	....	....	78,9	85,1	86,2	90,3	91,3	92,4	100,7	93,4	105,9	101,7	101,7	....
Bulgaria	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	98,7	101,3	108,9	119,0	129,1
Cecoslovacchia	....	....	....	....	....	81,8	96,6	94,3	89,8	102,3	94,3	103,4	105,7	110,2	....
Danimarca	71,6	74,1	71,6	85,2	76,5	79,0	104,9	92,6	103,7	103,7	98,8	97,5	95,1	96,3	....
Finlandia	....	73,5	70,6	94,1	97,1	88,2	102,9	105,9	91,2	97,1	102,9	100,0	102,9	102,9	100,0
Francia	65,8	75,7	92,0	92,4	100,5	107,5	101,2	85,3	88,3	97,2	99,6	103,2	108,5	104,9	113,1
Germania Rep. Fed.	....	49,2	57,2	62,0	66,3	72,7	79,1	81,3	90,9	97,9	99,5	102,7	106,4	107,0	....
Berlino Ovest	....	45,1	57,8	61,8	67,8	81,4	81,4	83,6	92,4	100,1	92,7	107,2	115,7	115,7	....
Grecia	....	....	....	....	....	72,4	80,5	83,7	87,8	87,8	99,2	113,0	125,2	129,3	127,6
Inghilterra e Galles	....	90,7	90,7	90,7	90,7	90,7	94,2	90,7	94,2	97,7	104,7	97,7	97,7	97,7	101,2
Irlanda	....	101,4	67,6	71,8	97,2	101,4	88,7	101,4	88,7	84,5	97,2	118,3	101,4	114,1	131,0
Irlanda del Nord	....	90,4	65,1	94,0	97,6	94,0	101,2	86,7	144,6	90,4	112,0	97,6	101,2	97,6	122,9
Islanda	25,3	50,6	25,3	21,7	68,7	180,7	21,7	43,4	21,7	61,4	141,0	97,6	57,8	75,9	75,9
Italia	65,1	72,0	74,7	71,0	73,1	79,6	83,9	77,4	83,3	91,4	98,4	110,2	112,4	110,8	....
Jugoslavia	....	....	....	....	....	....	....	....	108,0	106,3	90,9	102,9	101,1	120,0	....
Malta e Gozo	....	55,9	73,5	92,6	107,4	130,9	82,4	86,8	139,7	142,6	76,5	80,9	102,9	113,2	77,9
Olanda	....	85,3	88,1	90,8	90,8	96,3	99,8	90,8	118,3	96,3	107,3	96,3	96,3	110,1	96,3
Norvegia	....	86,4	76,3	101,7	96,6	73,7	96,6	104,2	91,5	106,8	89,0	104,2	94,1	91,5	....
Polonia	....	....	....	....	....	....	....	....	75,0	82,5	97,5	120,0	145,0	147,5	....
Portogallo	....	90,5	81,7	88,6	111,7	130,6	105,7	96,5	88,2	90,5	105,2	104,3	110,8	135,2	140,3
Scozia	....	71,1	73,3	80,0	73,3	91,1	104,4	95,6	91,1	95,6	100,0	104,4	108,9	106,7	93,3
Spagna	64,6	63,3	69,0	76,6	84,2	91,8	91,1	85,4	93,7	95,6	98,7	105,7	110,1	....	....
Svezia	....	59,6	56,1	73,7	77,2	91,2	93,0	91,2	84,2	89,5	105,3	105,3	100,0	100,0	110,5
Svizzera	....	91,9	97,4	109,9	102,1	106,8	99,0	95,1	103,6	91,9	96,6	111,4	117,7	120,0	....
Ungheria	....	....	....	64,0	78,3	99,6	93,7	94,9	112,6	105,5	93,7	100,8	103,2	103,2	117,4
<b>OCEANIA</b>															
Australia	....	97,9	87,5	93,8	100,0	104,2	93,8	104,2	100,0	100,0	93,8	106,3	102,1	102,1	100,0
Nuova Zelanda	....	....	....	....	....	....	....	....	....	103,0	85,1	111,9	103,0	125,4	134,3

TAV. 9 — EQUAZIONI DELLA RETTA INTERPOLATRICE DELLE SERIE STORICHE DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E SCOSTAMENTO QUADRATICO MEDIO

## MASCHI

PAESI	$\gamma$	$\sigma$	PAESI	$\gamma$	$\sigma$
AFRICA			EUROPA		
Egitto . . . . .	1,58 — 0,04 ‰	0,42	Austria . . . . .	18,80 + 1,70 ‰	1,90
Mauritius . . . . .	4,64 — 0,09 ‰	1,97	Belgio . . . . .	10,07 + 0,25 ‰	0,56
AMERICA			Bulgaria . . . . .	4,95 + 0,25 ‰	0,09
Canada . . . . .	5,82 + 0,18 ‰	0,44	Cecoslovacchia . . . . .	8,75 + 0,37 ‰	0,44
Cile . . . . .	26,01 + 5,53 ‰	4,79	Danimarca . . . . .	5,34 + 0,14 ‰	0,63
Colombia . . . . .	6,23 — 0,02 ‰	0,43	Finlandia . . . . .	3,30 + 0,07 ‰	0,43
Costa Rica . . . . .	7,93 — 0,07 ‰	1,39	Francia . . . . .	29,67 + 1,18 ‰	3,28
Dominicana Rep. . . . .	4,12 + 0,74 ‰	1,58	Germania Rep. Fed. . . . .	11,74 + 1,32 ‰	0,89
El Salvador . . . . .	8,45 — 0,07 ‰	1,11	Berlino Ovest . . . . .	24,30 + 2,52 ‰	2,81
Guatemala . . . . .	6,35 + 0,51 ‰	0,89	Grecia . . . . .	10,84 + 1,26 ‰	0,70
Messico . . . . .	26,65 + 0,13 ‰	2,49	Inghilterra e Galles . . . . .	3,01 + 0,002 ‰	0,13
Nicaragua . . . . .	10,55 — 0,55 ‰	0,63	Irlanda . . . . .	2,34 + 0,08 ‰	0,41
Panama . . . . .	3,96 — 0,01 ‰	0,76	Islanda del Nord . . . . .	2,30 + 0,07 ‰	0,56
Portorico . . . . .	13,31 + 0,88 ‰	1,59	Islanda . . . . .	1,44 + 0,11 ‰	1,67
Trinidad e Tobago . . . . .	11,62 + 0,23 ‰	3,24	Italia . . . . .	15,54 + 1,01 ‰	1,46
Stati Uniti . . . . .	12,96 + 0,22 ‰	0,32	Jugoslavia . . . . .	7,33 + 0,23 ‰	0,46
Venezuela . . . . .	10,86 — 0,27 ‰	0,80	Malta e Gozo . . . . .	9,84 — 0,01 ‰	2,83
ASIA			Olanda . . . . .	3,53 + 0,08 ‰	0,31
Ceylon . . . . .	3,78 + 0,25 ‰	0,49	Norvegia . . . . .	3,67 + 0,04 ‰	0,48
Cina (Formosa) . . . . .	11,69 + 0,47 ‰	1,19	Polonia . . . . .	2,59 + 0,67 ‰	0,20
Hong Kong . . . . .	12,49 — 0,20 ‰	0,97	Portogallo . . . . .	25,02 + 0,65 ‰	3,52
Israele . . . . .	4,04 + 0,15 ‰	0,62	Scozia . . . . .	3,60 + 0,16 ‰	0,42
Giappone . . . . .	9,01 + 0,36 ‰	0,27	Spagna . . . . .	10,99 + 0,87 ‰	0,92
Giordania . . . . .	3,01 — 0,05 ‰	0,55	Svezia . . . . .	3,71 + 0,31 ‰	0,67
Filippine . . . . .	3,29 + 0,24 ‰	0,18	Svizzera . . . . .	19,72 + 0,30 ‰	1,57
Singapore . . . . .	10,90 — 0,24 ‰	1,40	Ungheria . . . . .	8,18 + 0,35 ‰	0,93
Thailandia . . . . .	3,26 + 0,30 ‰	0,20	OCEANIA		
			Australia . . . . .	5,84 + 0,05 ‰	0,39
			Nuova Zelanda . . . . .	1,84 + 0,28 ‰	0,17

TAV. 10 — EQUAZIONI DELLA RETTA INTERPOLATRICE DELLE SERIE STORICHE DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E SCOSTAMENTO QUADRATICO MEDIO

## FEMMINE

PAESI	$\gamma$	$\sigma$	PAESI	$\gamma$	$\sigma$
AFRICA			EUROPA		
Egitto . . . . .	1,02 — 0,04 ‰	0,22	Austria . . . . .	7,66 + 0,48 ‰	0,67
Mauritius . . . . .	2,75 — 0,22 ‰	0,52	Belgio . . . . .	5,23 + 0,21 ‰	0,34
AMERICA			Bulgaria . . . . .	2,20 + 0,27 ‰	0,13
Canada . . . . .	3,32 + 0,08 ‰	0,20	Cecoslovacchia . . . . .	6,17 + 0,11 ‰	0,50
Cile . . . . .	13,17 + 1,49 ‰	2,61	Danimarca . . . . .	6,28 + 0,24 ‰	0,84
Colombia . . . . .	3,62 + 0,04 ‰	0,24	Finlandia . . . . .	2,20 + 0,07 ‰	0,26
Costa Rica . . . . .	3,60 — 0,04 ‰	0,48	Francia . . . . .	18,57 + 0,07 ‰	1,98
Dominicana Rep. . . . .	1,98 + 0,40 ‰	0,96	Germania Rep. Fed. . . . .	5,91 + 0,64 ‰	0,39
El Salvador . . . . .	4,62 — 0,13 ‰	0,75	Berlino Ovest . . . . .	10,15 + 1,55 ‰	1,18
Guatemala . . . . .	2,92 + 0,24 ‰	0,68	Grecia . . . . .	4,40 + 0,54 ‰	0,59
Messico . . . . .	15,37 — 0,22 ‰	0,79	Inghilterra e Galles . . . . .	2,11 + 0,04 ‰	0,08
Nicaragua . . . . .	5,82 — 0,56 ‰	0,33	Irlanda . . . . .	1,35 + 0,03 ‰	0,30
Panama . . . . .	2,57 — 0,08 ‰	0,73	Irlanda del Nord . . . . .	2,38 + 0,03 ‰	0,75
Portorico . . . . .	6,49 + 0,12 ‰	0,59	Islanda . . . . .	0,46 + 0,11 ‰	1,56
Trinidad e Tobago . . . . .	4,73 + 0,18 ‰	1,33	Italia . . . . .	6,57 + 0,34 ‰	0,50
Stati Uniti . . . . .	6,47 + 0,12 ‰	0,21	Jugoslavia . . . . .	4,35 — 0,03 ‰	0,49
Venezuela . . . . .	6,44 — 0,25 ‰	0,46	Malta e Gozo . . . . .	1,62 + 0,33 ‰	1,12
ASTIA			Olanda . . . . .	2,74 + 0,03 ‰	0,24
Ceylon . . . . .	1,66 + 0,05 ‰	0,31	Norvegia . . . . .	3,19 + 0,03 ‰	0,48
Cina (Formosa) . . . . .	5,90 + 0,21 ‰	0,42	Polonia . . . . .	1,76 + 0,64 ‰	0,25
Hong Kong . . . . .	3,45 + 0,02 ‰	0,43	Portogallo . . . . .	14,02 + 0,23 ‰	2,57
Israele . . . . .	2,69 + 0,05 ‰	0,49	Scozia . . . . .	2,78 + 0,12 ‰	0,40
Giappone . . . . .	6,34 + 0,08 ‰	0,31	Spagna . . . . .	8,50 + 0,29 ‰	0,50
Giordania . . . . .	1,77 — 0,07 ‰	0,39	Svezia . . . . .	3,25 + 0,10 ‰	0,32
Filippine . . . . .	1,45 + 0,03 ‰	0,22	Svizzera . . . . .	5,04 + 0,02 ‰	0,61
Singapore . . . . .	4,42 — 0,15 ‰	0,61	Ungheria . . . . .	5,14 + 0,13 ‰	0,70
Thailandia . . . . .	1,13 + 0,13 ‰	0,21	OCEANIA		
			Australia . . . . .	3,12 + 0,02 ‰	0,21
			Nuova Zelanda . . . . .	1,87 + 0,05 ‰	0,45

TAV. 11 — EQUAZIONI DELLA RETTA INTERPOLATRICE DELLE SERIE STORICHE DELLA MORTALITÀ  
PER CIRROSI EPATICA E SCOSTAMENTO QUADRATICO MEDIO  
MASCHI E FEMMINE

PAESI	$\gamma$	$\sigma$	PAESI	$\gamma$	$\sigma$
AFRICA			EUROPA		
Egitto . . . . .	1,27 — 0,04 x	0,31	Austria . . . . .	12,78 + 1,07 x	1,15
Mauritius . . . . .	3,55 — 0,12 x	1,07	Belgio . . . . .	7,66 + 0,22 x	0,29
AMERICA			Bulgaria . . . . .	3,47 + 0,31 x	0,09
Canada . . . . .	4,60 + 0,13 x	0,24	Cecoslovacchia . . . . .	7,39 + 0,24 x	0,38
Cile . . . . .	19,49 + 3,45 x	3,65	Danimarca . . . . .	5,80 + 0,19 x	0,60
Colombia . . . . .	5,06 — 0,02 x	0,34	Finlandia . . . . .	2,76 + 0,06 x	0,25
Costa Rica . . . . .	5,77 — 0,05 x	0,73	Francia . . . . .	23,80 + 0,64 x	2,50
Dominicana Rep. . . . .	4,71 + 0,21 x	1,79	Germania Rep. Fed. . . . .	8,83 + 0,94 x	0,50
El Salvador . . . . .	6,25 — 0,06 x	0,83	Berlino Ovest . . . . .	16,11 + 1,97 x	1,45
Guatemala . . . . .	4,65 + 0,37 x	0,70	Grecia . . . . .	7,73 + 0,84 x	0,60
Messico . . . . .	21,22 — 0,10 x	1,59	Inghilterra e Galles . . . . .	2,53 + 0,03 x	0,07
Nicaragua . . . . .	8,23 — 0,57 x	0,38	Irlanda . . . . .	1,81 + 0,07 x	0,28
Panama . . . . .	3,22 — 0,03 x	0,61	Irlanda del Nord . . . . .	2,32 + 0,06 x	0,43
Portorico . . . . .	9,79 + 0,48 x	0,77	Islanda . . . . .	1,04 + 0,09 x	1,17
Trinidad e Tobago . . . . .	8,18 + 0,21 x	1,88	Italia . . . . .	10,94 + 0,67 x	0,97
Stati Uniti . . . . .	9,59 + 0,18	0,25	Jugoslavia . . . . .	5,79 + 0,09 x	0,48
Venezuela . . . . .	8,71 — 0,25 x	0,52	Malta e Gozo . . . . .	5,96 + 0,09 x	1,69
ASIA			Olanda . . . . .	3,21 + 0,04 x	0,26
Ceylon . . . . .	2,76 + 0,15 x	0,35	Norvegia . . . . .	3,42 + 0,04 x	0,36
Cina (Formosa) . . . . .	8,99 + 0,31 x	0,69	Polonia . . . . .	2,16 + 0,65 x	0,22
Hong Kong . . . . .	8,26 — 0,13 x	0,59	Portogallo . . . . .	18,60 + 0,57 x	3,11
Israele . . . . .	3,30 + 0,12 x	0,45	Scozia . . . . .	3,29 + 0,11 x	0,3x
Giappone . . . . .	7,76 + 0,19 x	0,30	Spagna . . . . .	9,63 + 0,59 x	0,61
Giordania . . . . .	2,70 — 0,18 x	0,53	Svezia . . . . .	3,50 + 0,20 x	0,40
Filippine . . . . .	2,36 + 0,14 x	0,15	Svizzera . . . . .	12,10 + 0,17 x	0,96
Singapore . . . . .	7,86 — 0,20 x	0,84	Ungheria . . . . .	6,55 + 0,25 x	0,77
Thailandia . . . . .	2,21 + 0,21 x	0,21	OCEANIA		
			Australia . . . . .	4,54 + 0,03 x	0,21
			Nuova Zelanda . . . . .	1,87 + 0,17 x	0,21





Segue Tav. 12 — VALORI TEORICI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI DAL 1951 AL 1970 - MASCHI

PAESI	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970
<b>AFRICA</b>										
Egitto . . . . .	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	0,8
Mauritius . . . . .	4,0	3,9	3,8	3,7	3,7	3,6	3,5	3,4	3,3	3,2
<b>AMERICA</b>										
Canada . . . . .	7,6	7,8	8,0	8,2	8,3	8,5	8,7	8,9	9,1	9,3
Cile . . . . .	42,6	48,1	53,7	59,2	64,7	70,3	75,8	81,3	86,9	92,4
Colombia . . . . .	6,0	6,0	6,0	6,0	5,9	5,9	5,9	5,9	5,8	5,8
Costa Rica . . . . .	7,3	7,2	7,2	7,1	7,0	7,0	6,9	6,8	6,8	6,7
Dominicana Rep. . . . .	11,6	12,3	13,0	13,8	14,5	15,3	16,0	16,8	17,5	18,2
El Salvador . . . . .	7,7	7,6	7,6	7,5	7,4	7,4	7,3	7,2	7,1	7,1
Guatemala . . . . .	10,4	10,9	11,4	11,9	12,4	12,9	13,4	13,9	14,4	14,9
Messico . . . . .	27,7	27,8	27,9	28,0	28,1	28,3	28,4	28,6	28,7	28,8
Nicaragua . . . . .	8,9	8,3	7,8	7,2	6,7	6,1	5,6	5,0	4,5	3,9
Panama . . . . .	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,8	3,8
Portorico . . . . .	20,3	21,2	22,1	23,0	23,9	24,7	25,6	26,5	27,4	28,2
Trinidad e Tobago . . . . .	13,9	14,1	14,4	14,6	14,8	15,0	15,3	15,5	15,7	16,0
Stati Uniti . . . . .	15,3	15,5	15,8	16,0	16,2	16,4	16,6	16,8	17,0	17,3
Venezuela . . . . .	9,0	8,7	8,4	8,2	7,9	7,6	7,4	7,1	6,8	6,6
<b>ASIA</b>										
Ceylon . . . . .	6,2	6,5	6,7	7,0	7,2	7,5	7,7	8,0	8,2	8,4
Cina (Formosa) . . . . .	15,0	15,5	16,0	16,4	16,9	17,4	17,9	18,3	18,8	19,3
Hong Kong . . . . .	11,1	10,9	10,7	10,5	10,3	10,1	9,9	9,7	9,5	9,3
Israele . . . . .	5,6	5,7	5,9	6,0	6,2	6,4	6,5	6,7	6,8	7,0
Giappone . . . . .	12,6	12,9	13,3	13,6	14,0	14,3	14,7	15,1	15,4	15,8
Giordania . . . . .	2,8	2,8	2,7	2,7	2,6	2,6	2,5	2,5	2,4	2,4
Filippine . . . . .	4,0	4,3	4,5	4,7	5,0	5,2	5,5	5,7	5,9	6,2
Singapore . . . . .	9,0	8,8	8,5	8,3	8,0	7,8	7,6	7,3	7,1	6,9
Thailandia . . . . .	3,9	4,2	4,5	4,8	5,1	5,4	5,7	6,0	6,3	6,6
<b>EUROPA</b>										
Austria . . . . .	34,1	35,8	37,5	39,2	40,9	42,6	44,3	46,0	47,7	49,4
Belgio . . . . .	12,1	12,3	12,6	12,8	13,1	13,3	13,5	13,8	14,0	14,3
Bulgaria . . . . .	5,2	5,4	5,7	5,9	6,2	6,4	6,7	6,9	7,2	7,4
Cecoslovacchia . . . . .	11,0	11,3	11,7	12,1	12,4	12,8	13,2	13,5	13,9	14,3
Danimarca . . . . .	6,8	7,0	7,1	7,3	7,4	7,5	7,7	7,8	7,9	8,1
Finlandia . . . . .	4,0	4,1	4,2	4,2	4,3	4,4	4,4	4,5	4,6	4,7
Francia . . . . .	42,7	43,9	45,0	46,2	47,4	48,6	49,8	51,0	52,1	53,3
Germania Rep. Fed. . . . .	24,9	26,2	27,5	28,9	30,2	31,5	32,8	34,1	35,4	36,8
Berlino Ovest . . . . .	49,5	52,1	54,6	57,1	59,6	62,1	64,7	67,2	69,7	72,2
Grecia . . . . .	18,4	19,7	20,9	22,4	23,4	24,7	26,0	27,2	28,5	29,7
Inghilterra e Galles . . . . .	3,0	3,0	3,0	3,0	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Irlanda . . . . .	3,1	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8	3,8
Irlanda del Nord . . . . .	3,0	3,1	3,2	3,2	3,3	3,4	3,5	3,5	3,6	3,7
Islanda . . . . .	2,7	2,8	2,9	3,0	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,7
Italia . . . . .	26,7	27,7	28,7	28,7	30,7	31,7	32,7	33,7	34,8	35,8
Jugoslavia . . . . .	8,0	8,2	8,5	8,7	8,9	9,2	9,4	9,6	9,8	10,1
Malta e Gozo . . . . .	9,7	9,7	9,7	9,7	9,7	9,7	9,6	9,6	9,6	9,6
Olanda . . . . .	4,4	4,4	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9	4,9	5,0	5,1
Norvegia . . . . .	4,1	4,2	4,2	4,2	4,3	4,3	4,4	4,4	4,5	4,5
Polonia . . . . .	4,6	5,3	5,9	6,6	7,3	7,9	8,6	9,3	9,9	10,6
Portogallo . . . . .	31,6	32,2	32,9	33,5	34,2	34,8	35,5	36,1	36,8	37,4
Scozia . . . . .	5,2	5,4	5,6	5,7	5,9	6,1	6,2	6,4	6,5	6,7
Spagna . . . . .	20,6	21,4	22,3	23,2	24,0	24,9	25,8	26,6	27,5	28,4
Svezia . . . . .	6,8	7,2	7,5	7,8	8,1	8,4	8,7	9,0	9,4	9,7
Svizzera . . . . .	22,7	23,0	23,3	23,6	23,9	24,2	24,5	24,7	25,0	25,3
Ungheria . . . . .	11,0	11,3	11,7	12,0	12,4	12,7	13,1	13,4	13,8	14,1
<b>OCEANIA</b>										
Australia . . . . .	6,3	6,3	6,4	6,4	6,5	6,5	6,6	6,6	6,7	6,7
Nuova Zelanda . . . . .	2,4	2,7	3,0	3,2	3,5	3,8	4,1	4,4	4,6	4,9



Segue Tav. 13 — VALORI TEORICI DELLA MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI DAL 1951 AL 1970 - FEMMINE

PAESI	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970
<b>AFRICA</b>										
Egitto . . . . .	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3
Mauritius . . . . .	1,2	1,0	0,8	0,6	0,4	0,1	....	....	....	....
<b>AMERICA</b>										
Canada . . . . .	4,1	4,2	4,3	4,4	4,4	4,5	4,6	4,7	4,8	4,8
Cile . . . . .	17,6	19,1	20,6	22,1	23,6	25,1	26,6	28,1	29,5	31,0
Colombia . . . . .	4,0	4,1	4,1	4,1	4,2	4,2	4,3	4,3	4,4	4,4
Costa Rica . . . . .	3,3	3,2	3,2	3,2	3,1	3,1	3,0	3,0	3,0	2,9
Dominicana Rep. . . . .	6,0	6,4	6,8	7,2	7,6	8,0	8,4	8,8	9,2	9,6
El Salvador . . . . .	3,3	3,1	3,0	2,9	2,7	2,6	2,5	2,3	2,2	2,1
Guatemala . . . . .	4,8	5,0	5,3	5,5	5,7	6,0	6,2	6,5	6,7	6,9
Messico . . . . .	13,6	13,4	13,2	12,9	12,7	12,5	12,3	12,1	11,8	11,6
Nicaragua . . . . .	4,1	3,6	3,0	2,4	1,9	1,3	0,8	0,2	....	....
Panama . . . . .	1,9	1,8	1,7	1,6	1,6	1,5	1,4	1,3	1,3	1,2
Portorico . . . . .	7,4	7,6	7,7	7,8	7,9	8,0	8,2	8,3	8,4	8,5
Trinidad e Tobago . . . . .	6,6	6,7	6,9	7,1	7,3	7,5	7,6	7,8	8,0	8,2
Stati Uniti . . . . .	7,8	7,9	8,0	8,1	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7	8,9
Venezuela . . . . .	4,7	4,5	4,2	4,0	3,7	3,5	3,2	3,0	2,8	2,5
<b>ASIA</b>										
Ceylon . . . . .	2,1	2,2	2,2	2,3	2,3	2,4	2,4	2,5	2,5	2,6
Cina (Formosa) . . . . .	7,4	7,6	7,8	8,0	8,2	8,4	8,6	8,8	9,0	9,2
Hong Kong . . . . .	3,6	3,6	3,7	3,7	3,7	3,7	3,8	3,8	3,8	3,8
Israele . . . . .	3,3	3,3	3,4	3,4	3,5	3,5	3,6	3,7	3,7	3,8
Giappone . . . . .	7,2	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6	7,7	7,7	7,8	7,9
Giordania . . . . .	1,6	1,5	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,0	1,0
Filippine . . . . .	1,5	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,9
Singapore . . . . .	3,2	3,1	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2	2,0	1,9
Thailandia . . . . .	1,4	1,5	1,6	1,8	1,9	2,0	2,2	2,3	2,4	2,6
<b>EUROPA</b>										
Austria . . . . .	12,0	12,5	12,9	13,4	13,9	14,4	14,8	15,3	15,8	16,3
Belgio . . . . .	6,9	7,1	7,3	7,5	7,8	8,0	8,2	8,4	8,6	8,8
Bulgaria . . . . .	2,5	2,7	3,0	3,3	3,5	3,8	4,1	4,4	4,6	4,9
Cecoslovacchia . . . . .	6,8	7,0	7,1	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6	7,8	7,9
Danimarca . . . . .	9,0	9,2	9,4	9,7	9,9	10,2	10,4	10,7	10,9	11,1
Finlandia . . . . .	2,9	3,0	3,1	3,1	3,2	3,3	3,3	3,4	3,5	3,6
Francia . . . . .	19,4	19,4	19,5	19,6	19,7	19,7	19,8	19,9	19,9	20,0
Germania Rep. Fed. . . . .	12,3	12,9	13,6	14,2	14,8	15,5	16,1	16,8	17,4	18,0
Berlino Ovest . . . . .	25,7	27,2	28,8	30,3	31,9	33,5	35,0	36,6	38,1	39,7
Grecia . . . . .	7,7	8,2	8,8	9,3	9,8	10,4	10,9	11,5	12,0	12,6
Inghilterra e Galles . . . . .	2,5	2,6	2,6	2,7	2,7	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9
Irlanda . . . . .	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0
Irlanda del Nord . . . . .	2,7	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	2,9	3,0	3,0	3,0
Islanda . . . . .	1,6	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6
Italia . . . . .	10,3	10,7	11,0	11,3	11,7	12,0	12,4	12,7	13,0	13,4
Jugoslavia . . . . .	4,3	4,2	4,2	4,1	4,1	4,1	4,0	4,0	4,0	3,9
Malta e Gozo . . . . .	4,9	5,2	5,6	5,9	6,2	6,6	6,9	7,2	7,6	7,9
Olanda . . . . .	3,1	3,1	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,3	3,4	3,4
Norvegia . . . . .	3,5	3,5	3,5	3,6	3,6	3,6	3,7	3,7	3,7	3,8
Polonia . . . . .	3,7	4,3	5,0	5,6	6,2	6,9	7,5	8,2	8,8	9,4
Portogallo . . . . .	16,3	16,5	16,8	17,0	17,2	17,4	17,7	17,9	18,1	18,4
Scozia . . . . .	3,9	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6	4,8	4,9	5,0
Spagna . . . . .	11,7	12,0	12,3	12,6	12,9	13,2	13,4	13,7	14,0	14,3
Svezia . . . . .	4,3	4,4	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9	5,0	5,1	5,2
Svizzera . . . . .	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
Ungheria . . . . .	6,2	6,3	6,5	6,6	6,8	6,9	7,0	7,2	7,3	7,4
<b>OCEANIA</b>										
Australia . . . . .	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,5	3,5	3,5	3,5	3,6
Nuova Zelanda . . . . .	2,0	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2	2,3	2,3	2,4	2,4



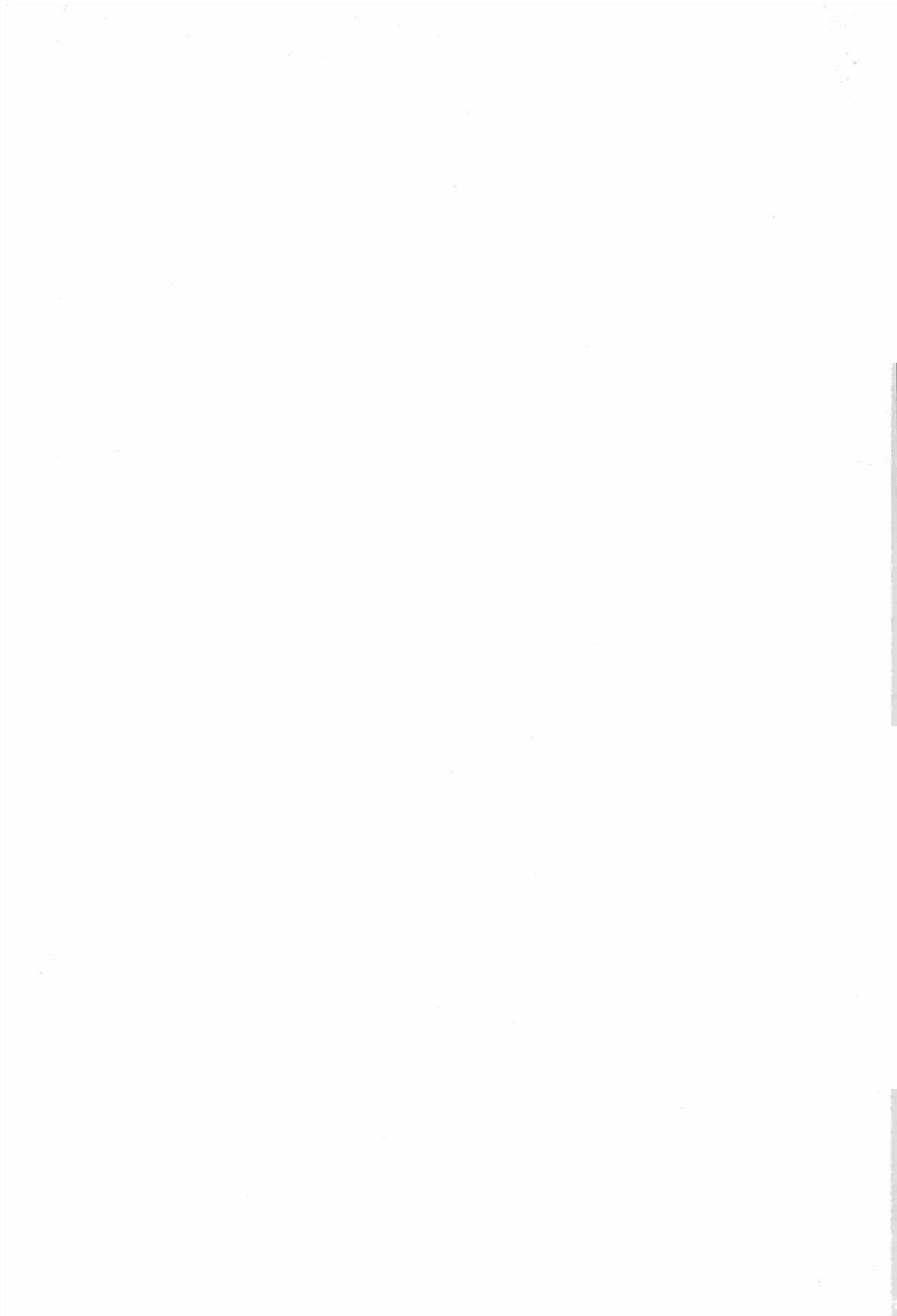
Segue Tav. 14 — VALORI TEORICI DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI DAL 1951 AL 1970 - MASCHI E FEMMINE

PAESI	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970
AFRICA										
Egitto . . . . .	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6
Mauritius . . . . .	2,7	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	2,0	1,9	1,8	1,7
AMERICA										
Canada . . . . .	5,9	6,0	6,2	6,3	6,4	6,6	6,7	6,7	7,0	7,1
Cile . . . . .	17,6	19,1	20,6	22,1	23,6	25,1	26,6	28,1	29,5	31,0
Colombia . . . . .	4,9	4,9	4,8	4,8	4,8	4,8	4,7	4,7	4,7	4,7
Costa Rica . . . . .	5,3	5,2	5,2	5,1	5,1	5,0	5,0	4,9	4,9	4,8
Dominicana Rep. . . . .	6,8	7,0	7,3	7,5	7,7	7,9	8,1	8,3	8,5	8,7
El Salvador . . . . .	5,6	5,6	5,5	5,5	5,4	5,3	5,3	5,2	5,2	5,1
Guatemala . . . . .	7,6	8,0	8,4	8,8	9,1	9,5	9,9	10,3	10,6	11,0
Messico . . . . .	20,4	20,3	20,2	20,1	20,0	19,9	19,8	19,8	19,7	19,6
Nicaragua . . . . .	6,5	5,9	5,4	4,8	4,2	3,7	3,1	2,5	1,9	1,4
Panama . . . . .	3,0	2,9	2,9	2,9	2,9	2,8	2,8	2,8	2,7	2,7
Portorico . . . . .	13,6	14,1	14,6	15,0	15,5	16,0	16,5	16,9	17,4	17,9
Trinidad e Tobago . . . . .	10,2	10,4	10,6	10,8	11,1	11,3	11,5	11,7	11,9	12,1
Stati Uniti . . . . .	11,6	11,8	11,9	12,1	12,3	12,5	12,7	12,8	13,0	13,2
Venezuela . . . . .	7,0	6,7	6,5	6,2	6,0	5,7	5,5	5,3	5,0	4,8
ASIA										
Ceylon . . . . .	4,3	4,5	4,6	4,8	4,9	5,1	5,2	5,4	5,5	5,7
Cina (Formosa) . . . . .	11,2	11,5	11,8	12,1	12,4	12,7	13,0	13,4	13,7	14,0
Hong Kong . . . . .	7,3	7,2	7,1	6,9	6,8	6,7	6,5	6,4	6,3	6,1
Israele . . . . .	4,5	4,6	4,7	4,8	5,0	5,1	5,2	5,3	5,4	5,6
Giappone . . . . .	9,7	9,9	10,1	10,3	10,5	10,7	10,9	11,1	11,3	11,5
Giordania . . . . .	2,2	2,0	1,8	1,6	1,5	1,3	1,1	1,0	0,8	0,6
Filippine . . . . .	2,8	2,9	3,0	3,2	3,3	3,5	3,6	3,8	3,9	4,0
Singapore . . . . .	6,3	6,1	5,9	5,7	5,5	5,3	5,1	4,9	4,7	4,5
Thailandia . . . . .	2,6	2,8	3,0	3,3	3,5	3,7	3,9	4,1	4,3	4,5
EUROPA										
Austria . . . . .	22,4	23,4	24,5	25,6	26,6	27,7	28,8	29,8	30,9	32,0
Belgio . . . . .	9,4	9,7	9,9	10,1	10,3	10,6	10,8	11,0	11,2	11,5
Bulgaria . . . . .	3,8	4,1	4,4	4,7	5,0	5,3	5,6	5,9	6,3	6,6
Cecoslovacchia . . . . .	8,8	9,1	9,3	9,5	9,8	10,0	10,3	10,5	10,7	11,0
Danimarca . . . . .	7,9	8,1	8,3	8,5	8,7	8,9	9,1	9,3	9,4	9,6
Finlandia . . . . .	3,4	3,4	3,5	3,6	3,6	3,7	3,8	3,8	3,9	4,0
Francia . . . . .	30,9	31,5	32,1	32,8	33,4	34,1	34,7	35,3	36,0	36,6
Germania Rep. Fed. . . . .	18,2	19,2	20,1	21,1	22,0	23,0	23,9	24,8	25,8	26,7
Berlino Ovest . . . . .	35,8	37,8	39,8	41,7	43,7	45,7	47,7	49,6	51,6	53,6
Grecia . . . . .	12,8	13,6	14,5	15,3	16,2	17,0	17,9	18,7	19,6	20,4
Inghilterra e Galles . . . . .	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	2,9	2,9	3,0	3,0	3,0
Irlanda . . . . .	2,5	2,5	2,6	2,7	2,7	2,8	2,9	2,9	3,0	3,1
Irlanda del Nord . . . . .	2,9	3,0	3,0	3,1	3,1	3,2	3,3	3,3	3,4	3,4
Islanda . . . . .	2,1	2,2	2,3	2,4	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
Italia . . . . .	18,3	19,0	19,7	20,4	21,0	21,7	22,4	23,0	23,7	24,4
Jugoslavia . . . . .	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5	6,5	6,6	6,7	6,8	6,9
Malta e Gozo . . . . .	6,8	6,9	7,0	7,1	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6	7,6
Olanda . . . . .	3,6	3,7	3,7	3,8	3,8	3,9	3,9	4,0	4,0	4,0
Norvegia . . . . .	3,8	3,8	3,9	3,9	3,9	4,0	4,0	4,0	4,1	4,1
Polonia . . . . .	4,1	4,8	5,4	6,1	6,7	7,4	8,0	8,7	9,4	10,0
Portogallo . . . . .	24,3	24,9	25,5	26,1	26,6	27,2	27,8	28,3	28,9	29,5
Scozia . . . . .	4,4	4,5	4,7	4,8	4,9	5,0	5,1	5,2	5,3	5,4
Spagna . . . . .	16,1	16,7	17,2	17,8	18,4	19,0	19,6	20,2	20,8	21,3
Svezia . . . . .	5,5	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8	7,0	7,2	7,4
Svizzera . . . . .	13,8	13,9	14,1	14,3	14,4	14,6	14,7	14,9	15,1	15,2
Ungheria . . . . .	8,6	8,8	9,1	9,3	9,6	9,8	10,1	10,4	10,6	10,9
OCEANIA										
Australia . . . . .	4,8	4,8	4,9	4,9	4,9	5,0	5,0	5,0	5,0	5,1
Nuova Zelanda . . . . .	2,2	2,4	2,6	2,7	2,9	3,1	3,2	3,4	3,6	3,8

TAV. 15 — GRADUATORIA DEI QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI (MEDIA 1960-1962), IN COMPLESSO E PER I MASCHI E LE FEMMINE (a)

PAESI	MF		M		F	
	Quoziente	Graduatoria	Quoziente	Graduatoria	Quoziente	Graduatoria
Egitto . . . . .	1,2	1	1,5	1	0,8	1
Mauritius . . . . .	1,8	2	2,9	3	0,8	2
Nuova Zelanda . . . . .	2,2	3	2,5	2	1,9	7,5
Irlanda . . . . .	2,4	4	3,1	6	1,7	5
Giordania . . . . .	2,5	5	3,1	7	1,8	6
Thailandia . . . . .	2,7	6	3,9	10	1,4	3
Irlanda del Nord . . . . .	2,8	7,5	3,0	5	2,6	11,5
Islanda . . . . .	2,8	7,5	2,9	4	2,7	13,5
Panama . . . . .	2,8	9	3,7	9	1,9	7,5
Filippine . . . . .	2,9	10,5	4,1	11	1,6	4
Inghilterra e Galles . . . . .	2,9	10,5	3,2	8	2,6	10
Finlandia . . . . .	3,4	12	4,3	12	2,7	13,5
Olanda . . . . .	3,6	13	4,3	13	3,0	15
Norvegia . . . . .	3,9	14	4,4	14	3,5	20
Bulgaria . . . . .	4,0	15	5,3	17	2,6	11,5
Polonia . . . . .	4,0	16	4,5	15	3,5	21
Ceylon . . . . .	4,5	17	6,4	22	2,2	9
Scozia . . . . .	4,5	18	5,2	16	3,9	24
Israele . . . . .	4,7	19	6,0	18	3,3	17
Costa Rica . . . . .	4,8	20	6,3	21	3,2	16
Australia . . . . .	4,8	21	6,2	19	3,3	18,5
El Salvador . . . . .	5,1	22	6,9	23	3,3	18,5
Colombia . . . . .	5,2	23	6,2	20	4,2	27
Svezia . . . . .	5,7	24	7,0	24	4,4	31
Jugoslavia . . . . .	5,8	25	7,7	27	4,1	25
Canada . . . . .	5,9	26	7,7	26	4,1	26
Singapore . . . . .	6,5	27	9,1	30	3,7	22
Nicaragua . . . . .	6,6	28	8,9	29	4,3	29
Venezuela . . . . .	6,6	29	8,8	28	4,3	30
Malta e Gozo . . . . .	6,8	30	9,5	31	4,3	28
Hong Kong . . . . .	7,2	31	10,3	32	3,7	23
Guatemala . . . . .	7,8	32	10,9	34	4,7	32
Dominicana Rep. . . . .	8,0	33	10,5	33	5,5	35
Danimarca . . . . .	8,1	34	7,2	25	9,0	44
Ungheria . . . . .	8,4	35	10,9	35	6,1	36
Trinidad e Tobago . . . . .	8,7	36	12,6	39	4,7	33
Cecoslovacchia . . . . .	8,8	37	11,1	36	6,7	37
Belgio . . . . .	9,6	38	12,4	37	6,8	38
Giappone . . . . .	9,8	39	12,6	38	7,2	40
Cina (Formosa) . . . . .	11,4	40	15,0	40	7,5	41
Stati Uniti . . . . .	11,4	41	15,4	41	7,7	42
Grecia . . . . .	12,3	42	17,8	42	7,1	39
Svizzera . . . . .	12,8	43	21,1	45	5,0	34
Portorico . . . . .	13,7	44	20,0	44	7,8	43
Spagna . . . . .	15,8	45	19,8	43	11,2	46
Italia . . . . .	18,6	46	27,2	47	10,4	45
Germania Rep. Fed. . . . .	18,7	47	25,5	46	12,6	48
Messico . . . . .	21,2	48	28,7	48	13,8	49
Portogallo . . . . .	21,7	49	29,3	49	14,7	50
Austria . . . . .	22,7	50	34,8	50	12,1	47
Cile . . . . .	28,0	51	40,3	51	16,4	51
Francia . . . . .	30,2	52	42,0	52	19,1	52
Berlino Ovest . . . . .	35,3	53	49,4	53	24,9	53

(a) Le graduatorie sono state formate tenendo conto dei valori non arrotondati



Prof. FRANCESCO DEL REGNO - Dott. GUIDO CAPOBIANCO  
*dell'Istituto di Clinica Medica dell'Università di Napoli*

## OSSERVAZIONI CLINICO-STATISTICHE SU UN GRUPPO DI INFERMI AFFETTI DA VARIE MALATTIE EPATOBILIARI

Riferiamo alcune osservazioni ricavate dall'elaborazione dei dati clinici relativi a un gruppo di 8.462 infermi affetti da varie malattie epatobiliari, ricoverati o seguiti ambulatoriamente nella Clinica Medica della Università di Napoli negli anni 1952-1966.

Non si è potuto eseguire un'elaborazione basata su rigorosi criteri statistici data l'eterogeneità della maggior parte dei dati a disposizione; ci siamo dovuti perciò limitare a calcolare la frequenza percentuale delle varie forme morbose e l'incidenza di alcuni elementi che a noi sono sembrati degni di interesse. Nonostante queste limitazioni i dati ottenuti sono risultati abbastanza interessanti e pertanto li comunichiamo in questa sede.

Gli infermi presi in esame rappresentano circa un quarto di tutti i soggetti osservati nella Clinica Medica nel periodo 1952-1966: precisamente sono stati osservati in totale 33.396 malati, di cui 16.976 uomini (50,8%) e 16.420 donne (49,2%) e di essi gli epatopatici ed i colecistopatici sono stati il 25,3%. Per quanto riguarda il sesso, gli epatocolecistopatici risultano così suddivisi: 3.752 uomini (22,1% di tutti i malati osservati) e 4.710 donne (28,7% di tutte le malate osservate). In base a questa prima osservazione si rileva che l'incidenza delle lesioni epatiche e colecistiche è stata maggiore, sebbene di poco, tra le donne.

L'alta incidenza di epatocolecistopatici nella nostra casistica è dovuta al fatto che vi sono stati inclusi anche tutti quegli infermi che, pur avendo malattie diverse, presentavano nel quadro clinico una partecipazione epatica abbastanza rilevante sotto forma di epatite cronica non cirrotica. Con questa voce abbiamo indicato tutte quelle forme di sofferenza cronica anatomo-funzionale del fegato, estrinsecantesi sul piano clinico con epatomegalia e compromissione più o meno marcata della funzione epatica, primitive o secondarie ad altri processi morbosi, soprattutto di ordine metabolico o endocrino. Complessivamente la



epatite cronica così intesa è presente nella nostra casistica con 3.544 casi; se si escludono però le forme osservate in soggetti affetti da malattie differenti, quali espressione di interessamento secondario del fegato, essi si riducono a 2.733 (1.303 uomini e 1.430 donne).

Nella tavola 1 gli 8.462 soggetti sono stati suddivisi per malattia, età e sesso. Dall'esame dei dati si rileva che nella grande famiglia delle

Tav. 1 — MALATI DI EPATOCOLECISTOPATIE E DI TUTTE LE CAUSE, PER DIAGNOSI, SESSO E CLASSE DI ETÀ

DIAGNOSI	5 - 20 ANNI		20 - 50 ANNI		OLTRE 50 ANNI		TOTALE	
	N	per 100 con stessa diagnosi	N	per 100 con stessa diagnosi	N	per 100 con stessa diagnosi	N	Distribuzione percentuale
<b>MASCHI</b>								
Cirrosi epatica . . . . .	—	—	220	37,5	366	62,5	586	15,6
Epatite cronica . . . . .	112	6,6	736	43,6	842	49,8	1.690	45,0
Epatite acuta . . . . .	78	32,5	135	56,2	27	11,3	240	6,4
Colecistite cronica . . . . .	26	2,9	546	61,5	316	35,6	888	23,7
Ascesso epatico amebico . . . . .	—	—	6	60,0	4	40,0	10	0,3
Ascesso epatico piogeno . . . . .	2	18,2	6	54,5	3	27,3	11	0,3
Echinococcosi del fegato . . . . .	—	—	12	70,6	5	29,4	17	0,5
Fegato da stasi circolatoria . . . . .	35	28,2	56	45,2	33	26,6	124	3,3
Blastoma epatico primitivo . . . . .	—	—	31	35,2	57	64,8	88	2,3
Blastoma vie biliari prim. . . . .	—	—	7	63,6	4	36,4	11	0,3
Blastoma epatico metastatico . . . . .	—	—	41	47,1	46	52,9	87	2,3
<b>TOTALE EPATOCOLECISTOPATIE . . . . .</b>	<b>253</b>	<b>6,7</b>	<b>1.796</b>	<b>47,9</b>	<b>1.703</b>	<b>45,4</b>	<b>3.752</b>	<b>100,0</b>
<b>TUTTE LE CAUSE . . . . .</b>	<b>1.358</b>	<b>8,0</b>	<b>8.318</b>	<b>49,0</b>	<b>7.300</b>	<b>43,0</b>	<b>16.976</b>	<b>100,0</b>
<b>FEMMINE</b>								
Cirrosi epatica . . . . .	—	—	160	34,0	310	66,0	470	10,0
Epatite cronica . . . . .	82	4,4	1.010	54,5	762	41,1	1.854	39,3
Epatite acuta . . . . .	48	34,8	81	58,7	9	6,5	138	2,9
Colecistite cronica . . . . .	123	6,3	1.050	54,1	767	39,6	1.940	41,2
Ascesso epatico amebico . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—
Ascesso epatico piogeno . . . . .	1	25,0	3	75,0	—	—	4	0,1
Echinococcosi del fegato . . . . .	—	—	6	75,0	2	25,0	8	0,2
Fegato da stasi circolatoria . . . . .	32	29,6	55	50,9	21	19,5	108	2,3
Blastoma epatico primitivo . . . . .	—	—	34	40,5	50	59,5	84	1,8
Blastoma vie biliari prim. . . . .	—	—	13	56,5	10	43,5	23	0,5
Blastoma epatico metastatico . . . . .	—	—	60	74,1	21	25,9	81	1,7
<b>TOTALE EPATOCOLECISTOPATIE . . . . .</b>	<b>286</b>	<b>6,1</b>	<b>2.472</b>	<b>52,5</b>	<b>1.952</b>	<b>41,4</b>	<b>4.710</b>	<b>100,0</b>
<b>TUTTE LE CAUSE . . . . .</b>	<b>1.330</b>	<b>8,1</b>	<b>8.423</b>	<b>51,3</b>	<b>6.667</b>	<b>40,6</b>	<b>16.420</b>	<b>100,0</b>
<b>MASCHI E FEMMINE</b>								
Cirrosi epatica . . . . .	—	—	380	36,0	676	64,0	1.056	12,5
Epatite cronica . . . . .	194	5,5	1.746	49,3	1.604	45,2	3.544	41,9
Epatite acuta . . . . .	126	33,3	216	57,2	36	9,5	378	4,5
Colecistite cronica . . . . .	149	5,3	1.596	56,4	1.083	38,3	2.828	33,4
Ascesso epatico amebico . . . . .	—	—	6	60,0	4	40,0	10	0,1
Ascesso epatico piogeno . . . . .	3	20,0	9	60,0	3	20,0	15	0,2
Echinococcosi del fegato . . . . .	—	—	18	72,0	7	28,0	25	0,3
Fegato da stasi circolatoria . . . . .	67	28,9	111	47,8	54	23,3	232	2,7
Blastoma epatico primitivo . . . . .	—	—	65	37,8	107	62,2	172	2,0
Blastoma vie biliari prim. . . . .	—	—	20	58,9	14	41,1	34	0,4
Blastoma epatico metastatico . . . . .	—	—	101	60,1	67	39,9	168	2,0
<b>TOTALE EPATOCOLECISTOPATIE . . . . .</b>	<b>539</b>	<b>6,4</b>	<b>4.268</b>	<b>50,4</b>	<b>3.655</b>	<b>43,2</b>	<b>8.462</b>	<b>100,0</b>
<b>TUTTE LE CAUSE . . . . .</b>	<b>2.688</b>	<b>8,1</b>	<b>16.741</b>	<b>50,1</b>	<b>13.967</b>	<b>41,8</b>	<b>33.396</b>	<b>100,0</b>

epatopatie e delle colecistopatie un posto preminente per ordine di frequenza è occupato dall'epatite cronica che, come da noi intesa, è da tenersi nettamente distinta dalla cirrosi epatica. Essa è risultata presente, come già detto, in 3.544 soggetti (41,9%) di cui 1.690 uomini (45,0%) e 1.854 donne (39,3%).

Seguono a breve distanza per numero le sofferenze colecistiche nelle varie espressioni cliniche di sofferenza d'organo, a tipo infiammatorio o a tipo litiasico, associate o non a sofferenza secondaria del fegato. Complessivamente sono state riscontrate in 2.828 soggetti, pari al 33,4%. Questo tipo di affezione è stato riscontrato con frequenza molto più elevata nelle donne che negli uomini: infatti mentre negli uomini si sono avuti 888 casi (23,7%), nelle donne il numero dei casi è stato 1.940 (41,2%).

Subito dopo sono da prendere in considerazione le cirrosi epatiche. Esse complessivamente sono state 1.056 (12,5%), di cui 586 (15,6%) negli uomini e 470 (10,0%) nelle donne.

Le forme di epatite acuta sono presenti in numero piuttosto modesto: 378 casi (4,5%), di cui 240 (6,4%) negli uomini e 138 (2,9%) nelle donne. Per le altre forme di epatopatie si è rilevata una frequenza ancora minore.

Si può concludere che in rapporto al sesso, per quanto riguarda le due forme cliniche più frequentemente presenti nella nostra casistica, le epatiti croniche sono prevalse negli uomini e le sofferenze colecistiche nelle donne.

In base all'epoca d'insorgenza della malattia, tutti i soggetti osservati in Clinica e gli epatocolecistopatici sono stati suddivisi in tre classi di età: da 5 a 20 anni, da 20 a 50 anni, oltre 50 anni. Nella nostra casistica non figurano soggetti di età inferiore ai 5 anni dato che, tranne casi eccezionali, essi non vengono ricoverati o seguiti ambulatoriamente nella Clinica Medica. Il soggetto di età più avanzata è stato un uomo di 82 anni affetto da epatite cronica.

Dall'esame dei dati si rileva:

— la cirrosi epatica nelle sue varie espressioni cliniche è stata osservata con una maggiore frequenza oltre i 50 anni di età. Infatti tra gli uomini si è avuta nel 37,5% dei soggetti tra 20 e 50 anni e nel 62,5% di quelli oltre i 50; tra le donne rispettivamente nel 34,0% e nel 66,0%. In entrambi i sessi non si è osservato alcun caso di cirrosi in età inferiore ai 20 anni;

— l'epatite cronica è stata osservata in tutte e tre le classi. Nel sesso maschile ha presentato una frequenza crescente con l'avanzare dell'età: 6,6% nella prima classe, 43,6% nella seconda, 49,8% nella terza; nel sesso femminile nella seconda classe di età si è avuta un'incidenza maggiore (54,5%) che nella prima (4,4%) e nella terza (41,1%);

— l'epatite acuta ha presentato la massima incidenza nella classe di età compresa tra i 20 e 50 anni. Le percentuali sono state per le tre classi di età negli uomini rispettivamente 32,5, 56,2, 11,3 e nelle donne 34,8, 58,7, 6,5;

— anche per le sofferenze colecistiche la massima incidenza si è avuta nella classe di età compresa tra 20 e 50 anni: infatti in questa classe è compresa più della metà dei casi osservati. Le percentuali sono state per le tre classi di età negli uomini rispettivamente 2,9, 61,5, 35,6 e nelle donne 6,3, 54,1, 39,6;

— per quanto riguarda il fegato da stasi circolatoria, si è osservata una frequenza elevata nei soggetti di età tra 20 e 50 anni, una frequenza bassa nei soggetti più anziani. Le percentuali sono state per il sesso maschile rispettivamente 28,2, 45,2, 26,6 e per il sesso femminile 29,6, 50,9, 19,5;

— i processi blastomatosi primitivi del parenchima epatico sono stati osservati con una frequenza maggiore nei soggetti con oltre 50 anni di età, mentre quelli delle vie biliari nei soggetti di età tra 20 e 50 anni. Non sono stati osservati nella nostra casistica tumori primitivi in soggetti appartenenti alla prima classe di età;

— i processi blastomatosi metastatici sono stati riscontrati con maggior frequenza negli uomini della terza classe di età e nelle donne della seconda. Anche per i processi blastomatosi metastatici non si sono avuti casi nella prima classe di età.

Riepilogando, nella nostra casistica l'incidenza delle epatocolecistopatie considerate è stata più alta per entrambi i sessi nella classe di età tra 20 e 50 anni (47,9% negli uomini e 52,5% nelle donne), minima nella classe di età tra 5 e 20 anni (rispettivamente 6,7% e 6,1%).

Nella tavola 2 i casi di cirrosi sono stati suddivisi, in base alla for-

Tav. 2 — MALATI DI CIRROSI EPATICA, PER FORMA CLINICA E SESSO

FORME CLINICHE	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale
Cirrosi volgare . . . . .	448	76,5	362	77,0	810	76,7
Cirrosi ipersplenomegaliche .	74	12,6	54	11,5	128	12,1
Cirrosi biliare . . . . .	32	5,4	12	2,5	4,4	4,2
Cirrosi pericarditica (morbo di Pick) . . . . .	10	1,7	6	1,3	16	1,5
Cirrosi cardiaca (fegato da stasi cronica) . . . . .	22	3,8	36	7,7	58	5,5
TOTALE . . . . .	<b>586</b>	<b>100,0</b>	<b>470</b>	<b>100,0</b>	<b>1.056</b>	<b>100,0</b>

ma anatomico-clinica, in cirrosi volgare, (comprendente sia la forma atrofica che quella ipertrofica), cirrosi ipersplenomegaliche, cirrosi biliare, cirrosi pericarditica o morbo di Pick, cirrosi cardiaca (fegato da stasi cronica in fase sclerotica).

Si rileva che la forma più largamente rappresentata è la forma volgare che nella nostra casistica interessa più dei 3/4 dei casi. Le cirrosi ipersplenomegaliche sono state il 12,1%, le cirrosi cardiache il 5,5% e le forme post-pericarditiche l'1,5%. Le differenze tra i due sessi sono modeste.

Tav. 3 — MALATI DI CIRROSI EPATICA, PER POSSIBILE FATTORE ETIOPATOGENETICO, CLASSE DI ETÀ E SESSO

FATTORI ETIOPATOGENETICI	20 - 50 ANNI		OLTRE 50 ANNI		TOTALE	
	N	per 100 coetanei	N	per 100 coetanei	N	per 100 stesso sesso
<b>MASCHI</b>						
Epatite itterigena acuta . . . . .	82	37,3	122	33,3	204	34,8
Lue . . . . .	12	5,5	30	8,2	42	7,2
Malaria . . . . .	4	1,8	—	—	4	0,7
Alcoolismo cronico . . . . .	38	17,3	106	29,0	144	24,6
Errori dietetici . . . . .	62	28,2	96	26,2	158	27,0
Calcolosi colecistica . . . . .	4	1,8	2	0,5	6	1,0
Fattori multipli . . . . .	40	18,2	76	20,8	116	19,8
Fattori imprecisati . . . . .	62	28,2	86	23,5	148	25,3
<b>FEMMINE</b>						
Epatite itterigena acuta . . . . .	54	33,8	122	39,4	176	37,4
Lue . . . . .	10	6,3	16	5,2	26	5,5
Malaria . . . . .	—	—	2	0,6	2	0,4
Alcoolismo cronico . . . . .	22	13,8	56	18,1	78	16,6
Errori dietetici . . . . .	32	20,0	50	16,1	82	17,4
Calcolosi colecistica . . . . .	6	3,8	8	2,6	14	3,0
Fattori multipli . . . . .	14	8,8	10	3,2	24	5,1
Fattori imprecisati . . . . .	50	31,3	66	21,3	116	24,7
<b>MASCHI E FEMMINE</b>						
Epatite itterigena acuta . . . . .	136	35,8	244	36,1	380	36,0
Lue . . . . .	22	5,8	46	6,8	68	6,4
Malaria . . . . .	4	1,1	2	0,3	6	0,6
Alcoolismo cronico . . . . .	60	15,8	162	24,0	222	21,0
Errori dietetici . . . . .	94	24,7	146	21,6	240	22,7
Calcolosi colecistica . . . . .	10	2,6	10	1,5	20	1,9
Fattori multipli . . . . .	54	14,2	86	12,7	140	13,3
Fattori imprecisati . . . . .	112	29,5	152	22,5	264	25,0

Nella tavola 3 i casi di cirrosi sono stati suddivisi secondo la presenza o meno di alcuni elementi anamnestici ai quali per accordo unanime viene riconosciuto un certo peso nella etiopatogenesi della malattia. Essi sono l'epatite acuta itterigena, l'infezione luetica, l'infezione malarica, l'alcoolismo cronico, gli errori dietetici, la calcolosi colecistica. Solo in un quarto dei soggetti non è stato possibile mettere in evidenza nell'anamnesi uno degli elementi suddetti, mentre nei rimanenti 3/4 è stato possibile rilevarne uno oppure diversi variamente associati.

Il fattore etiopatogenetico riscontrato con maggiore frequenza è stato la pregressa epatite acuta itterigena, presente nel 36,0% dei casi. Subito dopo in ordine di frequenza devono essere considerati gli errori dietetici (22,7%) e l'alcoolismo cronico (21,0%), mentre con un'incidenza trascurabile sono stati rilevati gli altri fattori, quali la lue, la malaria, la calcolosi colecistica. La presenza di più fattori si è riscontrata nel 13,3% dei casi.

Valutando l'incidenza di tali fattori etiopatogenetici rispetto al sesso ed alle classi di età considerate, si rilevano differenze in genere modeste e poco significative. Solo per quanto riguarda la presenza nell'anamnesi della litiasi biliare la differenza tra i due sessi è sensibile, rilevandosi nelle donne una frequenza tripla rispetto a quella riscontrata negli uomini. Tale differenza è da mettere in relazione con la maggiore frequenza della litiasi nel sesso femminile.

Nella tavola 4 sono stati presi in esame i casi di epatite acuta itterigena secondo l'evoluzione clinica, l'età ed il sesso. Non figura l'evoluzione verso la cirrosi epatica post-necrotica in quanto, trattandosi di una possibile evoluzione relativamente tardiva, è sfuggita alla nostra osservazione non avendo avuto la possibilità di seguire nel tempo gli infermi stessi, se non in un numero ridottissimo di casi. L'importanza comunque dell'epatite acuta itterigena quale possibile fattore causale della cirrosi epatica è documentata dai dati della tavola 3.

Dalla nostra casistica risulta che il 71,4% dei pazienti affetti da epatite acuta ha raggiunto la guarigione clinica in un tempo più o meno breve (in media 60 giorni), il 24,4% ha presentato delle recidive, anch'esse però regredite e risoltesi con la guarigione clinica, e solo il 4,2% ha presentato un'evoluzione verso l'atrofia giallo-acuta e l'exitus. La massima frequenza di guarigione clinica si è avuta nella prima classe di età: infatti su 126 casi osservati non si è avuto alcun caso di atrofia giallo-acuta e solo 26 casi sono recidivati, giungendo però successivamente a guarigione. La massima incidenza dell'atrofia giallo-acuta si è avuta invece nella terza classe di età e cioè nei soggetti in età presenile e senile (13,9%).

Tav. 4 — MALATI DI EPATITE ACUTA ITTERIGENA, PER EVOLUZIONE CLINICA, CLASSE DI ETÀ E SESSO

EVOLUZIONE CLINICA	5 - 20 ANNI		20 - 50 ANNI		OLTRE 50 ANNI		TOTALE	
	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale
<b>MASCHI</b>								
Guarigione clinica . . . . .	55	70,5	92	68,2	17	63,0	164	68,4
Recidiva . . . . .	23	29,5	38	28,1	7	25,9	68	28,3
Atrofia giallo-acuta . . . . .	—	—	5	3,7	3	11,1	8	3,3
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>	<b>135</b>	<b>100,0</b>	<b>27</b>	<b>100,0</b>	<b>240</b>	<b>100,0</b>
<b>FEMMINE</b>								
Guarigione clinica . . . . .	45	93,8	57	70,4	4	44,5	106	76,8
Recidiva . . . . .	3	6,2	18	22,2	3	33,3	24	17,4
Atrofia giallo-acuta . . . . .	—	—	6	7,4	2	22,2	8	5,8
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>	<b>81</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>	<b>138</b>	<b>100,0</b>
<b>MASCHI E FEMMINE</b>								
Guarigione clinica . . . . .	100	79,4	149	69,0	21	58,3	270	71,4
Recidiva . . . . .	26	20,6	56	25,9	10	27,8	92	24,4
Atrofia giallo-acuta . . . . .	—	—	11	5,1	5	13,9	16	4,2
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>126</b>	<b>100,0</b>	<b>216</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>	<b>378</b>	<b>100,0</b>

Poco significative le differenze osservate tra i due sessi.

Nella tavola 5, come già fatto per la cirrosi epatica, sono stati presi in considerazione, in base all'anamnesi, alcuni possibili fattori etiopatogenetici dell'epatite cronica e cioè l'epatite acuta itterigena, la lue, la malaria, le salmonellosi, altri processi infettivi come le brucellosi, l'alcolismo, gli errori dietetici. Non è stata presa in considerazione la calcolosi biliare poiché i dati relativi sono riportati nella tavola 6.

Abbiamo preso in considerazione solo le forme primitive di epatite cronica (2.733), mentre abbiamo tralasciato quelle che con fondati motivi potevano considerarsi secondarie ad altra forma di malattia. Mentre nel 23,6% dei casi osservati non è stato possibile mettere in evidenza nessuno dei fattori presi in considerazione, nel 40,2% invece i vari fattori si presentavano associati. L'errore dietetico è stato rilevato nel 27,6% dei casi, mentre gli altri fattori si sono presentati con il seguente ordine di frequenza: alcolismo (16,1%), altri fattori infettivi (13,2%), salmonellosi (9,4%), epatite acuta itterigena (5,6%) infezione treponemica (3,6%), malaria (0,9%).

Se si esamina l'incidenza di questi vari fattori nelle varie classi di età prese in considerazione, vediamo che nella prima classe di età sono più frequenti i processi infettivi e precisamente l'epatite acuta itterigena (18,0%), le salmonellosi (16,7%), gli altri processi infettivi (16,7%),

Tav. 5 — MALATI DI EPATITE CRONICA, PER POSSIBILE FATTORE ETIOPATOGENETICO, CLASSE DI ETÀ E SESSO

FATTORI ETIOPATOGENETICI	5 - 20 ANNI		20 - 50 ANNI		OLTRE 50 ANNI		TOTALE	
	N	per 100 coetanei	N	per 100 coetanei	N	per 100 coetanei	N	per 100 stesso sesso
<b>MASCHI</b>								
Epatite acuta itterigena . . .	15	17,4	35	6,2	29	4,5	79	6,1
Lue . . . . .	4	4,7	16	2,8	27	4,1	47	3,6
Malaria . . . . .	1	1,2	7	1,2	6	0,9	14	1,1
Salmonellosi . . . . .	16	18,6	41	7,2	63	9,7	120	9,2
Altri processi infettivi . . .	14	16,3	59	10,4	94	14,5	167	12,8
Alcoolismo cronico . . . . .	—	—	63	11,1	145	22,3	208	16,0
Errori dietetici . . . . .	21	24,4	133	23,5	170	26,2	324	24,8
Fattori multipli . . . . .	31	36,0	155	27,3	279	42,9	465	35,7
Fattori imprecisati . . . . .	15	17,4	213	37,6	116	17,8	344	26,4
<b>FEMMINE</b>								
Epatite acuta itterigena . . .	12	18,7	47	6,0	16	2,7	75	5,2
Lue . . . . .	1	1,6	37	4,7	12	2,0	50	3,5
Malaria . . . . .	—	—	4	0,5	6	1,0	10	0,7
Salmonellosi . . . . .	9	14,0	106	13,6	21	3,6	136	9,5
Altri processi infettivi . . .	11	17,2	158	20,3	24	4,1	193	13,5
Alcoolismo cronico . . . . .	—	—	109	14,0	124	21,1	233	16,3
Errori dietetici . . . . .	6	9,4	197	25,3	228	38,9	431	30,2
Fattori multipli . . . . .	25	39,1	402	51,6	207	35,3	634	44,3
Fattori imprecisati . . . . .	25	39,1	121	15,6	156	26,6	302	21,1
<b>MASCHI E FEMMINE</b>								
Epatite acuta itterigena . . .	27	18,0	82	6,1	45	3,6	154	5,6
Lue . . . . .	5	3,3	53	4,0	39	3,2	97	3,6
Malaria . . . . .	1	0,7	11	0,8	12	1,0	24	0,9
Salmonellosi . . . . .	25	16,7	147	10,9	84	6,8	256	9,4
Altri processi infettivi . . .	25	16,7	217	16,1	118	9,5	360	13,2
Alcoolismo cronico . . . . .	—	—	172	12,8	269	21,7	441	16,1
Errori dietetici . . . . .	27	18,0	330	24,5	398	32,2	755	27,6
Fattori multipli . . . . .	56	37,3	557	41,4	486	39,3	1.099	40,2
Fattori imprecisati . . . . .	40	26,6	334	24,8	272	22,0	646	23,6

la malaria (0,7%), l'infezione treponemica (3,3%), per un totale del 55,4%. Nella terza classe di età invece la maggiore incidenza si ha per l'alcoolismo (21,7%) e per gli errori dietetici (32,2%), che complessivamente sono stati presenti in oltre la metà dei casi (53,9%). Nella seconda classe di età vi è stata una modesta prevalenza degli errori dietetici mentre gli altri fattori erano presenti con percentuali grosso modo so-

vrapponibili a quelle osservate nel complesso dei malati. Non sono state rilevate differenze notevoli tra i due sessi.

Nella tavola 6 le colecistopatie sono state suddivise in forme alitiasiche e litiasiche. Per ciascuno di questi due gruppi si sono distinte le colecistopatie semplici e quelle associate ad epatite cronica di tipo secondario. I casi sono stati poi ancora suddivisi secondo il sesso e le tre classi di età considerate.

Tav. 6 — MALATI DI COLECISTOPATIA CRONICA, PER FORMA CLINICA, CLASSE DI ETÀ E SESSO

ETA' (anni)	COLECISTITI CRONICA ALITIASICA				COLECISTITE CRONICA LITIASICA				TOTALE
	Totale		Con epatite secondaria		Totale		Con epatite secondaria		
	N (a)	per 100 coetanei	N (b)	$\frac{b}{a} \cdot 100$	N (c)	per 100 coetanei	N (d)	$\frac{d}{c} \cdot 100$	
<b>MASCHI</b>									
5-20 . . . . .	25	96,2	12	48,0	1	3,8	—	—	26
20-50 . . . . .	246	45,1	182	74,0	300	54,9	231	77,0	546
Oltre 50 . . . . .	136	43,0	110	80,9	180	57,0	150	83,3	316
TOTALE . . . . .	<b>407</b>	<b>45,8</b>	<b>304</b>	<b>74,7</b>	<b>481</b>	<b>54,2</b>	<b>381</b>	<b>79,2</b>	<b>888</b>
<b>FEMMINE</b>									
5-20 . . . . .	99	80,5	23	23,2	24	19,5	1	4,2	123
20-50 . . . . .	374	35,6	291	77,8	676	64,4	534	79,0	1.050
Oltre 50 . . . . .	304	39,6	252	82,9	463	60,4	402	86,8	767
TOTALE . . . . .	<b>777</b>	<b>40,1</b>	<b>566</b>	<b>72,8</b>	<b>1.163</b>	<b>59,9</b>	<b>937</b>	<b>80,6</b>	<b>1.940</b>
<b>MASCHI E FEMMINE</b>									
5-20 . . . . .	124	83,2	35	28,2	25	16,8	1	4,0	149
20-50 . . . . .	620	38,8	473	76,3	976	61,2	765	78,4	1.596
Oltre 50 . . . . .	440	40,6	362	82,3	643	59,4	552	85,8	1.083
TOTALE . . . . .	<b>1.184</b>	<b>41,9</b>	<b>870</b>	<b>73,5</b>	<b>1.644</b>	<b>58,1</b>	<b>1.318</b>	<b>80,2</b>	<b>2.828</b>

I dati della tavola dimostrano che nel complesso le forme litiasiche hanno superato, sebbene di poco, le alitiasiche: infatti si sono riscontrate 1.184 forme alitiasiche (41,9%) contro 1.644 forme litiasiche (58,1%). Se consideriamo la distribuzione delle due forme nelle tre classi di età, si osserva che solo nella prima le forme litiasiche sono state piuttosto rare (16,8%), mentre nelle altre due hanno raggiunto rispettivamente il 61,2 e il 59,4%.

Se consideriamo le colecistopatie, litiasiche o non, associate con la epatite cronica secondaria, si vede che in oltre i 3/4 delle colecistopatie osservate si aveva anche un'epatite secondaria, ad eccezione delle forme riscontrate nei soggetti della prima classe di età nei quali la partecipazione epatica è stata molto rara. L'interessamento secondario



del fegato si è osservato con un'incidenza quasi uguale sia nelle forme alitiasiche che in quelle litiasiche, ma con una frequenza lievemente maggiore in queste ultime. Modeste, e quindi di scarso significato, le differenze riscontrate nei due sessi.

Nella tavola 7 sono presi in esame per le colecistopatie i possibili fattori predisponenti o concausali. La suddivisione è stata fatta anche per classe di età e sesso. Complessivamente nel 37,0% dei casi non si è evidenziato alcuno dei possibili fattori predisponenti, mentre nel 32,5% diversi fattori erano variamente associati. Il fattore più frequentemente rilevato è stato l'eccesso alimentare, presente in quasi un quinto dei

Tav. 7 — MALATI DI COLECISTITE CRONICA, PER POSSIBILE FATTORE PREDISPONENTE O CONCAUSALE, CLASSE DI ETÀ E SESSO

FATTORI PREDISPONENTI O CONCAUSALI	5 - 20 ANNI		20 - 50 ANNI		OLTRE 50 ANNI		TOTALE	
	N	per 100 coetanei	N	per 100 coetanei	N	per 100 coetanei	N	per 100 stesso sesso
<b>MASCHI</b>								
Epatite acuta itterigena . . . . .	3	11,5	24	4,4	11	3,5	38	4,3
Sepsi vie biliari . . . . .	2	7,7	51	9,3	25	7,9	78	8,8
Altre infezioni . . . . .	4	15,4	12	2,2	39	12,4	55	6,2
Eccessi alimentari . . . . .	—	—	81	14,8	75	23,7	156	17,5
Alcoolismo . . . . .	—	—	86	15,8	49	15,5	135	15,2
Fattori multipli . . . . .	—	—	150	27,5	107	33,9	257	28,9
Fattori imprecisati . . . . .	17	65,4	292	53,5	117	37,3	426	48,0
<b>FEMMINE</b>								
Epatite acuta itterigena . . . . .	21	17,1	47	4,5	31	4,0	99	5,1
Sepsi vie biliari . . . . .	19	15,5	51	4,8	41	5,3	111	5,7
Altre infezioni . . . . .	8	6,5	27	2,6	31	4,0	66	3,4
Gravidanze ripetute . . . . .	—	—	179	17,0	160	20,9	339	17,5
Eccessi alimentari . . . . .	18	14,6	186	17,7	153	20,0	357	18,4
Alcoolismo . . . . .	—	—	151	14,4	196	25,6	347	17,9
Fattori multipli . . . . .	41	33,3	307	29,2	315	41,1	663	34,2
Fattori imprecisati . . . . .	57	46,3	409	39,0	155	20,2	621	32,0
<b>MASCHI E FEMMINE</b>								
Epatite acuta itterigena . . . . .	24	16,1	71	4,5	42	3,9	137	4,9
Sepsi vie biliari . . . . .	21	14,1	102	6,4	66	6,1	189	6,7
Altre infezioni . . . . .	12	8,1	39	2,3	70	6,5	121	4,3
Gravidanze ripetute . . . . .	—	—	179	11,2	160	14,8	339	12,0
Eccessi alimentari . . . . .	18	12,1	267	16,7	228	21,0	513	18,1
Alcoolismo . . . . .	—	—	237	14,8	245	22,6	482	17,0
Fattori multipli . . . . .	41	27,5	457	28,6	422	39,0	920	32,5
Fattori imprecisati . . . . .	74	49,6	701	43,9	272	25,1	1.047	37,0

casi (18,1%). Di molto scarsa importanza sono risultati i processi infettivi presi in considerazione, che complessivamente hanno inciso per il 15,8%.

Se consideriamo separatamente i due sessi, vediamo che il fattore frequentemente presente nelle donne è rappresentato dalle ripetute gravidanze (17,5%), mentre negli uomini prevalgono gli errori dietetici e l'alcoolismo.

Nella tavola 8 sono riportati i casi di neoplasia epatica di tipo metastatico suddivisi in base alla sede d'insorgenza del tumore primitivo.

Tav. 8 — MALATI DI BLASTOMA EPATICO METASTATICO, PER SEDE PRIMITIVA DEL BLASTOMA, CLASSE DI ETÀ E SESSO

SEDE	20 - 50 ANNI		OLTRE 50 ANNI		TOTALE	
	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale
<b>MASCHI</b>						
Prostata . . . . .	22	53,6	20	43,4	42	48,3
Stomaco . . . . .	6	14,6	12	26,1	18	20,7
Polmone . . . . .	2	4,9	2	4,4	4	4,6
Vie biliari . . . . .	4	9,8	6	13,0	10	11,5
Tiroide . . . . .	4	9,8	2	4,4	6	6,9
Non precisata . . . . .	3	7,3	4	8,7	7	8,0
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>	<b>87</b>	<b>100,0</b>
<b>FEMMINE</b>						
Utero . . . . .	18	30,0	8	38,1	26	32,1
Mammella . . . . .	26	43,4	6	28,6	32	39,5
Stomaco . . . . .	2	3,3	2	9,5	4	4,9
Polmone . . . . .	2	3,3	—	—	2	2,5
Vie biliari . . . . .	4	6,7	1	4,8	5	6,2
Tiroide . . . . .	8	13,3	2	9,5	10	12,3
Non precisata . . . . .	—	—	2	9,5	2	2,5
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>81</b>	<b>100,0</b>
<b>MASCHI E FEMMINE</b>						
Prostata . . . . .	22	21,8	20	29,8	42	25,0
Utero . . . . .	18	17,8	8	11,9	26	15,5
Mammella . . . . .	26	25,7	6	9,0	32	19,0
Stomaco . . . . .	8	7,9	14	20,9	22	13,1
Polmone . . . . .	4	4,0	2	3,0	6	3,6
Vie biliari . . . . .	8	7,9	7	10,4	15	8,9
Tiroide . . . . .	12	11,9	4	6,0	16	9,5
Non precisata . . . . .	3	3,0	6	9,0	9	5,4
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>101</b>	<b>100,0</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>	<b>168</b>	<b>100,0</b>

La suddivisione è fatta anche in relazione al sesso ed alla classe di età. Degno di rilievo il fatto che non abbiamo osservato nessun caso di neoplasia metastatica o primitiva nella prima classe di età, il che conferma quanto già noto circa la rarità delle forme neoplastiche nei soggetti appartenenti a questa classe di età.

Complessivamente su 168 casi ben 100, pari al 59,5%, erano a partenza da organi della sfera genitale: tale maggiore frequenza è dovuta ovviamente non già ad una maggiore tendenza dei tumori primitivi degli organi genitali a metastatizzare nel fegato, ma alla loro maggiore frequenza rispetto a quelli di altre sedi. Dei tumori insorti primitivamente in altre sedi i più frequenti erano quelli dello stomaco (22 - 13,1%), seguiti da quelli della vie biliari, della tiroide, del polmone. Considerando separatamente i due sessi, si rileva che nel sesso maschile quasi la metà dei casi di metastasi epatiche riguardava in ciascuna classe di età tumori con localizzazione primitiva nella prostata. Nel sesso femminile nella seconda classe di età il tumore primitivo aveva sede più frequentemente nella mammella che nell'utero (26 casi, pari al 43,4%, contro 18 casi, pari al 30,0%), mentre nella terza classe il rapporto è inverso, cioè rispettivamente 6 casi (28,6%) contro 8 casi (38,1%). Le variazioni d'incidenza delle altre sedi di origine in funzione del sesso e delle classi di età sono di scarsa importanza.

Sono stati rilevati anche 9 casi di neoplasia metastatica del fegato (5,4%) di cui non si è potuto evidenziare le sedi di origine. In questi soggetti le metastasi erano presenti oltre che nel fegato anche in altra sede.

#### RIASSUNTO

Gli Autori riferiscono alcune osservazioni di ordine statistico ricavate dalla elaborazione dei dati clinici di un gruppo di 8.462 infermi affetti da varie malattie epatobiliari, osservati nella Clinica Medica dell'Università di Napoli. L'incidenza delle varie forme morbose è stata correlata al sesso ed all'età di insorgenza. Inoltre per alcune delle malattie prese in esame si è valutata l'incidenza di alcuni possibili fattori etiopatogenetici.

I dati ottenuti da questo studio sembrano agli Autori degni di interesse. Così, ad esempio, è stata confermata la predilezione per il sesso femminile delle affezioni biliari ed ancora che fra le cause note capaci di svolgere un sicuro ruolo nella etiopatogenesi delle cirrosi epatiche, l'epatite acuta itterigena riveste un'importanza preminente.

#### RESUME

Les Auteurs réfèrent quelques remarques d'ordre statistique tirés de l'exploitation des données cliniques d'un groupe de 8.462 malades atteints de diverses maladies hépatobiliaires, observés chez la Clinique Médicale de l'Université de Naples. L'incidence des diverses formes morbides a été corrélée au sexe et à l'âge d'apparition de la maladie. En outre, pour un certain nombre des maladies examinées on a évalué l'incidence de quelques possibles facteurs étiopathogénétiques.

Les données obtenues par cette étude semblent aux Auteurs dignes d'intérêt. La prédilection pour le sexe féminin des maladies biliaires a été confirmée, si bien que l'importance prééminente de l'hépatite aiguë ictérique parmi les causes connues jouant un rôle certain dans la étiopathogénèse des cirrhoses hépatiques.

#### SUMMARY

The Authors refer some statistical observations on the processing of clinical data relating to 8,462 persons affected by various hepatic-bilious diseases, observed at the Medical Clinic of the University of Naples. The incidence of the various morbid conditions was correlated to sex and age of onset, whereas, for a certain group of diseases, also the incidence of some possible etyopathogenetic factors was calculated.

Some interesting data were obtained from this study. The greater propensity of bilious diseases for women was confirmed, and the acute hcyterigenic hepatitis was found to play an important role in the etyopathogenesis of the cirrhosis of liver.



Prof. ALDO DE MARIA - Dott. GIORGIO MONACO  
*dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica  
dell'Università di Roma*

## CONSIDERAZIONI CLINICO-STATISTICHE SUI TUMORI EPATICI IN ETA' PEDIATRICA

Non manca di destare meraviglia la apparente rarità con cui vengono riportati nelle casistiche chirurgiche i tumori epatici primitivi insorti in età infantile, tenendo conto della relativa frequenza di queste forme neoplastiche nell'età adulta (G. Monaco e Coll., 1966). Le casistiche pediatriche in questo campo parlano d'altra parte di un interessamento elettivo della prima infanzia: 66% al disotto dei due anni (Clathworthy, 1960), 40% al disotto di un anno (Karlin-Weissman, 1947). Si tratta cioè di forme che insorgono in una età nella quale la presenza di una tumefazione addominale rappresenta una evidenza clinica di facile rilevabilità e stupisce pertanto la povertà delle casistiche chirurgiche per queste forme. Eppure, a tutto il 1964, le osservazioni istologicamente documentate non superavano i 300 casi (Schwartz) ed in una revisione della casistica del nostro Istituto le osservazioni di tumori epatici in età infantile nell'ultimo ventennio consistevano in quattro casi, pari al 7,1% dell'intera casistica (56 casi) di tumori epatici primitivi (A. De Maria, G. Monaco, 1966).

Nonostante la relativa eterogeneità anatomo-patologica dei tumori epatici infantili, è nota la loro gravità prognostica legata da un lato alla natura istologica della neoplasia e dall'altro alla sede in cui essa si sviluppa. Ci si rende conto cioè, da quanto sopra, dell'importante ruolo che la chirurgia può svolgere in queste forme. Sono noti ormai, infatti, i progressi più recenti in tema di diagnostica in questo campo, e la scintigrafia epatica, l'arteriografia epatica, la splenoportografia sono ormai affiancate agli altri metodi classici (biopsia epatica, laparoscopia, ecc.), anche negli ambienti nosocomiali meno dotati od importanti. Accanto alla metodica diagnostica vanno sottolineate le ormai diffuse metodiche di exeresi epatica (resezioni atipiche, lobectomie, ecc.), particolarmente indicate nelle neoplasie primitive del fegato, sempre che non sia stato superato il limite della operabilità radicale.

Prendendo spunto dalle nostre quattro osservazioni precedentemente riportate per esteso (A. De Maria, G. Monaco, 1966), due carcinomi epatocellulari e due epatomi embrionali, dobbiamo fare osservare come solo in due casi l'intervento poté essere praticato, mentre negli altri due lo studio diagnostico preoperatorio aveva escluso un'indicazione chirurgica. I due casi operati, due epatomi embrionali, sono stati curati con una resezione atipica (il primo caso) e con una lobectomia sinistra (il secondo). Entrambi sono stati dimessi chirurgicamente guariti. Il controllo postoperatorio dopo 15 anni ha dimostrato la perfetta riuscita del trattamento nel primo caso, mentre nel secondo a 32 mesi di distanza dall'intervento esistevano i segni di una ripetizione metastatica locale.

Buoni risultati del trattamento chirurgico in questo senso sono stati riportati da altri Autori (Bradham e Coll., 1965).

A conclusione della presente breve nota vogliamo sottolineare la necessità che questo capitolo di chirurgia pediatrica entri a far parte della chirurgia più di quanto non lo sia stato in precedenza e segnaliamo in questa sede la necessità di una più diffusa conoscenza di queste forme neoplastiche, la cui rarità statistica è sensibilmente legata, ove manchi il riscontro necroscopico, al mancato riconoscimento clinico-diagnostico della natura dell'affezione e, soprattutto, alla mancata segnalazione di casi isolati.

#### RIASSUNTO

I tumori primitivi del fegato rivestono particolare interesse nell'età infantile non solo per la loro frequenza relativa rispetto all'età adulta, ma anche per le caratteristiche evolutive.

Sulla scorta della casistica osservata, gli Autori sottolineano l'importanza della terapia chirurgica in queste forme ed auspicano una più chiara e diffusa rilevazione statistica di questi casi. I tumori epatici primitivi in età pediatrica, infatti, per le loro caratteristiche cliniche possono spesso sfuggire ad una precisa segnalazione statistica.

#### RESUME

Les tumeurs primitives du foie présentent un intérêt particulier dans l'âge enfantin non seulement pour leur fréquence relative par rapport à l'âge adulte, mais aussi pour leurs caractéristiques évolutives.

Sur la base de la casuistique observée, les Auteurs soulignent l'importance de la thérapie chirurgicale dans ces formes et souhaitent un dénombrement statistique plus clair et plus étendu des cas cités. Les tumeurs primitives du foie en âge enfantin, en effet, pour leurs caractéristiques cliniques peuvent échapper à une individualisation statistique précise.

#### SUMMARY

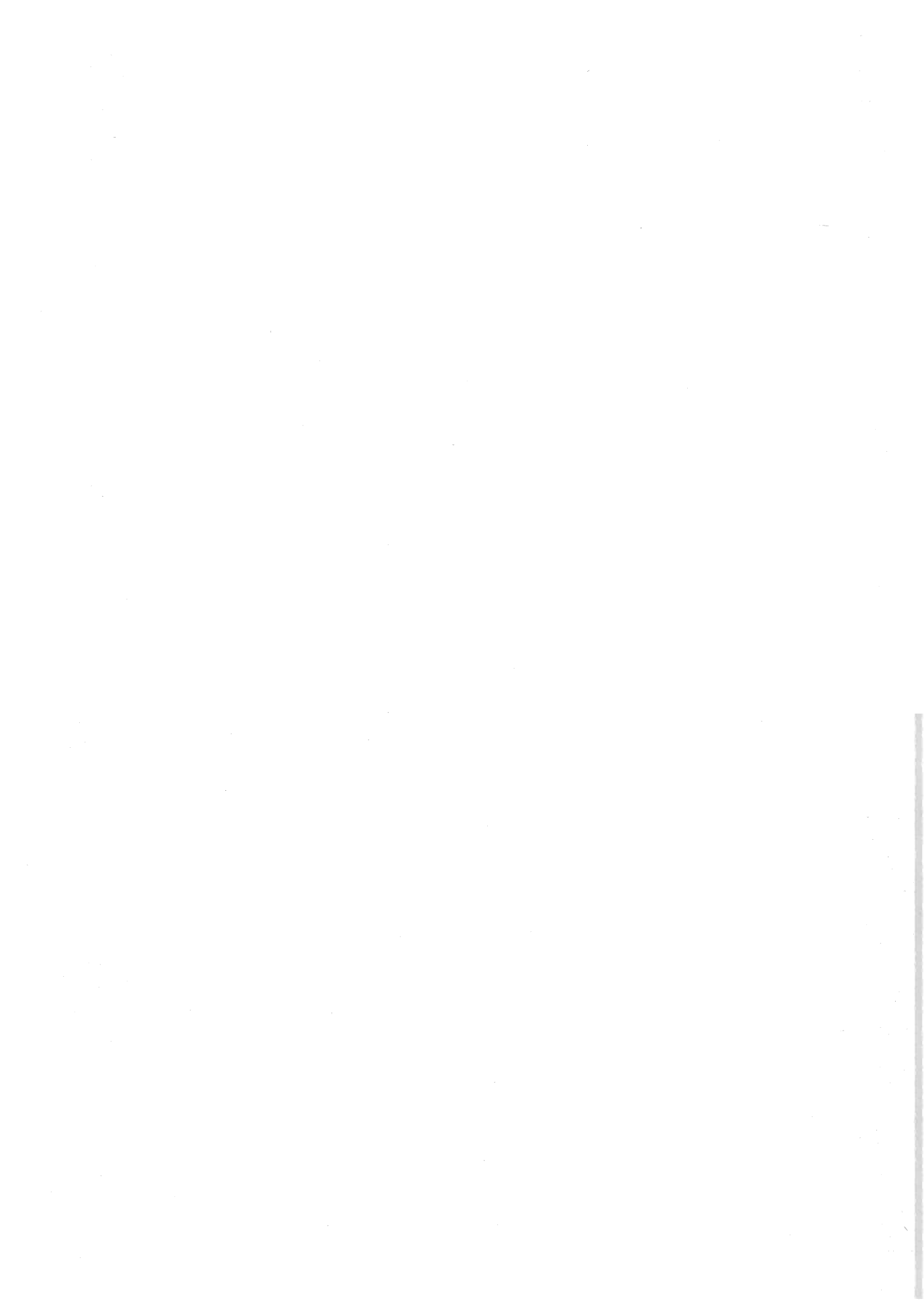
The primitive tumours of liver are particularly interesting as far as infant age is concerned not only because of their relative frequency compared with that of adult age, but also because of their evolutive characteristics.

On the basis of the observed casuistry the Authors stress the importance of surgical therapy in the said forms and the necessity of a better statistical enumeration of the cases. In fact, primitive tumours of liver in infant age may escape a precise statistical individualization due to their clinical characteristics.

## BIBLIOGRAFIA

- DE MARIA A. e MONACO G.: *I neoplasmi del fegato nell'infanzia*. Riv. Gen. It. Chir., 7, 478, 1966.
- BRADHAM R., THRAVER J. P. e MC IVER F.: *Malignant hepatoma in a child: survival following right hepatectomy and resection of diaphragmatic and parietal recurrence*. Surgery, 57, 267, 1965.
- CLATHWORTHY H. W.: *Primary tumours of the liver in infants and children*. Arch. Dis. Child., 35, 22, 1960.
- KARLIN-WEISSMANN J.: *Tumeurs du foie*. XI Cong. Ped. Franç., Lyon, 1947.
- MONACO G., CIANCARELLI A. e BERLOTTI A.: *Considerazioni clinico-statistiche su 56 casi di carcinoma epatico primitivo*. Policlinico, Sez. Chir., 72, 1, 1966.
- SCHWARTZ: citato da De Maria. Monaco, 1966.





Prof. NELLO D'ERAMO - Dott. GUALTIERO GUALTIERI - Dott. GIUSEPPE ROSSI  
*dell'Ospedale Civile SS. Filippo e Nicola di Avezzano*

## RILIEVI STATISTICI SULLE AFFEZIONI EPATOBILIARI OSSERVATE NEL BIENNIO 1964-1965 PRESSO L'OSPEDALE CIVILE DI AVEZZANO

Il nostro Ospedale serve la città di Avezzano e la regione, la Marsica, che ad essa fa capo. Come è noto, la Marsica è parte della provincia dell'Aquila, negli Abruzzi, e si estende dai confini del Lazio sin verso lo spartiacque Appenninico, comprendendo numerosi Comuni ed una popolazione che al 31 dicembre 1963 era di circa 136.000 abitanti, dei quali poco più di 30.000 nel capoluogo. La regione è in parte montana ed in parte è costituita dalla piana del Fucino; quest'ultima, che è risultata dal prosciugamento del vecchio lago omonimo, si estende all'incirca per 14.000 ettari ed è plaga tra le più fertili d'Italia. La regione, sebbene negli ultimi tempi si siano andate impiantando in essa delle attività industriali, ha un'economia a carattere ancora prevalentemente agricolo ed in misura molto minore anche pastorale; al notevole numero di ovini è dovuta la particolare diffusione nella zona della brucellosi (1).

Negli anni 1964 e 1965 sono stati ricoverati presso l'Ospedale Civile di Avezzano 284 soggetti affetti da malattie epatobiliari, con un'incidenza quasi uguale nei 2 anni studiati, precisamente 143 pazienti nel 1964 (91 femmine e 52 maschi) e 141 pazienti nel 1965 (95 femmine e 46 maschi).

Rapportando, per ciascun anno, i valori riferiti al numero totale dei ricoveri nei diversi Reparti dell'Ospedale, i quali sono stati 6.452 nel 1964 e 7.448 nel 1965, si rileva che i casi di malattie epatobiliari ne hanno costituito rispettivamente il 2,21% e l'1,89%. Deve essere notato che questi valori non possono essere ritenuti rappresentativi della reale diffusione nella zona delle malattie epatobiliari, numerosi casi di alcune di queste affezioni potendo utilmente essere curati a domicilio dei pazienti od in ambulatorio a motivo della loro benignità (colecistopatie croniche alitiasiche, insufficienze epatiche di lieve grado, ecc.).

Dei nostri casi di malattie epatobiliari, 19 erano nel 1° decennio di vita, 9 nel 2°, 20 nel 3°, 53 nel 4°, 63 nel 5°, 43 nel 6°, 45 nel 7° e 32 nell'8°. 132 donne erano casalinghe; per il resto, si avevano 43 pensionati (in gran parte già dediti ad attività agricole), 41 agricoltori, 26 scolari e

studenti, 20 operai, 11 impiegati, 4 commercianti, 4 operatori industriali, 2 militari ed 1 pastore.

Lo studio della provenienza dei pazienti e della incidenza dei ricoveri nei diversi periodi dell'anno non ha dimostrato dati di un qualche interesse. L'affluenza dei malati dalla città di Avezzano e dagli altri Comuni della Marsica è stata nel complesso proporzionata alla distribuzione della popolazione nella regione. Ugualmente non si sono notate variazioni significative dell'incidenza dei ricoveri nei diversi periodi degli anni studiati.

Sono stati osservati 57 casi di colelitiasi, 44 di epatite (dei quali 41 di presumibile eziologia virale), 40 di colecistite acuta, 38 di angiolite (35 a decorso acuto), 37 di cirrosi epatica, 21 di empiema della cistifellea, 18 di colecistopatie croniche alitiasiche, 18 di insufficienza epatica di vario grado, 7 di neoplasie epatiche, 3 di sindrome post-colecistectomia ed infine 1 caso di cisti idatidea del fegato.

Le affezioni delle vie biliari sono state osservate prevalentemente in soggetti di sesso femminile. I casi di colelitiasi (il 20,1% dell'intera casistica) riguardavano 48 femmine e 9 maschi; i casi di colecistite acuta (14,1%) riguardavano 27 femmine e 13 maschi; i casi di angiolite (13,4%) riguardavano 25 femmine e 13 maschi; i casi di empiema della ci-

TAV. 1 — RICOVERATI PER MALATTIE EPATOBILIARI, PER SESSO

MALATTIE EPATOBILIARI	M	F	TOTALE		
			N	Distrib. percentuale	per 100 ricov. per tutte le cause
<i>Malattie biliari</i>					
Colelitiasi . . . . .	9	48	57	20,1	0,4
Colecistite acuta . . . . .	13	27	40	14,1	0,3
Angiolite . . . . .	13	25	38	13,4	0,3
Empiema della cistifellea . . . . .	5	16	21	7,4	0,2
Colecistopatie croniche alitiasiche . . . . .	1	17	18	6,3	0,1
Sindrome post-colecistectomia . . . . .	1	2	3	1,1	..
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>42</b>	<b>135</b>	<b>177</b>	<b>62,4</b>	<b>1,3</b>
<i>Malattie epatiche</i>					
Epatite . . . . .	23	21	44	15,5	0,3
Cirrosi . . . . .	22	15	37	13,0	0,3
Insufficienza di vario grado . . . . .	8	10	18	6,3	0,1
Neoplasie . . . . .	3	4	7	2,5	0,1
Cisti idatidea . . . . .	—	1	1	0,3	..
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>56</b>	<b>51</b>	<b>107</b>	<b>37,6</b>	<b>0,8</b>

stifellea (7,4%) riguardavano 16 femmine e 5 maschi; infine i casi di colecistopatie croniche alitiasiche (6,3%) riguardavano addirittura 17 femmine ed 1 maschio. Riguardo agli affetti da sindrome post-colecistectomia (1,1%), 2 di essi erano femmine ed 1 maschio (tav. 1). Le malattie delle vie biliari hanno mostrato predilezione per le età media ed avanzata: solo un caso di angiolite acuta e uno di sindrome post-colecistectomia erano nel 2° decennio di vita (tav. 2).

TAV. 2 — RICOVERATI PER MALATTIE EPATOBILIARI, PER ETÀ

MALATTIE EPATOBILIARI	DECENNIO DI VITA								TOTALE
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	
<i>Malattie biliari</i>									
Colelitiasi . . . . .	—	—	5	11	19	11	6	5	57
Colecistite acuta . . . . .	—	—	2	12	17	5	3	1	40
Angiolite . . . . .	—	1	6	11	8	5	6	1	38
Empiema della cistifellea . . . . .	—	—	—	—	3	4	5	9	21
Colecistopatie croniche alitiasiche . . . . .	—	—	2	7	2	2	2	3	18
Sindrome post-colecistectomia . . . . .	—	1	—	1	—	1	—	—	3
<i>Malattie epatiche</i>									
Epatite									
— virale . . . . .	16	6	3	6	2	3	4	1	41
— altre forme . . . . .	2	—	—	—	—	—	1	—	3
Cirrosi . . . . .	—	—	—	4	7	8	11	7	37
Insufficienza di vario grado . . . . .	1	1	2	1	5	2	5	1	18
Neoplasie . . . . .	—	—	—	—	—	2	2	3	7
Cisti idatidea . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	1	1

La prevalenza femminile è stata minore nei casi di insufficienza epatica (il 6,3% della casistica): 10 femmine su 18 pazienti. Anche in questa condizione morbosa l'età era il più spesso inoltrata (solo 2 soggetti erano nei primi 2 decenni di vita). I casi di epatite (15,5%) riguardavano 23 maschi e 21 femmine. La quasi totalità di essi (41) sembrava ripetere un'eziologia virale. Di questi 41 pazienti, ben 16 erano nel 1° decennio di vita, precisamente tra i 5 ed i 10 anni. Nel complesso la virus-epatite ha mostrato predilezione per le età sotto i 40 anni. I casi di cirrosi epatica hanno rappresentato il 13,0% dell'intera casistica. I 37 casi di cirrosi rappresentano lo 0,3% del totale dei ricoveri in Ospedale nei 2 anni di osservazione, che è stato di 13.900. 22 pazienti erano

di sesso maschile, mentre 15 erano femmine; 4 soggetti erano nel 4° decennio di vita, 7 nel 5°, 8 nel 6°, 11 nel 7° e 7 nell'8°. Le neoplasie del fegato hanno rappresentato il 2,5% dell'intera casistica: dei 7 malati, 4 erano femmine e 3 maschi. L'età è stata particolarmente avanzata: 2 pazienti erano nel 6° decennio di vita, 2 nel 7° e 3 nell'8°. L'unico caso di cisti idatidea del fegato è stato osservato in una donna di più di 80 anni di età.

I dati riferiti meritano alcune considerazioni. Innanzi tutto deve essere notata la notevole incidenza delle malattie delle vie biliari, le quali hanno costituito ben il 62,4% dell'intera nostra casistica di affezioni epatobiliari. I dati osservati confermano chiaramente il classico concetto della prevalenza di tali malattie nel sesso femminile: di 177 soggetti, i quali presentavano affezioni biliari (nel valore riferito sono compresi anche i casi di sindrome post-colecistectomia), ben 135 (cioè il 76,2%) erano infatti femmine. A tale fenomeno si contrappone, sempre nella nostra casistica, il dato della prevalente incidenza della cirrosi epatica nel sesso maschile, il che d'altra parte è anch'esso un fenomeno classicamente noto e già rilevato da alcuni di noi in una precedente indagine sulla malattia (2).

Degni di considerazione sono anche i dati relativi all'incidenza della virus-epatite. Nel lavoro già ricordato di alcuni di noi, riguardante l'epidemiologia e l'eziopatogenesi della cirrosi epatica nella Marsica, veniva osservato che nei primi 4 anni di attività del Reparto di Medicina del nostro Ospedale erano stati ricoverati non più di 16 malati di virus-epatite, mentre nel 5° anno di attività, cioè nel 1964 (il 1° dei due anni studiati nel presente lavoro), era stato ricoverato un discreto numero di casi (18). Aggiungiamo qui che nel 1965 sono stati ricoverati nel nostro Reparto 23 malati di virus-epatite. Questi dati sembrano inquadrarsi chiaramente in quell'incremento dell'incidenza della virus-epatite che è stato notato negli ultimi tempi in Italia ed in numerosi altri Paesi. D'altra parte nella Marsica la virus-epatite non può essere ancora considerata come malattia molto frequente, anche se si tiene conto dei casi che non vengono ospedalizzati a motivo della fondamentale benignità dell'affezione, nonchè dell'incidenza di forme anitteriche, le quali possono non essere diagnosticate (a). Sempre riguardo alla virus-epatite, deve essere notata la particolare incidenza dell'affezione, nella nostra casistica, nel 1° decennio di vita (ben 16 casi su 41, cioè il 39%). Nel complesso la malattia ha mostrato predilezione per le età sotto i 40

---

(a) Deve essere peraltro notato che in epoca successiva agli anni presi in esame nella presente comunicazione, precisamente nel novembre e nel dicembre 1967, abbiamo notato un brusco incremento nell'incidenza della virus-epatite. In tale periodo sono stati ricoverati nel nostro Ospedale ben 24 casi della malattia (in gran parte di età sotto i 10 anni), sicché il totale dei ricoveri per virus-epatite per l'anno 1967 è risultato di 49.

anni. Questi dati sono in accordo con osservazioni epidemiologiche già da tempo consegnate alla letteratura (3).

Il comportamento riferito, che caratterizza anche le epatiti non virali (dei 3 casi da noi osservati 2 erano nel 1° decennio di vita), si differenzia invece da quello osservato nelle altre affezioni epatobiliari, nelle quali, in specie nella cirrosi epatica e nelle neoplasie del fegato, sono state predilette età più avanzate.

Riguardo ai casi di cirrosi epatica, deve essere notato che la loro frequenza rispetto al numero totale dei ricoveri in Ospedale nel biennio di osservazione, che è stata dello 0,3%, si colloca appieno nell'ambito delle frequenze annuali (sempre rispetto al numero totale di ricoveri in Ospedale) riportate nel lavoro già ricordato di alcuni di noi. In quell'occasione, sulla base dei dati osservati, si dedusse essere la cirrosi epatica affezione di scarsa incidenza nella Marsica. Sicché, a motivo della larga diffusione nella regione dei fattori ad azione cirrogena, individuati fondamentalmente nella carenza dietetica (scarsità delle proteine, in specie di quelle di origine animale, a volte quasi del tutto assenti) e nell'alcolismo, si ritenne di dover prospettare, nell'insorgenza della malattia, l'intervento, a lato dei fattori eziologici, di una predisposizione costituzionale. Questo orientamento sembra confortato anche dai dati della presente indagine statistica.

#### RIASSUNTO

Vengono riferiti dati statistici riguardo alle malattie epatobiliari osservate presso l'Ospedale Civile di Avezzano negli anni 1964 e 1965.

#### RESUME

On réfère des données statistiques relatives aux maladies hépato-biliaires observées chez l'Hôpital Civil de Avezzano pendant les années 1964 et 1965.

#### SUMMARY

The paper shows some statistical data on hepatic-bilious diseases, which were recorded at the Civil Hospital of Avezzano in the years 1964-1965.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) D'ERAMO N., SCIOLI C., ROSSI G. e ORLANDI L.: *Policl.*, Sez. Pratica, 73, 120, 1966; D'ERAMO N., ROSSI G. e BELLOTTA G.: *Gazz. Internaz. Med. Chir.*, 71, 536, 1966.
- (2) D'ERAMO N., ROSSI G. e BELLOTTA G.: *Epatologia*, 11, 83, 1965.
- (3) FRUGONI C. e COPPO M.: *L'epatite epidemica*. Relaz. 47° Congr. Soc. Ital. Med. Int., Firenze, 1946.



Prof. FRANCESCO DI PIETRANTONJ - Dott. MARIA FRASCINO  
*del Servizio Sanitario del Ministero dei Trasporti e dell'Aviazione Civile*

## LA DETERMINAZIONE DELL'AMBITO DEI VALORI NORMALI NEI TESTS CLINICI

### PREMESSA

Un problema medico-biologico di interesse generale è la determinazione dell'ambito di variazione dei valori normali per una data grandezza biologica. Questo problema acquista rilevanza particolare ed importanza pratica per quelle grandezze biologiche che sono utilizzate quali tests semeiologici come, ad esempio, la glicemia.

Comunemente il « valore normale », o meglio l'ambito dei valori normali di una data grandezza biologica, viene determinato misurando tale grandezza in un certo numero di soggetti sani o presunti tali. Così, nel caso della glicemia, un laboratorista che volesse tarare il suo metodo prenderebbe 20-30 campioni di sangue da altrettanti soggetti ritenuti sani e determinerebbe su ciascun campione la glicemia. La media delle determinazioni ( $m$ ) verrebbe assunta come valore normale e la media  $\pm 2$  volte la deviazione standard (SD) come ambito di variazione dei valori normali (« range » =  $m \pm 2SD$ ).

Questa procedura, così largamente diffusa, è irrazionale per quanto concerne la scelta dei valori normali su cui calcolare il valore medio normale e l'ambito di variazione. Infatti, se potessimo stabilire a priori quali soggetti hanno una glicemia normale e quali no, sarebbe del tutto inutile la determinazione della glicemia medesima.

A nostro avviso per calcolare il valore medio normale e l'ambito di variazione di una determinata grandezza biologica occorre esaminare oggettivamente tutti i dati che vengono alla nostra osservazione, senza alcuna preselezione e quindi esaminare la distribuzione delle frequenze dei valori trovati. Se il campione è sufficientemente ampio, la suddetta distribuzione riprodurrà, più o meno fedelmente, una distribuzione

---

Gli Autori ringraziano il Centro Antidiabetico « Comneno d'Otranto » del Sovrano Militare Ordine di Malta per la collaborazione prestata.



gaussiana. Infatti in un campione non selezionato i valori normali sono necessariamente molto più frequenti dei valori patologici; pertanto, sarà possibile stabilire, con sufficiente accuratezza, l'ambito di variazione dei valori normali.

Una procedura di questo genere è anche più utile per dimostrare l'esattezza del metodo impiegato, intendendosi per esattezza la differenza minima tra due valori della grandezza biologica in esame, che possono essere sicuramente dimostrati.

#### RICERCA SPERIMENTALE

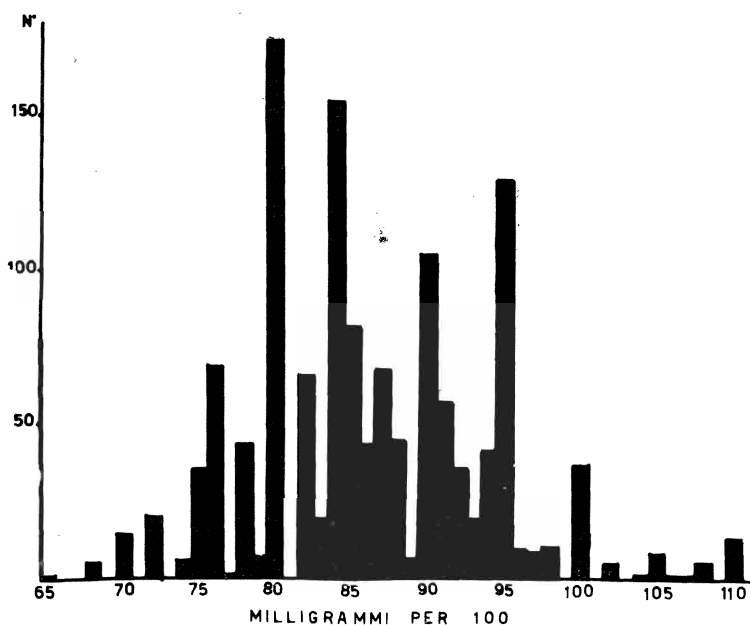
In uno studio sull'incidenza del diabete mellito tra il personale delle Ferrovie dello Stato è stata determinata la glicemia, con il metodo della o-ortotoluidina, in 1.425 soggetti maschi d'età variante da 24 a 64 anni. I valori ottenuti variano da 65 a 280 mgr %: di questi 1.351, pari al 95%, si accumulano nell'intervallo compreso tra 65 e 120 mgr %. Grossolanamente possiamo dunque distinguere tra valori normali e valori patologici: i valori normali essendo rappresentati dal gruppo più numeroso in cui la distribuzione delle frequenze può essere ritenuta gaussiana.

Per verificare questo punto, sui 1.351 valori compresi tra 65 e 120 mgr% (tav. 1) sono stati calcolati la media (86,5), la deviazione standard ( $\pm 8,4$ ) ed i limiti di variabilità ( $m \pm 3SD$ ). Si è visto così che i valori inferiori a 61 mgr% e quelli superiori a 112 mgr% eccedevano tale intervallo fiduciario e pertanto sono stati esclusi dal calcolo finale. In questo modo i valori si sono ridotti a 1.336, la media è risultata 86,2 mgr%, la  $SD = \pm 7,7$  mgr% e il range = 71-101 mgr%.

TAV. 1 — VALORI DELLA GLICEMIA IN 1.351 SOGGETTI, PER CLASSE DI VALORE

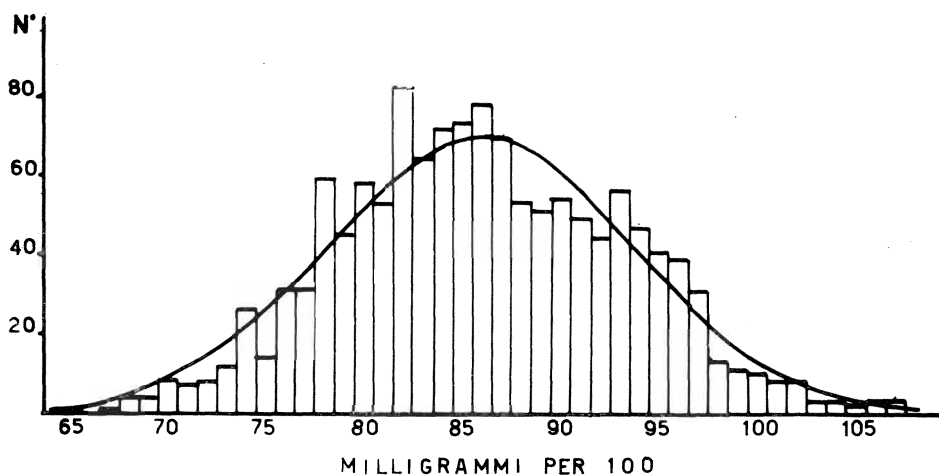
VALORE CENTRALE DELLA CLASSE (mgr %)	SOGGETTI	VALORE CENTRALE DELLA CLASSE (mgr %)	SOGGETTI
65	1	95	206
70	39	100	51
75	110	105	11
80	290	110	19
85	364	115	7
90	245	120	8

L'esame dei valori ottenuti (graf. 1) dimostra una notevole disomogeneità nella distribuzione delle frequenze: infatti alcuni sono molto più frequenti di quelli finitimi. Così, ad esempio, il valore 80 mgr% compare 174 volte, mentre il 79 mgr% compare 7 volte e l'81 mgr% solo una volta. Questo comportamento è evidentemente conseguenza di « er-



Graf. 1 — Frequenze dei valori della glicemia nel gruppo dei soggetti esaminati (*per ragioni grafiche non sono riportati i valori superiori a 110 mgr%*).

rori » sistematici nella determinazione della glicemia, errori che possono essere corretti applicando ai dati il metodo della perequazione per medie aritmetiche (a).



Graf. 2 — Frequenze dei valori della glicemia nel gruppo dei soggetti esaminati dopo perequazione con medie di 5 termini (*la linea continua indica la distribuzione teorica*).

Questo metodo è stato applicato su 3 termini, ottenendo una distribuzione non soddisfacente, e su 5 termini, ottenendo la distribuzione riportata nel grafico 2. La linea continua indica la distribuzione teorica calcolata in base alla media e alla deviazione standard. Nella tavola 2 riportiamo, per confronto, la distribuzione delle frequenze ottenute e di quelle « attese » secondo la distribuzione teorica. Si nota che, escludendo i due ultimi dati (107 e 108 mgr%) la distribuzione ottenuta non è statisticamente diversa da quella teorica ( $\chi^2 = 54,642$ ; g.l. = 40;  $P > 0,05$ ). Questo risultato conferma che i dati compresi tra 71 e 101 mgr% sono quelli propri dei soggetti con glicemia normale.

TAV. 2 — FREQUENZE OSSERVATE, PEREQUATE ED ATTESE DEI VALORI DELLA GLICEMIA NEL GRUPPO DEI SOGGETTI PRESI IN ESAME

Glicemia (mgr %)	Osservate	Perequate	Attese	Glicemia (mgr %)	Osservate	Perequate	Attese
64	—	—	1	87	67	69	69
65	1	1	1	88	44	53	67
66	—	—	3	89	6	51	64
67	—	1	3	90	104	55	60
68	5	4	5	91	56	49	56
69	—	4	6	92	35	44	52
70	14	8	8	93	19	56	46
71	—	7	11	94	41	47	41
72	20	8	14	95	129	41	35
73	—	12	16	96	9	39	31
74	6	26	21	97	8	31	24
75	35	14	24	98	10	13	21
76	68	31	31	99	—	11	16
77	1	31	35	100	36	10	14
78	43	59	41	101	—	8	11
79	7	45	46	102	5	8	8
80	174	58	52	103	—	3	6
81	1	53	56	104	1	3	5
82	65	82	60	105	8	2	3
83	19	64	64	106	1	3	3
84	154	72	67	107	1	3	1
85	81	73	79	108	5	4	1
86	43	78	70				

#### DISCUSSIONE

Lo studio della distribuzione dei valori di glicemia in un largo numero di soggetti dimostra che esistono delle cause sistematiche di errore nella determinazione di questa grandezza biologica. Queste cause

possono essere riportate a particolarità della tecnica fotometrica, per cui certe posizioni dell'ago del galvanometro sono più facilmente leggibili, così che, quando l'ago si avvicina a tali posizioni, l'operatore tende a leggere i valori corrispondenti. La perequazione per medie aritmetiche a 5 termini, consente di minimizzare l'effetto di queste distorsioni dando luogo ad una distribuzione gaussiana delle frequenze. L'applicazione di questa tecnica di omogenizzazione dei dati pone il problema della esattezza della determinazione della glicemia. Sembrerebbe che essa, con la presente tecnica, sia limitata a 5 mgr%: in altri termini il metodo della o-ortotolidina consente di distinguere nettamente tra una glicemia di 80 e di 85 mgr%, ma non, ad esempio, tra 80 ed 83 mgr%.

L'esattezza della misura di una data grandezza biologica può essere considerata come l'inverso della sua variabilità: maggiore la variabilità, minore l'esattezza.

Una grandezza biologica è soggetta a tre diversi tipi di variabilità:

- la variabilità dovuta alla tecnica di misura;
- la variabilità dovuta alle variazioni nello stesso soggetto nel corso del tempo;
- la variabilità da soggetto a soggetto.

Il primo tipo di variabilità può essere valutato effettuando misure ripetute sullo stesso soggetto; il secondo effettuando misure sullo stesso soggetto a distanza di tempo (ad esempio la glicemia può essere misurata per una serie consecutiva di giorni, prelevando il sangue tutte le mattine a digiuno); il terzo, che è quello da noi considerato sopra, è influenzato dagli altri due.

Le considerazioni da noi fatte, che conducevano a ritenere che l'esattezza della glicemia sia di 5 mgr%, sono pertanto errate per eccesso. Dal punto di vista pratico, però, tenendo conto che di norma si confrontano dati ottenuti su soggetti diversi, appare giustificato proporre che la glicemia venga espressa solo con valori terminanti per 0 o per 5 (70, 75, 80, 85 mgr% ecc.).

#### CONCLUSIONI

L'analisi statistica di un gran numero di dati, raccolti senza alcuna preselezione dei soggetti esaminati, permette di stabilire l'ambito dei valori normali. Questi, essendo naturalmente la grande maggioranza, tendono a comparire con frequenza notevolmente più alta degli altri, per cui la semplice osservazione della distribuzione dei valori ottenuti consente una prima separazione tra valori normali e valori patologici.

Il confronto statistico tra la distribuzione osservata e la distribuzione teorica, calcolata dalla media e dalla deviazione standard, permette di stabilire se la distribuzione osservata è alterata solo da errori casuali di misura od anche da errori sistematici. La perequazione dei dati

con il metodo delle medie a più termini si rende necessaria quando intervengono errori sistematici, che alterano la fisionomia della distribuzione.

Quanto più alto è il numero dei termini della perequazione tanto più alta è la variabilità intrinseca della distribuzione e tanto più bassa è la esattezza della misura. Il numero dei termini utilizzati nella perequazione può essere considerato, sia pure con le riserve sopra dette, come un indice della variabilità. Nella nostra ricerca sulla glicemia è stato necessario perequare con medie di 5 termini, partendo da valori di glicemia espressi in centinaia, decine ed unità di mgr%, pertanto è da ritenere che la variabilità della misura della glicemia sia dell'ordine di 5 mgr%.

L'analisi statistica applicata ad una serie ampia di valori d'una determinata grandezza biologica consente non solo di selezionare con accuratezza l'ambito di variazione dei valori normali, ma altresì di valutare l'esattezza del metodo impiegato.

Sarebbe opportuno che i laboratori d'analisi cliniche verificassero, dopo un certo tempo, l'esattezza dei loro metodi e i range dei valori normali che spesso, con troppa leggerezza, vengono stampati nei moduli dei referti: per questi controlli è sufficiente studiare la distribuzione di tutti i dati raccolti senza preselezionare i valori « normali » dai patologici.

#### RIASSUNTO

In questa breve nota viene puntualizzato un argomento d'interesse generale, ma di estrema importanza pratica, la determinazione cioè dell'ambito di variazione dei valori normali nei tests clinici, e viene preso in considerazione, a titolo di esempio, il tasso glicemico, uno dei tests semeiologici più significativi nella pratica corrente.

L'analisi statistica col metodo della perequazione per medie aritmetiche, applicata ad una serie ampia di valori, ha consentito di selezionare con accuratezza l'ambito di variazione dei valori normali e di valutare l'esattezza del metodo. E' quanto si dovrebbe comunemente fare per ogni esame di laboratorio onde eliminare tutte quelle cause di errore che spesso si verificano nella determinazione di una grandezza biologica.

#### RESUME

Dans ce bref mémoire on examine un sujet d'intérêt général qui revêt une grande importance pratique, c'est-à-dire la détermination de l'étendue des valeurs normales dans les tests cliniques, et on considère, à titre d'exemple, le taux glycémique, un des tests sémiologiques les plus significatifs de la pratique courante.

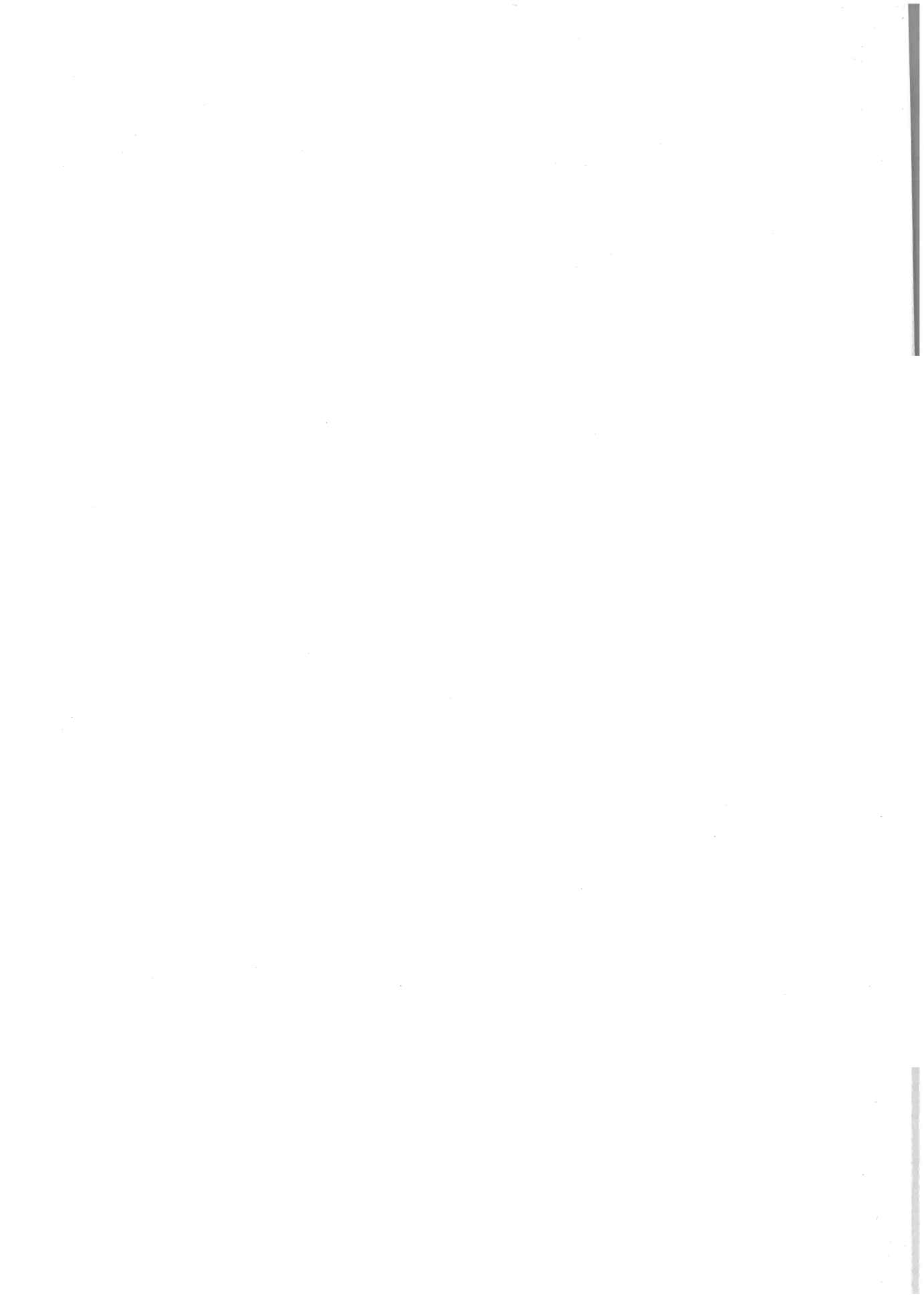
L'analyse statistique par la méthode de l'ajustement par moyennes arithmétiques appliquée à une série très large de valeurs, a permis de sélectionner avec soin l'étendue des valeurs normales et d'évaluer l'exactitude de la méthode. On devrait effectuer cette analyse pour chaque contrôle de laboratoire afin d'éliminer toutes les causes d'erreur qu'on rencontre très souvent quand on détermine une grandeur biologique.

#### SUMMARY

In this short note a subject is studied having a great practical importance, namely the determination of the range of normal values in clinical tests; as an

instance the blood glucose level is considered, a highly significant test of the current practice.

The statistical analysis through the smoothing method by arithmetic means, applied to a large series of values, permitted to carefully select the range of normal values and to appraise the precision of the method. The said analysis should be made for all laboratory controls, in order to eliminate all those causes of error which often take place in the determination of a biological magnitude.



Dott. GIUSEPPE GALLUS - Dott. ANTONELLO SCIACCHITANO  
*dell'Istituto di Biometria e Statistica Medica e del Centro G. Zambon  
dell'Università di Milano*

## ARCHIVIAZIONE MEDIANTE ELABORATORE ELETTRONICO DEI RISULTATI DEGLI ESAMI RADIOLOGICI DELLE VIE BILIARI

### PROBLEMI DI PROGRAMMAZIONE E DI ORGANIZZAZIONE DEI DATI

Questo lavoro sulla raccolta e archiviazione di dati radiologici e di laboratorio relativi alla patologia delle vie biliari fa parte di un più ampio studio per la costituzione di un archivio ospedaliero automatico. Si assiste oggi infatti ad un processo di revisione degli schemi tradizionali d'impostazione e funzionamento dell'ospedale per il convergere di una maggiore e sempre più qualificata richiesta di prestazioni con la possibilità di utilizzare nuovi strumenti tecnici e nuovi schemi operativi. In questo contesto il problema del trattamento delle informazioni è di importanza fondamentale sia per l'aspetto organizzativo sia per quello clinico.

Finora un archivio ospedaliero ha assolto all'unica funzione di deposito di documenti, contenenti una grande quantità di informazioni ma in forma scarsamente utilizzabile: si può definirla archiviazione passiva. Il passaggio a un tipo attivo di archiviazione è lo scopo per il quale sono mobilitati diversi gruppi di studio già da alcuni anni: negli USA (Schental J.E., Sweeney J.W., Nettleton W.J.Jr. e Yöder R.D., 1963; Korein J., Goodgold A.L. e Randt C.T., 1966; Vallbona C., 1967; Barnhard H.J. e Long J.M., 1966) e in Europa (Neumann H. e Spindelberger W., 1968; Wagner G., Immich H. e Köhler C., 1968; Hall P., Mellner C. e Danielsson T., 1967; Bennet A.E. e Holland W.W., 1965).

Rendere attivo un archivio vuol dire fornirgli la capacità di assolvere a una serie di funzioni che vanno dalla possibilità di estrarre tutte le informazioni relative al caso singolo all'elaborazione di quadri generali di ordine organizzativo o scientifico inseriti in sistemi integrati a più livelli (Ledley R.S., 1966; Payne L.C., 1964). Una realizzazione di questo

---

Il lavoro è stato sostenuto da un finanziamento della IBM italiana.

Gli Autori ringraziano il prof. L. Papagni dell'Istituto di Radiologia dell'Ospedale Maggiore di Milano per le direttive fornite in fase di progettazione della scheda-referto.



tipo richiede in primo luogo una reimpostazione degli schemi tradizionali di raccolta dei dati (in particolare della cartella clinica) per rendere le informazioni omogenee e confrontabili e in secondo luogo la disponibilità di un mezzo dotato di memoria molto vasta e di capacità di accedere ad essa in tempo brevissimi (Lemlich A. e Ziffer H., 1964; Lindberg D.A.B., 1967; Holland W.W., 1965). Proprio queste due caratteristiche sono state determinanti per il rapidissimo sviluppo dei calcolatori nella nostra epoca.

Il problema del trattamento automatico delle informazioni mediante il calcolatore è risolto in modo soddisfacente per le informazioni numeriche, mentre è ancora in fase di evoluzione per le informazioni di tipo narrativo. Le maggiori difficoltà tecniche derivano dall'incompletezza delle nostre conoscenze sulla struttura sintattica e semantica del linguaggio che impongono, in fase operativa, notevoli limitazioni alle modalità di espressione (Shapiro P.A., 1967). I tentativi fatti fino ad ora rinunciano ad una automazione completa del processo di archiviazione e pongono limitazioni o al campo delle informazioni o alle modalità di raccolta o al tipo di informazioni richieste all'archivio (Bennet A.E. e Holland W.W., 1965). A tutt'oggi la soluzione più accessibile è quella di raccolta delle informazioni mediante questionari: soluzione a formato fisso (Schental e Altri, 1963). Le obiezioni che in generale si muovono a questo tipo di soluzione sottolineano il fatto che il medico è obbligato a moduli fissi di espressione nei quali è difficile far rientrare casi particolari (Korein e Altri, 1966). Tuttavia la codifica delle informazioni è vantaggiosa dal punto di vista della loro omogeneità e quindi della confrontabilità, anche se i dati originano in tempi e luoghi diversi, in quanto i problemi di valore dell'informazione devono essere risolti al momento della formulazione del codice (Holland W.W., 1965; Bennet A.E. e Holland W.W., 1965).

#### ORGANIZZAZIONE DELL'ARCHIVIO AUTOMATICO

Le memorie periferiche attualmente utilizzabili da un calcolatore a scopo di archiviazione sono:

- schede perforate;
- nastri magnetici;
- dischi e tamburi magnetici.

Questa sequenza indica l'ordine crescente di efficienza in termini di velocità di « retrieval ». Le schede, dato il loro ingombro e la bassa velocità di lettura, vengono in generale utilizzate come memorie provvisorie per il trasferimento delle informazioni su memorie magnetiche. Le memorie a dischi e tamburi magnetici, a causa del loro elevato costo, si utilizzano in generale come memorie temporanee durante i processi di elaborazione (ad esempio, operazioni di collegamento di dati di diversa

provenienza, ecc). Il nastro magnetico ha caratteristiche operative intermedie, ma per il suo basso costo, il limitato ingombro e l'alta capacità è attualmente la memoria di più vasto impiego per operazioni di archiviazione a lungo termine. Agli effetti dei problemi di archiviazione bisogna tener presente che il nastro magnetico è una memoria ad accesso sequenziale per cui il reperimento di un'informazione richiede la lettura di tutte le precedenti.

Per ottimizzare la ricerca delle informazioni si è ritenuta pertanto necessaria una preorganizzazione dei dati in classi da archiviarsi su nastri separati di dimensioni più piccole di quelle standard. In questo modo i tempi di recupero sono stati ridotti perché una prima selezione è operata manualmente con la scelta del nastro utile. Poiché inoltre i tempi di retrieval sono proporzionali alla lunghezza di nastro da esaminare, cioè al numero di unità standard di informazioni (« parole ») da leggere, si è proceduto, quando possibile, ad una « condensazione » di più informazioni in una stessa parola in modo da ridurre la lunghezza di nastro complessivamente impiegata. Questa organizzazione richiede naturalmente che in fase di reperimento delle informazioni si debba applicare il procedimento inverso per riottenere le informazioni originali. Per rendere più rapide le fasi di scrittura e lettura da nastro i pazienti (« record logici ») vengono archiviati su nastro in « record fisici », ciascuno comprendente 50 pazienti.

#### FASE OPERATIVA

L'esperimento ha voluto coordinare tre fonti d'informazione relative alle vie biliari:

- la coppia radiologo-radiogramma;
- i risultati di alcuni esami di laboratorio;
- le diagnosi di uscita del paziente (da utilizzarsi sia come controllo dell'operato del radiologo sia come riferimento per gli esami di laboratorio).

L'organizzazione del processo di archiviazione si articola nei seguenti punti:

- raccolta delle informazioni e loro codifica;
- trasferimento dei dati sul calcolatore;
- controllo e organizzazione delle informazioni;
- archiviazione.

*Raccolta delle informazioni* — I dati vengono raccolti su un'apposita scheda (scheda-referto) avente le caratteristiche di un'usuale scheda statistica adattata alle esigenze di documentazione clinica che le derivano dal fatto di essere il documento utilizzato dal clinico di reparto per la lettura del referto radiologico (figg. 1 e 2). La scheda-referto con-



REPERTO N.		SEDI			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
01) Gas nelle vie biliari	presente 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02) Oparicità calcarea	calcoli 1. colec. p. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03) Ombra epatica	ingrand. 1. ridotta 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04) Eliminaz. renale m.d.c.	presente 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05) Entità opacizzazione	normale 1. tenue 2. assente 3.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06) Tempo opacizzazione	ritardato 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07) Volume	aument. 1. dimin. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08) Forma e decorso	alterati 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09) Numero	aument. 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Dimensioni	aument. 1. dimin. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Variazione sede	in alto 1. in basso 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Variazione sede	a destra 1. a sinistra 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Estroflessioni parietali	uniche 1. multiple 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) » »	regolari 1. irregol. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Introflessioni parietali	uniche 1. multiple 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) » »	regolari 1. irregol. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) Dentellatura margini	presente 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) Difetti di riempimento	unici 1. multipli 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19) » »	<0,5 cm. 1. >0,5 cm. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) » »	margin. 1. centrali 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21) » »	rot-ovali 1. stratific. 2. al. forme 3.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) » »	calcarea 1. non calc. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23) Stenosi, restringimenti	unici 1. multipli 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) » »	regolari 1. irregol. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25) » »	<1 cm. 1. >1 cm. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26) » » (calibro residuo)	<50% 1. >50% 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27) Arresto m.d.c.	conv-ret. 1. frastagl. 2. concavo 3.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28) Passaggio di bile in duodeno	presente 1. assente 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29) Reflusso di bile nel dotto di Wirsung	presente 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30) Turbe del tono	in difetto 1. in ecc. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31) Turbe della contratt.	in difetto 1. in ecc. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32) Turbe dell'evacuazione	in difetto 1. in ecc. 2.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33) Spostabilità passiva	assente 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34) Dolore alla pressione	presente 1.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CODICE SEDI		3) Regione infundibolo-collettistica	4) Residui dotto cistico	5) Dotto epatico	6) Coledoco	7) Sfintere di Oddi	
1) Ipocondrio ds.							
2) Colecisti							
V. E. S. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Mucoproteine <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Bilirubina totale <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Colesterolo totale <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>							
Fosfatasi alcalina <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Urine: pigmenti biliari <input type="checkbox"/> Sali biliari <input type="checkbox"/> Urobilina <input type="checkbox"/>							

FIG. 2 — Scheda-referto; secondo foglio per la raccolta e codifica dei sintomi radiologici. Le posizioni in alto a destra, indicate con SEDI, sono riservate ai valori del codice delle sedi; un numero di tale codice in queste posizioni riserva l'intera colonna di sintomi alla descrizione della sede corrispondente.

sente inoltre un rapido e agevole trasferimento delle informazioni su schede perforate.

La sequenza delle operazioni di raccolta dei dati è quella usuale e si riflette nell'articolazione della scheda nelle seguenti sezioni:

1) *sezione anagrafica*: raccoglie le informazioni d'identificazione del paziente;

2) *sezione « tipo di esame »*: indica gli esami eseguiti e le modalità;

3) *sezione semeiotica*: contiene la specificazione del campo dei sintomi radiologici e serve per la descrizione codificata del radiogramma. La semeiotica è stata ridotta a 34 voci che si succedono secondo lo schema abituale con cui il radiologo esamina la lastra. Ogni voce è articolata in più livelli, con un massimo di 4.

La scheda consente la descrizione di un massimo di tre sedi anatomiche interessate da sintomi, scelte tra 7 sedi previste e codificate;

4) *sezione « diagnosi differenziale radiologica »*: indica in forma codificata le alternative diagnostiche. Nei casi in cui il radiologo non è in grado di formulare una diagnosi di certezza, gli è offerta la possibilità di indicare due alternative specificandone la probabilità con un punteggio;

5) *sezione « conclusioni diagnostiche »*: riporta in forma narrativa la descrizione sommaria dell'esame e la formulazione della diagnosi. Contiene cioè « in chiaro » le informazioni codificate in altre parti della scheda ed è destinata al medico curante di reparto;

6) *sezione « verifica »*: è stata introdotta per consentire un controllo della diagnosi radiologica sulla base di un quadro clinico più vasto e allo scopo di correlare le configurazioni sintomatologiche con entità nosologiche certe. Comprende le diagnosi cliniche finali (fino a 4), le diagnosi chirurgiche e quelle istologiche. Questa parte della scheda viene compilata alla dimissione del paziente;

7) *sezione « esami di laboratorio »*: elenca un certo numero di risultati di esami di laboratorio orientati sulle vie biliari. Anche questa sezione è compilata alla dimissione del paziente sulla base dei risultati dell'esame di laboratorio cronologicamente più vicino a quello radiologico.

La scheda si compone di due parti. La prima è in triplice copia di carta autocalcante: una copia contenente solo la sezione anagrafica e il referto in forma narrativa viene inviata al medico curante; una copia è archiviata nell'istituto di radiologia; la terza utilizzata per il trasferimento delle informazioni su schede IBM. La seconda parte, che contiene la descrizione codificata dei segni radiologici, si compone solo di due fogli di carta autocalcante (corrispondenti alla seconda e alla terza copia della prima parte).

*Trasferimento dei dati sul calcolatore* — Avviene mediante schede perforate manualmente sulla guida delle informazioni contenute nella terza copia della scheda referto, programmata in modo da rendere agevole questa fase. L'intero blocco di informazioni relative a un paziente, codificato con formato fisso, è di 4 schede.

*Controllo e organizzazione delle informazioni* — E' stato utilizzato il calcolatore IBM 7040 dell'Università degli Studi di Milano.

La prima operazione in fase di lettura dei dati è una serie di controlli sulle 4 schede di un paziente per garantire la corretta sequenza; in caso di alterazioni della sequenza o di assenza di schede previste viene segnalato l'errore e si passa all'analisi del successivo paziente. Segue una serie di altri controlli per la segnalazione di errori formali di codifica.

Ogni scheda referto dà la possibilità di raccogliere 170 informazioni, di cui una parte soltanto è presente in tutti i pazienti (informazioni di identificazione) mentre un'altra parte viene variamente utilizzata per descrivere il caso. Le due possibili organizzazioni sono quelle di utilizzare o un formato fisso che comprenda comunque 170 informazioni o un formato variabile costituito da un blocco di informazioni d'identificazione seguito dalle informazioni di volta in volta presenti. E' stata scelta la prima soluzione perché più maneggevole e perché rende più semplici le operazioni di selezione delle informazioni.

Tutte le informazioni di un paziente sono state condensate in 24 parole utilizzando il fatto che ogni cella di memoria del calcolatore da noi usato può contenere un numero intero in base 10 di 12 cifre. Le nostre informazioni, originando da un codice, sono per la maggior parte costituite da una sola cifra. Così, ad esempio, l'intero insieme di 34 sintomi relativi ad una sede, ciascuno dei quali può assumere i valori 0,1,2,3, è stato condensato in 3 parole. L'intero contenuto d'informazione di un paziente, ripetuto tante volte quante sono le diagnosi di uscita e preceduto ogni volta da una delle diagnosi per la quale è stato ripetuto, viene trascritto su un nastro magnetico di servizio.

*Archiviazione* — La scelta del criterio più efficiente di ordinamento dei pazienti è determinata dalle più frequenti utilizzazioni dell'archivio. Nel nostro caso si è ritenuto che la malattia fosse l'elemento più adatto per una classificazione, perché punto di partenza per la maggior parte delle utilizzazioni previste. Poiché l'associazione colecistite-calcolosi è risultata essere l'entità nosologica più frequente, si è utilizzato un apposito nastro per questo tipo di pazienti. In un secondo nastro magnetico si sono archiviati tutti i pazienti aventi malattie biliari diverse dalla precedente; in un terzo quelli con altre malattie.

Questo tipo di organizzazione ha valore sperimentale e può essere modificata o affiancata da altre di tipo diverso (ad esempio, per sedi lesionate) ottenibili a partire dall'archivio già esistente.

### SCOPI DELL'ARCHIVIO

Un archivio così costituito non pone alcuna limitazione all'utilizzazione delle informazioni depositate, tuttavia l'organizzazione è stata vista in particolare in funzione di tre scopi:

- a) individuare i pazienti archiviati aventi un complesso di lesioni uguale o molto simile a quello di un paziente in esame, per il quale è difficile formulare una diagnosi;
- b) segnalare al radiologo gli errori di diagnosi;
- c) correlare le diagnosi con i segni radiologici per individuare sia eventuali segni patognomici sia i criteri di decisione clinica.

### CONCLUSIONI

La scheda-referto è stata introdotta nella attività giornaliera dello Istituto di Radiologia dell'Ospedale Maggiore di Milano senza determinare sensibili squilibri nella prassi corrente, anche perché il tempo di compilazione è relativamente breve.

L'attendibilità dei risultati basati sulle informazioni archiviate dipende ovviamente dalla qualità delle stesse, ossia in ultima analisi dalla attenzione e preparazione di tutti i medici che partecipano al progetto. L'esperienza di questo tentativo ha messo in luce l'assoluta necessità che il medico che compila la cartella sia convinto della sua utilità non solo immediata, ma soprattutto per indagini a lunghe scadenze.

La stessa associazione delle informazioni suggerisce a volte possibili controlli programmati e le informazioni di ritorno al medico possono contribuire a migliorare lo standard qualitativo del sistema.

Una menzione a parte merita il problema degli errori di codifica e di perforazione. Molto utile si è rivelato a questo riguardo un controllo visivo effettuato sulla lista stampata delle schede perforate, soprattutto per l'individuazione di dati mancanti e spostamenti di blocchi di informazioni.

### RIASSUNTO

Il presente lavoro è parte di un programma generale riguardante lo studio per la costituzione di un archivio ospedaliero automatico. Si descrive la parte relativa all'archiviazione di dati radiologici e di laboratorio relativi alle vie biliari nelle sue fasi di raccolta e codifica delle informazioni, trasferimento su calcolatore, controllo e organizzazione, archiviazione. E' proposta una soluzione a formato fisso che utilizza, come supporto dell'archivio, nastri magnetici.

### RESUME

Le mémoire fait partie d'un programme général relatif à l'étude pour l'établissement d'un fichier hospitalier automatique. On illustre la partie relative au classement aux archives des données radiologiques et de laboratoire relatives

aux voies biliaires pour ce qui concerne les phases de recueil et codification des informations, transfert sur le calculateur, contrôle et organisation, emmagasinage. On propose une solution à format fixe qui utilise comme supports d'informations des rubans magnétiques.

### SUMMARY

This work is a part of a general program concerning the establishment of automatic hospital files. A description is made of the recording of radiological and laboratory data concerning the bilious tracts: collection and coding of information, transfer on a computer, control and organization, recording. A fixed solution is proposed, which utilizes magnetic tapes for data storage.

### BIBLIOGRAFIA

- BARNHARD H.J., LONG J.M.: *Computer Autocoding, Selecting and Correlating of Radiologic Diagnostic Cases*. Amer. J. Roentge., 96, 854, 1966.
- BENNET A.E., HOLLAND W.W.: *Toward the Development of Electronic Data-Processing Systems for Medical Records*. Lancet, 2, 1176, 1965.
- HALL P., MELLNER C., DANIELSSON T.: *J-5: a Data Processing System for Medical Information*. Meth. Inf. Med., 6, 1, 1967.
- HOLLAND W.W.: *Experiments in the development of data processing systems for medical records*. Pro. M.R.C. Conf. on Math. and Comp. Sc. in Biol. and Med. H.M.S.O., London 1965.
- KOREIN J., GOODGOLD A.L., RANDT C.T.: *Computer Processing of Medical Data by Variable Field-Length-Format*. JAMA, 196, 950, 1966.
- LEDLEY R.S.: *Computer Aids to Medical Diagnosis*. JAMA, 196, 933, 1966.
- LEMLICH A., ZIFFER H.: *Design of Computer-supported Clinical study*. Meth. Inf. Med., 3, 57, 1964.
- LINDBERG D.A.B.: *Collection Evaluation and Transmission of Hospital Laboratory Data*. Meth. Inf. Med., 6, 97, 1967.
- NEUMANN H., SPINDELBERGER W.: *Medizinische Dokumentation mit Markierungsbelegen in der Hals-, Nasen, Ohren-Heilkunde*. Meth. Inf. Med., 7, 25, 1968.
- PAYNE L.C.: *The role of the computer in refining diagnosis*. Lancet, 2, 32, 1964.
- SCHENTAL J.E., SWEENEY J.W., NETTLETON W.J. Jr., YÖDER R.D.: *Clinical application of electronic data processing apparatus*. JAMA, 186, 101, 1963.
- SHAPIRO P.A.: *ACORN: an automated coder of report narrative*. Meth. Inf. Med., 6, 153, 1967.
- WAGNER G., IMMICH H., KÖHLER C.: *Der Krankenblattkopf der Heidelberger Kliniken*. Meth. Inf. Med., 7, 17, 1968.
- VALLBONA C.: *Preparing medical record for computer processing*. Hospitals, 41, 113, 1967.





Prof. ANGELO GRANATA

*dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Messina*

IMPORTANZA DEI DATI STATISTICI  
DELLA MORBILITA' EPATICA  
PER LA VALUTAZIONE E IL CONTROLLO DEL RISCHIO  
PROFESSIONALE EFFETTIVO DI UNA LAVORAZIONE

L'impiego sempre più esteso di sostanze ad azione tossica nei più disparati cicli dell'industria moderna (si pensi a quella chimica, in particolare) rende veramente arduo il problema della sicurezza del lavoratore. Spesso infatti non si può contare nè su un periodo sufficiente di esperienza, dato l'impiego del tutto recente, nè su un'adeguata sperimentazione tossicologica e biologica, che possano opportunamente indirizzare l'intervento profilattico. Inoltre si deve sottolineare che le forme d'intossicazione, oltre ad essere svariatissime nelle loro manifestazioni, possono anche insorgere dopo periodi di tempo più o meno lunghi e possono essere caratterizzate da lunghi intervalli di latenza.

Si tratta di un problema di capitale importanza per il presente e per il futuro, tanto più che esso riguarda non solo la salvaguardia del lavoratore, ma anche la difesa di gran parte dell'intera popolazione (inquinamenti atmosferici, idrici, ecc.). Di conseguenza esiste, oggi più che mai, l'urgente necessità di riuscire a valutare il grado effettivo di pericolosità tossicologica di ogni lavorazione, sia nei grandi che nei piccoli complessi industriali, in modo che la prevenzione sia attuata, prima ancora che a livello individuale del lavoratore, a livello globale dell'intera lavorazione o fase di lavorazione. E' indispensabile conoscere quali siano le fonti del pericolo sia per studiare le possibilità di modificazioni tecniche sia per adibire a tali lavorazioni pericolose solo individui particolarmente idonei. Ovviamente dal livello globale della lavorazione si può successivamente passare alla prevenzione individuale, mediante controllo degli addetti alle lavorazioni risultate pericolose.

Per la valutazione e il controllo del rischio, è consigliabile basarsi sulla funzionalità del fegato, che è direttamente interessato alla difesa dell'organismo dalla lesività dei tossici. Le alterazioni epatobiliari di natura professionale rappresentano un'aliquota di forte preponderanza nella patologia da lavoro e ciò è facilmente spiegabile se si pensa all'im-

portanza del fegato nel metabolismo e nella detossificazione delle sostanze impiegate, nonché nei processi biochimici connessi con l'attività lavorativa e la fatica. La funzionalità epatica è indubbiamente tra le primissime attività dell'organismo a risentire delle « noxae » tossicolesive, benchè non sempre le alterazioni siano palesi immediatamente. Molte volte le disfunzioni epatiche, e in particolare tutti quei sintomi che vanno sotto il nome di « patologia minore » del fegato, si sviluppano gradualmente e subdolamente per lungo tempo, sino a sfociare in una forma chiara di disepatismo solo a distanza di anni. D'altra parte è proprio il rilievo di questi sintomi iniziali di alterazione funzionale del fegato, sotto qualsiasi forma si presentino, a costituire il punto di partenza per una prevenzione veramente efficace. Non sempre però tale prevenzione può essere attuata con l'eliminazione della noxa responsabile. Troppe volte vi si oppongono esigenze tecniche, economiche e commerciali imprescindibili. Anche in tal caso tuttavia la prevenzione conserva il suo valore, in quanto può salvaguardare il lavoratore da aggravamenti dello stato morboso, evitando conseguenze prognostiche più serie.

Riguardo alla pericolosità di una lavorazione, va rilevato che molte volte la vera causa epatolesiva può restare sconosciuta o può essere addirittura praticamente inesplorabile. Inoltre non sempre la pericolosità di una lavorazione deriva dall'uso diretto di sostanze tossiche; molte volte vi intervengono invece altri fattori quali, per esempio, particolari condizioni igieniche ambientali, abitudini di vita, alimentazione, orari di lavoro, ecc. Pertanto una lavorazione che ai fini epatolesivi risulti magari innocua nei riguardi delle sostanze di impiego, può invece in pratica manifestarsi ugualmente nociva a causa di altri fattori. D'altra parte la funzione del fegato non si limita al fenomeno di detossificazione, ma comprende una vastissima gamma di meccanismi biologici, che vanno dalla regolazione dei metabolismi, alla secrezione della bile, alla regolazione vitaminica, alla difesa mesenchimale, ecc.; tutta una serie cioè di attività forse in parte ancora non sufficientemente note, ma che si possono benissimo ritenere di interesse fondamentale per la conservazione della normalità organica. Un intervento di prevenzione che avesse come scopo la sola funzione detossicante rappresenterebbe perciò una azione profilattica a raggio limitato. Da ciò la necessità di una prevenzione a livello globale che venga instaurata dopo un accertamento dell'azione epatotossica o comunque epatolesiva di tutta una determinata lavorazione, esaminata proprio nel suo insieme operativo.

L'indagine statistica viene opportunamente in aiuto per risolvere questo complesso problema dell'esame globale di una lavorazione. Solo infatti attraverso dei rilievi statistici risulta possibile stabilire la pericolosità di una lavorazione e più la statistica comprende un periodo di tempo esteso e più potrà essere probativo il giudizio formulato sui dati statistici stessi.

Per la ricerca della *morbilità epatica globale a livello di lavorazione* è stato studiato un apposito schema per valutazione statistica, tale da permettere una raccolta sinottica di elementi anamnestici, semeiologici, clinici e di laboratorio, atti a definire nel loro insieme l'eventuale pericolosità della lavorazione stessa. In particolare vengono presi in esame alcuni fattori statistici dell'assenteismo e alcuni dati emersi dalle visite periodiche. In più si procede ad accertamenti di laboratorio, il cui scopo è di rendere evidente l'eventuale esistenza di uno stato di epatolabilità, presupposto all'insorgenza di forme più gravi di epatopatia.

Lo schema per l'*esame statistico-comparativo della morbilità epatica globale*, che qui viene proposto, si compone di quattro parti (vedi schema):

*parte 1<sup>a</sup>*: dati riguardanti la morbilità epatica in rapporto al numero complessivo degli addetti alla lavorazione in esame e all'assenteismo totale per malattia;

*parte 2<sup>a</sup>*: dati riguardanti la morbilità epatica dichiarata (epatopatie causa di assenteismo), con suddivisione a seconda delle varie forme morbose;

*parte 3<sup>a</sup>*: dati ottenuti durante le visite di controllo, con particolare rilievo di tutti quei reperti semeiologici che si riferiscono alla funzionalità epatobiliare e all'integrità dell'organo epatico;

*parte 4<sup>a</sup>*: dati globali per lavorazione degli accertamenti di laboratorio, effettuati per il *dépistage* delle epatopatie latenti e degli stati di epatolabilità.

Nella prima parte vengono raccolti i dati relativi al comportamento globale del reparto nei riguardi dell'assenteismo per malattia in genere e per epatopatia in particolare con le relative percentuali rispetto al numero totale dei soggetti adibiti alla lavorazione in esame e al totale delle giornate lavorative dell'anno esaminato. Si ha in tal modo la possibilità di correlare l'entità dell'assenteismo per epatopatie ai dati di quello totale per malattia. Ciò può dare un'utile indicazione circa la pericolosità *manifesta* della lavorazione.

La seconda parte dello schema statistico comprende l'analisi delle varie forme morbose che hanno colpito il fegato e sono state causa di assenteismo. Per ciascuna delle forme morbose, risulta il numero dei lavoratori colpiti e quello dei giorni di assenza causati. L'elenco delle epatopatie può essere allungato e variato a seconda della necessità. Le cause più facilmente osservabili sono rappresentate dall'insufficienza epatica lieve, dall'insufficienza epatica grave, dalla colecistite calcolosa, dalle colecistiti alitiasiche, dagli itteri, dalle epatiti, ecc. Questa parte permette grosso modo di individuare quali funzioni dell'organo epatico siano più frequentemente interessate dai processi morbosi e consente la ricerca dell'eventuale concausalità delle sostanze impiegate nella lavorazione esa-



Nella terza parte risultano invece i dati emersi dalle visite di controllo. Si tratta di reperti semeiologici, utili a rendere evidenti eventuali imperfezioni della funzionalità epatobiliare, anche se tali da non determinare ancora l'insorgenza palese di un evento morboso. In particolare sono da rilevarsi: epatomegalia, subitteri, dolorabilità epatica e colestatica, ecc.

Esiste infine una quarta parte tendente a rilevare le forme di epatopatia latente o meglio di epatolabilità. Si avvale di indagini di laboratorio esperite su tutti gli addetti ad una data lavorazione. Vengono riportati il numero dei soggetti positivi e il corrispondente valore percentuale rispetto al totale degli esaminati. Naturalmente gli esami di laboratorio sono scelti dal medico accertatore secondo determinate esigenze. Sono consigliabili la ricerca dell'urobilinogeno e il « test della chinina ». Occorrono ovviamente indagini a puro scopo orientativo, che, se anche non possiedono un preciso significato nei riguardi della funzionalità epatica, tuttavia possono dare un'indicazione su talune funzioni epatiche maggiormente interessate nella patologia professionale. La ricerca dell'urobilinogeno, per esempio, può informare tra l'altro anche sul ricambio emoglobinico e quindi sulla possibile azione emolizzante, esercitata dai tossici. La prova dell'eliminazione chininica, sia pure nei limiti e con le riserve relative, può offrire elementi per una valutazione approssimativa dell'efficienza della funzione detossificante del fegato. Le due prove di laboratorio predette sono consigliabili in pratica per la rapidità con cui possono essere attuate e per la mancanza d'impiego di mezzi cruenti di esame. La loro esecuzione è infatti basata esclusivamente su analisi di campioni di urine. La metodica delle due prove è la seguente:

*ricerca dell'urobilinogeno:* a 2 cc di urina vengono aggiunte 2 gocce del reattivo di Ehrlich (soluzione al 2% di dimetilparamminobenzaldeide in acido cloridrico al 5%). Se la quantità di urobilinogeno è elevata (+++), compare già a freddo una colorazione rossa. Se la quantità è media (++) , la colorazione compare solo dopo il riscaldamento e se è lieve (+), solo dopo ebollizione;

*prova dell'eliminazione chininica:* viene effettuata la ricerca della eventuale presenza di chinina nelle urine emesse dopo 4 ore dall'ingestione di due compresse di solfato di chinina, pari a mg 400. La presenza di chinina viene rivelata mediante il reattivo di Tanret. A cc 5 di urine precedentemente filtrate si aggiungono 5 gocce di reattivo. Normalmente, essendo i sali di chinina metabolizzati dal fegato ove subiscono fenomeni di degradazione, non si trovano tracce della sostanza nelle urine. Quando invece il fegato non possiede più un normale potere di detossificazione, una certa quantità di chinina passa nelle urine e viene rivelata dal reattivo di Tanret (potassio ioduro cristallino g 3,30; cloruro mercurico g 1,35; acido acetico glaciale cc 20; acqua distillata q.b. a cc 100)

sotto forma di intorbidamento bianco, che però deve scomparire con il calore o con l'aggiunta di alcool etilico. La prova serve appunto, come dice il Baur (a), « zur Messung der Entgiftungsfähigkeit der Leber » (per la valutazione del potere detossificante del fegato).

Praticamente l'organizzazione dell'indagine deve essere così regolata: i soggetti da sottoporre alla visita periodica vengono avvisati di presentarsi l'indomani mattina al lavoro, digiuni; chiamati alla visita e sottoposti alla stessa, lasciano il primo campione di urine, sul quale sarà effettuata la ricerca dell'urobilinogeno e la prima prova con il reattivo di Tanret, che dovrà risultare negativa; successivamente viene loro somministrata la dose di chinina, con una tazza d'acqua o di thè leggero o d'infuso di tiglio e vengono rimandati al loro consueto lavoro, con la indicazione precisa dell'ora in cui dovranno raccogliere il secondo campione di urine, per il quale ricevono pure l'adatto contenitore sterilizzato; al termine del loro turno di lavoro, consegneranno tale campione per l'accertamento dell'eliminazione chininica.

Al termine di ogni anno, lo schema, completato con i dati relativi alle singole lavorazioni, renderà possibile sia il confronto delle varie annualità per ogni singola lavorazione sia il confronto della pericolosità delle varie lavorazioni in tutto il complesso industriale. Infatti l'attenta analisi dei dati registrati, specie se le indagini consentono la visione di un arco di tempo sufficientemente ampio, renderà percepibili le eventuali modificazioni di pericolosità di una lavorazione o il diverso andamento della pericolosità stessa nelle varie lavorazioni del complesso industriale. Ciò faciliterà lo studio delle cause e orienterà la prevenzione sia a livello tecnologico e ambientale sia a livello individuale (controllo più severo del personale, specie all'atto dell'assunzione, per quanto riguarda le lavorazioni risultate maggiormente epatolesive; rotazione del personale esposto a rischio maggiore; abbreviazione del tempo di rischio; automazione delle fasi più pericolose; ecc.).

La ricerca della « morbilità epatica globale a livello di lavorazione » acquista importanza particolare in quelle industrie che presentino frequenti variazioni dei sistemi di lavoro o che, per specifiche caratteristiche della loro produzione, non dispongano di sufficienti garanzie circa la pericolosità delle sostanze impiegate o manchino di mezzi efficienti di controllo sul rischio professionale specifico e sullo stato di salute fisica del personale.

Un esempio di *esame statistico-comparativo della morbilità epatica globale a livello di lavorazione* è stato recentemente pubblicato da Granata e Vacchini (b), che esaminando un complesso metalmeccanico della

---

(a) BAUR H.: Erfahrungen mit der Chininbelastung als Leberfunktionprobe. *Helv. Med. Acta*, 15, 499, 1948. - (b) GRANATA A., VACCHINI V.: *Esame statistico-comparativo della morbilità epatica globale in gruppi lavorativi di un complesso metalmeccanico*. *Folia Medica*, 50, 550, 1967.

Lombardia, hanno potuto rilevare la maggior epatotossicità dei reparti di « saldatura ». In ordine decrescente di pericolosità seguivano poi i reparti della « verniciatura a spruzzo », « verniciatura a pennello », « sabbatura e polimentatura » ecc. La minore epatotossicità è stata rilevata nei reparti di « ribaditura », « forgiatura » e « calandratura ».

L'attuale indirizzo dell'espansione economica e industriale e l'impiego di sempre nuove sostanze e composti chimici nei cicli lavorativi impone, come si è visto, la ricerca di metodi d'indagine che consentano valutazioni a tipo globale della pericolosità e dei rischi professionali. La applicazione di tali metodi è senza dubbio da incoraggiare presso i servizi sanitari di azienda, tanto più che l'attuazione, da un punto di vista pratico, è quanto mai semplice e può essere portata a termine con regolarità e facilità anche dal personale ausiliario, una volta approntate le apposite schede per il rilievo dei dati statistici.

#### RIASSUNTO

Viene illustrata una metodica di « elaborazione statistica per la valutazione della morbidità epatica globale a livello di lavorazione ». L'indagine statistica si effettua sulla base di uno schema comprendente quattro parti diverse:

parte 1<sup>a</sup> - dati riguardanti la morbidità epatica in rapporto al numero complessivo del personale addetto alla lavorazione in esame e all'assenteismo totale per malattia;

parte 2<sup>a</sup> - dati riguardanti la morbidità epatica dichiarata (epatopatie, causa di assenteismo), con suddivisione a seconda delle varie forme morbose;

parte 3<sup>a</sup> - dati ottenuti durante le visite di controllo, con particolare rilievo di tutti quei reperti semeiologici che si riferiscono alla funzionalità epatobiliare e all'integrità dell'organo epatico;

parte 4<sup>a</sup> - dati globali per lavorazione degli accertamenti di laboratorio effettuati per il dépistage delle epatopatie latenti e degli stati di epatolabilità.

L'indagine consente annualmente sia il rilievo e il controllo dell'eventuale epatotossicità di una lavorazione sia il confronto tra l'azione epatotossica di lavorazioni o fasi di lavorazione di un complesso industriale. Lo schema e l'applicazione dell'indagine sono di semplice attuazione e possono orientare sufficientemente circa la pericolosità o il rischio professionale di un determinato lavoro. Sono inoltre ricavabili anche dati riguardanti l'ambiente e le abitudini di vita dei diversi gruppi lavorativi. Inoltre è possibile successivamente portare l'analisi selettiva a livello individuale, per la ricerca degli stati di epatopatia, specie là dove le lavorazioni risultino epatotossive o presentino un improvviso aumento della morbidità.

#### RESUME

On illustre une méthode de « exploitation statistique pour l'évaluation de la morbidité hépatique totale par rapport au travail ». L'enquête statistique est effectuée sur la base d'un schéma englobant quatre diverses parties:

partie 1 - données relatives à la morbidité hépatique par rapport au nombre total du personnel chargé du travail en question et aux absences totales par maladie;

partie 2 - données relatives à la morbidité hépatique déclarée (hépatopathie, cause de absentéisme), avec une subdivision suivant les formes différentes de maladie;

partie 3 - données obtenues pendant les visites de contrôle, avec une considération particulière de tous les données sémiologiques se référant au bon fonctionnement hépato-biliaire et à l'intégrité de l'organe hépatique;



partie 4 - données globales, suivant le travail, des examens de laboratoire effectués pour le dépistage des hépatopathies latentes et des états de hépatolabilité.

L'enquête permet annuellement le relevé et le contrôle de l'hépatotoxicité éventuelle d'un travail, si bien que la comparaison de l'action hépatotoxique des travaux ou des phases de travail d'un ensemble industriel. Le schéma et l'application de l'enquête son très simple et peuvent orienter à suffisance sur le caractère périlleux ou le risque professionnel d'un travail déterminé. On peut obtenir également des données relatives au milieu et aux habitudes de vie des divers groupes de travailleurs. Il est possible, en outre, de pousser successivement l'analyse selective pour la recherche des états de hépatopathie, au niveau individuel, en particulier, là où le travail résulte préjudiciable du point de vue hépatique ou on note une hausse soudaine de la morbidité.

#### SUMMARY

The paper deals with the methods of « statistical processing for evaluating global hepatic morbidity at work level ». The statistical survey is based on a pattern consisting of four different parts:

1) data concerning hepatic morbidity in connection with the total number of persons charged with the work under examination and the total amount of absences for disease;

2) data concerning the declared hepatic morbidity subdivided by the various morbid forms;

3) data obtained during medical controls, with particular regard to the semeiotic reports concerning the hepatic-bilious functionality and the integrity of hepatic organ;

4) global data on laboratory controls carried out for the detection of latent hepatic diseases and of hepatic frailty.

The survey allows the yearly evaluation and control of a possible hepatic toxicity of the processings, as well as the comparative study of the toxic action on liver of the various processes or processing phases of an industrial complex. The survey plan and application are very easy and reveal with sufficient accuracy the dangers and the professional risk relating to a certain work. Some data can be also obtained concerning the background and the life customs of the various groups of workers. It is also possible to carry the selective analysis to the individual level for the detection of hepatopathies, particularly when the work is known to be prejudiciable for the liver or a sharp rise in morbidity is recorded.

Prof. GIUSEPPE GRASSI - Dott. ANTONIO BONOMOLO - Dott. IVANOE CANTARELLI  
*dell'Arcispedale del SS. Salvatore a San Giovanni in Laterano di Roma*

## OSSERVAZIONI ANAMNESTICHE E CLINICHE SU 100 CASI DI CALCOLOSI BILIARE

La colelitiasi, la più frequente delle affezioni delle vie biliari, riveste un grande interesse sia medico che chirurgico e numerose sono state non solo le osservazioni cliniche, ma anche le ricerche sulla etiopatogenesi, la profilassi e la terapia (Bockus, Fisher e White, Spellberg, ecc.).

La colecisti costituisce, com'è noto, la sede più frequente dei calcoli biliari. La calcolosi predilige il sesso femminile e l'età media; il quadro clinico è talora proteiforme, ma tra i sintomi più frequenti, si riscontrano il dolore, spesso con insorgenza, sede ed irradiazione caratteristiche, la nausea, il vomito, le turbe dispeptiche; tra le indagini diagnostiche è soprattutto l'esame radiologico delle vie biliari che permette la diagnosi di certezza; per quanto riguarda la patogenesi numerosi fattori sono stati invocati: stasi, aumento della concentrazione di alcuni componenti come il colesterolo, processi infiammatori delle vie biliari ed altri. La maggior parte degli Autori ha fatto riferimento ad un alterato equilibrio fisico-chimico della bile che può avere varie espressioni: aumento della concentrazione del colesterolo e riduzione dei composti ad azione stabilizzante come i sali biliari; riduzione della capacità degli acidi biliari di legare il colesterolo; discioloidità; alterazione dell'equilibrio ionico con prevalenza degli ioni flocculanti; ecc. La frequenza molto più elevata della calcolosi intracolecistica può collegarsi, oltre che alla stasi, al processo di concentrazione che la bile subisce nella vescica biliare, acquistando un contenuto molto più elevato di tutti i componenti ed in particolare del colesterolo (0,23%) e di acidi grassi (2,4%); i corrispondenti valori medi per la bile epatica sono rispettivamente di 0,15% e 0,28% (Crawford, Polonowski e Bourillon).

Particolare interesse per la patogenesi della colelitiasi hanno destato i rapporti tra fattori alimentari, composizione della bile ed incidenza della calcolosi, anche se le osservazioni sugli animali da esperimento e sull'uomo non permettono sicure conclusioni al riguardo.

Il criceto presenta calcoli di colesterina se nutrito con regimi sperimentali privi di lipidi (Dam, Pedreira e Coll.); in queste condizioni il

colesterolo è certamente di origine endogena ed i lipidi, specie se ricchi di acidi grassi insaturi, sembra esercitino un'azione protettiva. Una azione favorevole alla litiasi avrebbero invece gli acidi grassi saturi: Kruse e Dam hanno osservato che nei polli la sostituzione dei grassi della dieta con olio di palma idrogenato, a bassissimo grado di insaturazione, determina un aumento della concentrazione di colesterolo nella bile, insieme ad una riduzione degli acidi biliari. Esperienze condotte sui conigli (Ricci e Coll.) hanno mostrato una certa indipendenza del colesterolo della bile da quello plasmatico: somministrando agli animali una dieta molto ricca di colesterolo si provocava ipercolesterolemia ed accumulo di colesterolo in diversi tessuti, ma non si otteneva la formazione di calcoli biliari, a meno che non ricorressero particolari condizioni concomitanti. Nei cani (Matera e Coll.) la legatura sperimentale del coledoco determinava la formazione di calcoli se si associava ad una dieta ipercalorica addizionata di colesterolo.

Le ricerche condotte sulla composizione della bile nell'uomo in condizioni sperimentali non sono numerose e riguardano esclusivamente soggetti con fistola biliare chirurgica, in cui le osservazioni possono essere eseguite per un tempo relativamente breve e rispecchiano apertamente condizioni non fisiologiche. Gordon e Collaboratori hanno osservato che con una dieta ricca di olio di lino la concentrazione di acido colico nella bile già pochi giorni dopo era più elevata di quella che si riscontrava con una dieta a base di burro o con una dieta alipidica. Anche Watanabe e Collaboratori hanno dimostrato che la capacità della bile di « legare il colesterolo » (legata essenzialmente agli acidi biliari) aumentava innalzando la percentuale di acidi insaturi (linoleico e arachidonico) nella dieta. Ricci e Collaboratori hanno osservato dopo pasto grasso diminuzione dell'acido colico nella bile con contemporaneo aumento dell'acido chenodesossicolico, con il massimo alla 17<sup>a</sup> ora, mentre alla 42<sup>a</sup> i rapporti fra i vari acidi biliari erano tornati quasi ai valori di partenza. Sistematiche osservazioni sulla composizione della bile umana in rapporto ai fattori alimentari sono state condotte soprattutto da Autori francesi (Sarles e Coll.) e russi (Zogordneva): il più evidente risultato di queste ricerche, pur con le limitazioni dovute alle particolari condizioni sperimentali, è stato che in seguito ad un aumento quantitativo dell'alimentazione si determina il giorno successivo un innalzamento del colesterolo biliare, non compensato da analogo elevazione degli acidi biliari. In definitiva emerge da tali ricerche che la dieta sembra possa esplicare nell'uomo una sensibile influenza sulla composizione della bile; in particolare dagli alterati rapporti tra acidi biliari, lipidi e colesterolo, nonché dall'alterata capacità degli acidi biliari di legare il colesterolo, possono derivare condizioni di precipitabilità e discolloidità della bile che preludono alla formazione dei calcoli.

L'importanza dei fattori alimentari nella genesi della colelitiasi e la mancanza di sicure conclusioni sperimentali a riguardo ci hanno indotto ad eseguire una serie di ricerche sulla composizione della bile umana, in particolare per quanto riguarda le sue frazioni lipidiche, in soggetti portatori di fistola biliare chirurgica (tubo a T transcoledocale) sottoposti a vari pasti di prova. Nella fase preliminare delle nostre ricerche, tuttora in corso, abbiamo eseguito alcuni rilievi anamnestici e clinici in un gruppo di pazienti affetti da colecistite calcolosa che si manifestava con sintomi di varia natura ed entità, ricoverati in ospedale per subire l'intervento di colecistectomia. L'indagine, di cui riferiamo nella presente nota, è stata diretta allo studio dell'anamnesi dietetica e dell'incidenza dei più comuni sintomi clinici e di laboratorio della litiasi colecistica. Allegati riportiamo due modelli, usati rispettivamente per l'anamnesi dietetica ed i rilievi clinici nella nostra indagine.

Sono stati esaminati 100 soggetti di sesso femminile, di età variabile da 18 ad 80 anni, nei quali l'insorgenza della sintomatologia clinica riferibile alla litiasi colecistica variava da un mese a 20 anni rispetto al periodo delle nostre osservazioni. Tutte le pazienti, dopo la documentazione radiologica della calcolosi, hanno subito l'intervento di colecistectomia, superato senza alcuna complicazione, con una degenza media di 18 giorni.

I principali sintomi sono stati: ittero (22%), coliche (70%), nausea (78%), vomito (69%), pirosi gastrica (40%), pesantezza post-prandiale (75%), dolori addominali (45%), stipsi (55%), diarrea (4%).

Per quanto riguarda i dati di laboratorio soltanto in 4 casi è stata rilevata una ipercolesterolemia superiore a 250 mg%; in 5 casi è stata riscontrata una netta positività nelle comuni prove di funzionalità epatica praticate come di routine (Hanger, Mac Lagan, Takata-Jezler), mentre in 19 casi si è avuta una debole positività solo in qualcuna delle prove.

In base ai dati del peso corporeo sono state valutate le differenze in eccesso o in difetto del 15% ed oltre rispetto al peso ideale calcolato con la formula di Broca. I soggetti si distribuivano in: sovrappeso (33%), normopeso (58%) e sottopeso (9%). L'appetito era normale o eccessivo nella maggior parte dei soggetti e solo in 4 casi si lamentava una iporessia. Frequenti erano nel complesso le intolleranze alimentari, che interessavano latte e latticini (26%), grassi (24%), dolciumi (10%), farinacei (9%), uova (6%), ortaggi (5%), salumi (4%), frutta (3%), spezie (9%), alcoolici (2%), caffè (2%).

Per quanto riguarda le abitudini alimentari non si sono notati particolari caratteri rispetto a quelle medie del nostro Paese. Circa un terzo dei soggetti introduceva abitualmente discrete quantità di vino; nella maggior parte dei casi l'apporto calorico giornaliero era presumibil-

mente più elevato del fabbisogno; nella scelta degli alimenti, oltre alle particolari intolleranze già ricordate in alcuni soggetti, si poteva notare in generale una tendenza alla riduzione del consumo dei grassi, specie fritti, probabilmente a causa del timore che scatenassero dolori e coliche biliari. La composizione bromatologica media approssimata della dieta consumata dai soggetti nel periodo precedente il ricovero (2.500 calorie), da accettarsi naturalmente con tutte le riserve dovute alle incertezze nella raccolta dell'anamnesi dietetica ed all'ampia variabilità dei consumi rilevata nei diversi soggetti, era: g. 75 di protidi, g. 80 di lipidi e g. 350 di glicidi.

Commentiamo solo brevemente i nostri risultati, trattandosi di osservazioni preliminari nel corso di un'indagine tuttora in fase di espletamento.

Abbiamo scelto soggetti di sesso femminile perchè, secondo la nostra esperienza ed i dati concordi della letteratura, la calcolosi biliare è molto più frequente nelle donne rispetto agli uomini (4:1). Pur comprendendo la nostra indagine anche soggetti in età avanzata, la maggior parte dei casi (oltre il 70%) si riferiva a donne in età feconda che avevano avuto una o più gravidanze. Dal punto di vista clinico tra i sintomi di più frequente riscontro abbiamo osservato le coliche e le turbe dispeptiche (nausea, vomito, pesantezza post-prandiale) continue o periodiche; la stipsi è stata molto più frequente della diarrea, probabilmente a causa dell'insufficiente coleresi. La scarsa compromissione della funzionalità epatica, almeno al grado evidenziabile con le prove di eucolloidità sierica, indica che la calcolosi biliare non porterebbe in sé alterazioni funzionali della cellula epatica. La colesterolemia si è rivelata quasi sempre (96% dei casi) nei limiti della norma, il che sembra confermare la relativa indipendenza tra colesterolo plasmatico e biliare. La presenza del colesterolo nella bile rispecchia, come è noto, la sua eliminazione da parte del fegato; vari altri fattori tuttavia, oltre al colesterolo, influiscono sulla stabilità chimico-fisica e colloidale della bile.

Numerose sono state le intolleranze alimentari, ma ciò non ha impedito alla maggior parte dei soggetti di consumare, e spesso per molti anni, una dieta ipercalorica e di presentare quindi uno stato più o meno marcato di obesità, il che trova riscontro anche nelle osservazioni di altri Autori (Ricci). L'importanza degli eccessi alimentari quantitativi nella genesi della litiasi biliare è indicata anche dalle ricerche già ricordate di Sarles e Collaboratori, i quali hanno dimostrato come nelle ore successive all'introduzione di un pasto ricco di calorie si determini un aumento della eliminazione di colesterolo nella bile non compensato da una corrispondente elevazione degli acidi biliari. In tale condizione la riduzione del consumo dei grassi può spiegare un'azione nociva, in quanto, riducendo l'attività coleretica, aggrava la stasi biliare e

può contribuire pertanto alla formazione dei calcoli. Allo stato attuale delle conoscenze, pertanto, le norme igienico-dietetiche per riportare alla norma il peso corporeo e la correzione degli eccessi alimentari, assicurando un'equilibrata introduzione di tutti i principi essenziali, appaiono utili elementi per la profilassi della calcolosi e delle sue recidive.

#### RIASSUNTO

In un'indagine su 100 casi di calcolosi colecistica gli Autori hanno osservato che i sintomi più frequenti erano le coliche (circa 70%) ed i disturbi dispeptici; l'incidenza di ipercolesterolemia e i segni di insufficienza epatica erano molto rari. Gli eccessi alimentari e l'obesità rappresentano un elemento importante nella genesi della litiasi colecistica ed in questo senso andrebbero indirizzati opportuni interventi profilattici.

#### RESUME

Pendant une enquête sur 100 cas de calculose cholécystique les Auteurs ont observé que les symptômes les plus fréquents étaient les coliques (70% environ) et les troubles dyspeptiques; l'incidence de l'hypercholestérolémie et les signes d'insuffisance hépatique étaient très rares. Les excès alimentaires et l'obésité jouent un rôle important dans l'origine de la lithiase cholécystique et on devrait adresser dans ce sens des convenables interventions prophylactique.

#### SUMMARY

According to the results of an inquiry carried out on 100 cases of cholecistic calculus, the Authors found that the more frequent symptoms were colics (about 70%) and bradypepsies; the incidence of the hypercholesteremias and insufficiency of liver were, on the contrary, very scarce. Food excesses and overweight play an important role in the origin of cholecistic lithiasis, and suitable prophylactic interventions should be made in that sense.

#### BIBLIOGRAFIA

- BOCKUS H. L.: *Gastroenterology*. Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1943.  
CRAWFORD N.: *J. Med. Lab. Tech.* 13 - 304, 1955.  
DE MARTIS M., RICCI G.: *Atti IX Giornate Med.* Montecatini, 1957.  
FISHER H. C., WHITE H. M.: *Arch. Surg.* 64, 536, 1951.  
GORDON B. A., HUSKI A., BEVERIDGE J. M. R.: *Canad. J. Bioch.* 42, 897, 1964.  
KRUSE I., DAM H.: *Ztschr Ernahr.* 3, 148, 1963.  
LEWIS B.: *Lancet*, 1, 1090, 1958.  
MASERA N., MASSAIOLI N., PROVANA A. F.: *Chir. Pat. Sper.* 8, 1255, 1960.  
PEDREIRA F. e Coll.: *Am. J. Physiol.* 206, 635, 1964.  
POLONOWSKI M., BOURILLON R.: *Bull. Soc. Chimie Biol.* Paris, 34, 703, 1952.  
RICCI G., OCCHIONERO F., SOCCORSI F.: *Il fegato*, 10, 75, 1964.  
RICCI G., SOCCORSI F., CRESPI M.: *Atti XII Giornate Med.* Montecatini, 1964.  
RICCI G., CRESOI M., BANI U.: *Atti IV Conv. Int. sui lipidi alim.* 1964.  
SARLES H. e Coll.: *Rev. Franc. Etud. Biol. Clin.* 3, 701, 1958.  
SARLES H. e Coll.: *Rev. Int. Hepat.* 12, 567, 1962.  
SARLES H. e Coll.: *Clin. Chim. Acta.* 8, 966, 1963.  
SARLES H. e Coll.: *Sem. Hop.* 1958: 33, 1957.  
SPELLBERG M. A.: *Le malattie del fegato*. Ed. Il Pensiero Scientifico. 1957.  
WATANABE N. e Coll.: *Arch. Surg.* 85, 136, 1962.  
ZOGORODNEVA A.: *Fisiol. Zhvr. Akad. Ukrain.* 1, 118, 1963.



## APPENDICE





## SCHEMA DI INDAGINE PER CALCOLOSI BILIARE

Nome ..... Cognome .....

Età ..... Sesso ..... Peso ..... Altezza .....

Turbe riferibili  
a colelitiasi

ittero .....

coliche .....

nausea .....

vomito .....

pirosi gastrica .....

pesantezza post-prandiale .....

dolori addominali .....

stipsi .....

diarrea .....

Epoca di insorgenza della sintomatologia .....

Esame radiologico delle vie biliari .....

Colesterolemia .....

Prove di funzionalità epatica .....

Interventi operatori subiti .....

Data di ingresso in ospedale .....

Data di dimissione dall'ospedale .....

### SCHEDA DI ANAMNESI DIETETICA

Età ..... Sesso ..... Peso ..... Altezza .....

Appetito .....

Eventuali turbe dispeptiche .....

Particolari abitudini alimentari .....

Intolleranze alimentari .....

Numero dei pasti giornalieri .....

### DIETA PRECEDENTE AL RICOVERO (a)

ALIMENTI	f. a.	q. a. g.	ALIMENTI	f. a.	q. a. g.	ALIMENTI	f. a.	q. a. g.
Latte			Legumi secchi			Burro		
Formaggi			Patate			Olio		
Uova			Ortaggi crudi			Lardo		
Carne			Ortaggi cotti			Strutto		
Pesce			Frutta fresca			Vino		
Salumi			Frutta secca			Caffè		
Pane			Zucchero					
Riso								

### COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA DELLA DIETA

GLICIDI			LIPIDI		PROTEIDI		CALORIE
Amido	Saccarosio	Altri carboidrati	Anim.	Veg.	Anim.	Veg.	

(a) f. a.: frequenza di assunzione; q. a. g.: quantità approssimativa in grammi. La frequenza di assunzione di un alimento deve indicare se questa avviene in genere tutti i giorni (abituale: ab), ogni 2-3 giorni (frequentemente: fr), ogni 7-8 giorni (settimanalmente: set), ogni 15-30 giorni (saltuariamente: salt), una volta ogni tanto (occasionalmente: occ); come quantità approssimativa deve intendersi quella ingerita complessivamente nell'intera giornata per ogni volta che si verifica l'assunzione dell'alimento.

Dott. RENATO GUARINI  
*dell'Istituto Centrale di Statistica*

## ASPETTI TERRITORIALI DELLA MORTALITA' PER CIRROSI DEL FEGATO

### PREMESSA

Il notevole incremento, sia in cifra assoluta sia in relazione alla popolazione, presentato negli ultimi anni dalla mortalità per cirrosi del fegato ha moltiplicato gli sforzi di Enti e di studiosi per arrivare a una migliore conoscenza del fenomeno. In questo quadro deve collocarsi la presente ricerca che, nei limiti imposti, oltre che dallo scarso tempo a disposizione, dall'incompletezza ed imprecisione dei dati statistici disponibili, ha essenzialmente lo scopo di fornire agli studiosi del fenomeno i principali elementi statistici necessari per un successivo, più approfondito, rigoroso e completo esame delle diverse cause che determinano la mortalità per cirrosi del fegato.

Come è noto, per una soddisfacente analisi statistica della mortalità per una determinata causa occorre disporre dei relativi dati con riferimento almeno all'età ed al territorio; pertanto, si è provveduto ad alcuni particolari spogli dei dati esistenti presso l'ISTAT al fine di ottenere distribuzioni regionali per età e sesso. Poiché, inoltre, l'analisi territoriale, effettuata con riferimento alle singole regioni italiane e ad alcuni principali Paesi ha messo in evidenza l'importanza dell'età, sono state costruite anche tavole regionali di mortalità. Infine, in considerazione del fatto che per approfondire l'analisi statistica della mortalità per una determinata causa occorre avere elementi sia sulla mortalità generale sia sulla mortalità per altri gruppi nosologici caratterizzati da comportamenti analoghi e, presumibilmente, influenzati dagli stessi fattori, sono state costruite anche tavole di mortalità, sempre a livello territoriale, per tumori broncopolmonari e per alcuni gruppi di malattie cardiovascolari. Pertanto, la ricerca si articola in tre capitoli: nei primi due vengono effettuate analisi della mortalità per cirrosi del fegato con riferimento, rispettivamente, alle singole regioni italiane e ad alcuni principali Paesi, mentre nel terzo sono riportate i criteri di calcolo ed i risultati delle elaborazioni compiute per la costruzione delle tavole di mortalità.

### 1. ANALISI REGIONALE DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI DEL FEGATO

Le analisi illustrate nel presente capitolo sono state condotte sui dati regionali dei decessi per cirrosi del fegato (n. 581 della nomenclatura nosologica internazionale analitica). Per i confronti temporali, nei quali si considera soltanto il fattore sesso, sono stati utilizzati i dati ufficiali annualmente pubblicati dall'Istituto Centrale di Statistica, mentre per le analisi delle distribuzioni dei morti secondo l'età ci si è avvalsi dei dati ottenuti dall'apposito spoglio di cui si è fatto cenno nella premessa, effettuato con riferimento al periodo 1960-62.

Come è noto (a), per un'analisi statistica a livello territoriale della mortalità per una determinata causa occorre in primo luogo avere elementi sulla mortalità generale delle diverse zone territoriali, in modo da accertare se le differenze territoriali che si riscontrano per il gruppo nosologico considerato sono analoghe a quelle che si rilevano per la mortalità generale o se il gruppo nosologico preso in esame presenta particolari caratteristiche di comportamento. Per un primo confronto ci si può riferire alle tavole 1 e 2 (b), che riportano rispettivamente la mortalità generale e quella per cirrosi del fegato per le regioni italiane nel periodo 1955-1964. Come può osservarsi, nella maggior parte delle regioni, nel periodo in esame, mentre i valori della mortalità generale tendono a rimanere pressoché costanti, quelli relativi alla cirrosi del fegato presentano andamenti oscillanti con un trend crescente.

Ai fini di fornire una più sintetica visione del fenomeno, nel prospetto 1.1 si riportano per le singole regioni i tassi medi annui di variazione della mortalità generale e di quella per cirrosi del fegato nel decennio considerato. Anche se i valori di tali tassi sono influenzati da fattori demografici di natura strutturale, pur tuttavia essi consentono di formulare alcune considerazioni di carattere generale. In primo luogo può osservarsi che i tassi medi annui di variazione della mortalità per cirrosi risultano sempre notevolmente superiori a quelli della mortalità generale che, invece, presentano valori negativi in cinque regioni (Trentino-Alto Adige, Puglia, Basilicata, Sicilia, Sardegna), valori compresi tra 0 e 1 in 11 regioni (Piemonte-Valle d'Aosta, Lombardia, Veneto, Liguria, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Abruzzi e Molise, Campania e Calabria) e valori leggermente superiori a 1 nelle rimanenti due regioni (Friuli-Venezia Giulia 1,57 ed Emilia-Romagna 1,06).

Gli incrementi più alti della mortalità per cirrosi del fegato si osservano nel Veneto e Friuli-Venezia Giulia, che presentano tassi medi annui, pari, rispettivamente, a 8,4% e 8,1%. Seguono nell'ordine: l'Umbria (6,2), le Marche (5,8), la Calabria (5,3), l'Emilia-Romagna (5,3), gli

---

(a) Cfr. N. FEDERICI: *La mortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane*. Istituto di Demografia della Facoltà di Scienze Statistiche, Università di Roma, Anno 1965. - (b) Tutte le tavole sono riportate in allegato.

Prosp. 1.1 — TASSI MEDI ANNUI PERCENTUALI DI VARIAZIONE DELLA MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE E PER CIRROSI EPATICA NEL PERIODO 1955-64

REGIONI	TUTTE LE CAUSE	CIRROSI
Piemonte e Valle d'Aosta . . . . .	0,19	2,22
Liguria . . . . .	0,93	2,19
Lombardia . . . . .	0,33	4,50
Trentino-Alto Adige . . . . .	— 0,33	4,87
Veneto . . . . .	0,85	8,40
Friuli - Venezia Giulia . . . . .	1,57	8,07
Emilia - Romagna . . . . .	1,06	5,29
Marche . . . . .	0,78	5,82
Toscana . . . . .	0,68	4,02
Umbria . . . . .	0,89	6,18
Lazio . . . . .	0,14	3,43
Campania . . . . .	0,13	3,99
Abruzzi e Molise . . . . .	0,26	5,09
Puglia . . . . .	— 0,53	4,65
Basilicata . . . . .	— 1,49	1,73
Calabria . . . . .	..	5,34
Sicilia . . . . .	— 0,13	3,06
Sardegna . . . . .	— 0,42	2,29
ITALIA . . . . .	<b>0,36</b>	<b>4,61</b>

Abruzzi e Molise (5,1), il Trentino-Alto Adige (4,9), la Puglia (4,7), la Lombardia (4,5), la Campania (4,0), la Toscana (4,0). Valori leggermente inferiori presentano le rimanenti regioni e precisamente il Lazio (3,4), la Sicilia (3,1), la Sardegna (2,3), il Piemonte (2,2), la Liguria (2,2) e la Basilicata (1,7). Si possono osservare così, oltre che una forte differenziazione della dinamica della mortalità per cirrosi del fegato in confronto a quella della mortalità generale, anche notevoli diversità regionali delle dinamiche osservate. Naturalmente le diversità regionali della mortalità per cirrosi del fegato sono influenzate oltre che dai fattori demografici di natura strutturale anche da altri fattori di natura accidentale dovuti a cause diverse. Sarà necessario quindi cercare di eliminare o valutare l'influenza di tali fattori al fine di effettuare confronti il più possibile corretti.

Una prima caratteristica che si rileva nella mortalità per cirrosi del fegato è rappresentata dalle forti oscillazioni annue; per disporre di una

misura di tale fenomeno sono stati calcolati gli indici di oscillazione (a) sia della mortalità generale sia di quella per cirrosi del fegato che si riportano nel prospetto 1.2.

Prosp. 1.2 — INDICI DI OSCILLAZIONE DELLA MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE E PER CIRROSI NEL PERIODO 1955-64

REGIONE	TUTTE LE CAUSE	CIRROSI
Piemonte e Valle d'Aosta . . . . .	0,05539	0,17903
Liguria . . . . .	0,05267	0,09728
Lombardia . . . . .	0,04194	0,18070
Trentino-Alto Adige . . . . .	0,05065	0,13925
Veneto . . . . .	0,06716	0,10123
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	0,06025	0,12092
Emilia-Romagna . . . . .	0,04277	0,09316
Marche . . . . .	0,06749	0,14125
Toscana . . . . .	0,05625	0,05527
Umbria . . . . .	0,05982	0,14612
Lazio . . . . .	0,04444	0,07990
Campania . . . . .	0,05447	0,07108
Abruzzi e Molise . . . . .	0,07457	0,10678
Puglia . . . . .	0,05143	0,07077
Basilicata . . . . .	0,04149	0,27350
Calabria . . . . .	0,04278	0,14369
Sicilia . . . . .	0,03616	0,08032
Sardegna . . . . .	0,04348	0,05665
<b>ITALIA . . . . .</b>	<b>0,04556</b>	<b>0,06509</b>

(a) Si ricorda (cfr. C. GINI: *Corso di statistica*, Veschi, Roma, Anno Accademico 1954-55, pag. 238) che l'indice di oscillazione fornisce una misura dell'intensità assoluta delle oscillazioni, entro dati periodi, di un fenomeno collettivo e si ottiene facendo le differenze assolute tra le intensità o frequenze di un fenomeno rilevate a intervalli uguali di tempo. Indicando con  $a_1, a_2, \dots, a_n$  i termini delle serie, l'indice di oscillazione sarà dato da:

$$O = \frac{\sum_{j=1}^{n-1} |a_{j+1} - a_j|}{n-1}$$

L'indice così calcolato è espresso nella stessa unità di misura del fenomeno considerato ed indica la variazione media, in valore assoluto, che l'intensità del fenomeno subisce da ciascun intervallo di tempo a quello successivo. Per renderlo indipendente dall'unità di misura basta dividere la sua espressione per l'intensità media.

I valori abbastanza alti degli indici relativi alla mortalità per cirrosi del fegato hanno, in primo luogo, reso necessario eliminare, anche se in prima approssimazione, l'influenza dei fattori accidentali dovuta presumibilmente in misura preponderante all'esiguità dei casi osservati. A tal fine sono state calcolate medie annue per i trienni 1955-57 e 1960-62 della mortalità per tale causa e, per poter effettuare dei confronti corretti, anche della mortalità generale (prosp. 1.3 e graf. 1).

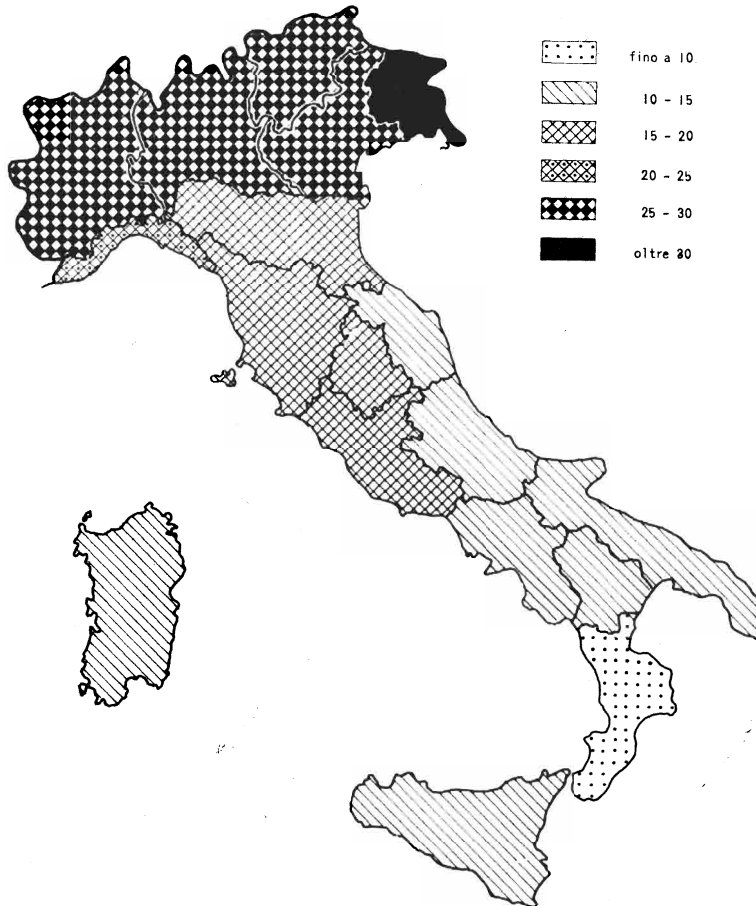
Prosp. 1.3 — MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER TUTTE LE CAUSE E PER CIRROSI NEI TRIENNI 1955-57 E 1960-62, PER REGIONE  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1955-57		1960-62		Numeri indici (1955-57 = 100)	
	Tutte le cause	Cirrosi	Tutte le cause	Cirrosi	Tutte le cause	Cirrosi
Piemonte e Valle d'Aosta . . .	1.230	26,3	1.210	29,3	98,4	111,4
Liguria . . . . .	1.120	18,8	1.120	20,9	100,0	111,2
Lombardia . . . . .	1.040	23,0	1.040	29,7	100,0	129,1
Trentino-Alto Adige . . . . .	1.050	19,0	1.030	26,1	98,1	137,4
Veneto . . . . .	930	16,2	960	25,8	103,2	159,3
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	1.060	18,5	1.120	31,6	105,7	170,8
Emilia-Romagna . . . . .	950	12,8	980	15,5	103,2	121,1
Marche . . . . .	900	10,5	890	12,7	98,9	121,0
Toscana . . . . .	1.030	13,4	1.040	16,6	101,0	123,9
Umbria . . . . .	930	15,2	910	16,6	97,8	109,2
Lazio . . . . .	850	13,7	820	15,5	96,5	113,1
Campania . . . . .	910	10,4	870	11,8	95,6	113,5
Abruzzi e Molise . . . . .	920	10,2	890	11,7	96,7	114,7
Puglia . . . . .	890	9,3	860	11,8	96,6	126,9
Basilicata . . . . .	890	7,9	800	10,4	89,9	131,6
Calabria . . . . .	800	7,2	780	9,6	97,5	133,3
Sicilia . . . . .	910	9,4	900	10,5	98,9	111,7
Sardegna . . . . .	820	11,1	780	13,0	95,1	117,1
<b>ITALIA . . . . .</b>	<b>960</b>	<b>14,9</b>	<b>1.005</b>	<b>18,6</b>	<b>104,7</b>	<b>124,8</b>

L'esame dei numeri indici riportati nelle ultime due colonne del prospetto conferma, quasi sempre, le osservazioni formulate precedentemente; infatti anche dal confronto tra le medie triennali dei due periodi si evince che, mentre la mortalità generale rimane pressoché stazionaria o diminuisce, quella per cirrosi del fegato presenta notevoli incrementi. Il confronto conferma, inoltre, che gli incrementi più alti di tale mortalità si hanno nel Veneto e Friuli-Venezia Giulia mentre risulta leggermente variata la graduatoria delle rimanenti regioni, so-



prattutto per quanto concerne quelle più piccole, per le quali è evidentemente più accentuato il fenomeno delle oscillazioni annue dovute all'esiguità dei dati rilevati.



Graf. 1 — Mortalità media annua per cirrosi epatica nel triennio 1960-62 (quozienti per 100.000 abitanti).

Un altro aspetto dell'analisi che presenta un certo interesse riguarda le diversità regionali (a) del peso che sulla mortalità generale ha la mortalità per cirrosi del fegato. Alcune indicazioni al riguardo scaturiscono dal prospetto 1.4 e dal grafico 2, nei quali sono riportati i valori dell'incidenza della mortalità per cirrosi del fegato su quella generale in base ai dati del prospetto 1.3. Si osserva, in primo luogo, che l'incidenza della mortalità per cirrosi risulta più alta nelle regioni settentrio-

(a) Cfr. N. FEDERICI: *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia*. XXI Riunione della Società Italia di Statistica, Roma 1960; G. MORTARA: *Alcune caratteristiche demografiche differenziali del Nord e del Sud d'Italia*. Istituto di Demografia della Facoltà di Scienze Statistiche, Università di Roma, 1960.

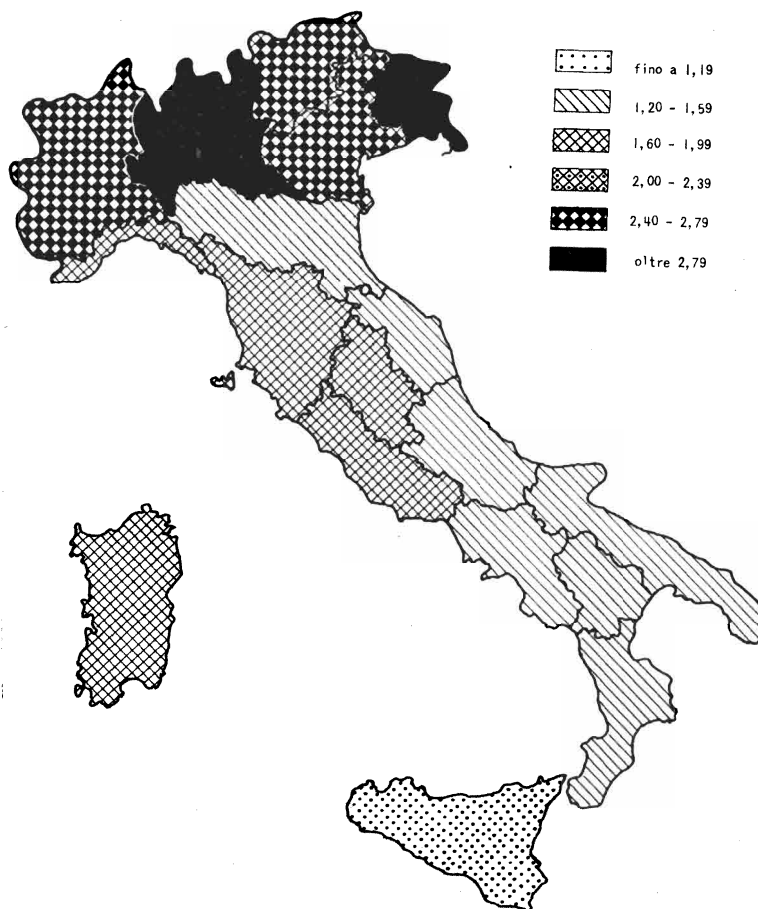
Prosp. 1.4 — INCIDENZA PERCENTUALE DELLA MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER CIRROSI SU QUELLA PER TUTTE LE CAUSE NEI TRIENNI 1955-57 E 1960-62

R E G I O N I	1955-57	1960-62	NUMERI INDICI (ITALIA = 100)	
			1955-57	1960-62
Piemonte e Valle d'Aosta . . . . .	2,14	2,42	138,1	124,7
Liguria . . . . .	1,68	1,87	108,4	96,4
Lombardia . . . . .	2,21	— 2,86	142,6	147,4
Trentino-Alto Adige . . . . .	1,81	2,53	116,8	130,4
Veneto . . . . .	1,74	2,69	112,3	138,7
Friuli - Venezia Giulia . . . . .	1,75	2,82	112,9	145,4
Emilia - Romagna . . . . .	1,35	1,58	87,1	81,4
Marche . . . . .	1,17	1,43	75,5	73,7
Toscana . . . . .	1,30	1,60	83,9	82,5
Umbria . . . . .	1,63	1,82	105,2	93,8
Lazio . . . . .	1,61	1,89	103,9	97,4
Campania . . . . .	1,14	1,36	73,5	70,1
Abruzzi e Molise . . . . .	1,11	1,31	71,6	67,5
Puglia . . . . .	1,04	1,37	67,1	70,6
Basilicata . . . . .	0,89	1,30	57,4	67,0
Calabria . . . . .	0,90	1,23	58,1	63,4
Sicilia . . . . .	1,03	— 1,17	66,5	60,3
Sardegna . . . . .	1,35	1,67	87,1	86,1
<b>ITALIA . . . . .</b>	<b>1,55</b>	<b>1,85</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

nali e va decrescendo, salvo qualche eccezione, seguendo l'ordine geografico delle regioni. In complesso si osserva, considerando i numeri indici calcolati assumendo come base il valore dell'incidenza media nazionale, che le regioni più colpite sono, nell'ordine, la Lombardia, il Friuli-Venezia Giulia, il Veneto, il Trentino-Alto Adige, il Piemonte-Valle d'Aosta, mentre tutte le altre sono in condizione di parità o di vantaggio rispetto alla media nazionale. Il vantaggio è particolarmente rilevante per Sicilia, Calabria, Basilicata, Abruzzi e Molise, Campania, Puglia.

Tali indicazioni di massima sugli aspetti differenziali della mortalità per cirrosi del fegato richiederebbero un'attenta disamina al fine di individuare i vari fattori che possono influenzarla. La prima analisi che può effettuarsi, anche in considerazione dei dati disponibili, riguarda le eventuali differenziazioni in relazione al sesso ed all'età. A tal fine si sono utilizzati i dati relativi ai decessi per cirrosi del fegato nel triennio 1960-1962, distinti per regione, sesso ed età. Per evitare di operare con cifre troppo esigue, si sono trascurate nelle analisi le età inferiori a 30 anni per le quali, soprattutto per le femmine, la mortalità risulta

molto bassa. Con riferimento al sesso può osservarsi (tavv. 3, 4 e 5), come del resto è già noto, che la mortalità per cirrosi è caratteristica soprattutto dei maschi (tav. 6) e che le maggiori variazioni territoriali si hanno proprio per tale sesso, mentre per le femmine si osserva una minore variabilità (a).



Graf. 2 — Incidenza percentuale della mortalità media annua per cirrosi epatica su quella per tutte le cause nel triennio 1960-62.

Per quanto concerne l'età le prime osservazioni possono scaturire dall'esame della composizione per età della mortalità regionale per cirrosi del fegato. In primo luogo può osservarsi come le relative curve regionali di mortalità (graf. 3), pur passando per punti corrispondenti a livelli diversi, presentano forme abbastanza analoghe nelle diverse regioni, mettendo in evidenza la tendenza all'aumento con il crescere del

(a) Per un'analisi completa delle cause della supermortalità maschile fra l'altro cfr. A. NADDEO: *La mortalità in Italia dopo il 1950*. Istituto di Demografia della Facoltà di Scienze Statistiche, Università di Roma, 1959.

Prosp. 1.5 — NUMERI INDICI DELLA MORTALITÀ MEDIA ANNUA ED ALCUNE CLASSI DI ETÀ (Italia = 100).

REGIONI	CLASSI DI ETÀ		
	35-40	55-60	70-75
Piemonte e Valle d'Aosta . . . . .	120,5	133,5	120,2
Liguria . . . . .	60,3	101,1	112,0
Lombardia . . . . .	192,3	162,3	130,4
Trentino-Alto Adige . . . . .	193,6	146,7	164,3
Veneto . . . . .	152,6	138,2	124,2
Friuli - Venezia Giulia . . . . .	226,9	141,6	123,6
Emilia - Romagna . . . . .	51,3	69,9	101,9
Marche . . . . .	42,3	71,0	74,9
Toscana . . . . .	56,4	70,6	87,7
Umbria . . . . .	14,1	84,9	85,8
Lazio . . . . .	88,5	82,9	96,9
Campania . . . . .	51,3	81,0	83,3
Abruzzi e Molise . . . . .	46,2	65,0	70,6
Puglia . . . . .	78,2	67,8	79,1
Basilicata . . . . .	73,1	25,0	79,8
Calabria . . . . .	57,7	59,3	71,2
Sicilia . . . . .	60,3	55,2	71,7
Sardegna . . . . .	76,9	79,5	80,8
ITALIA . . . . .	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

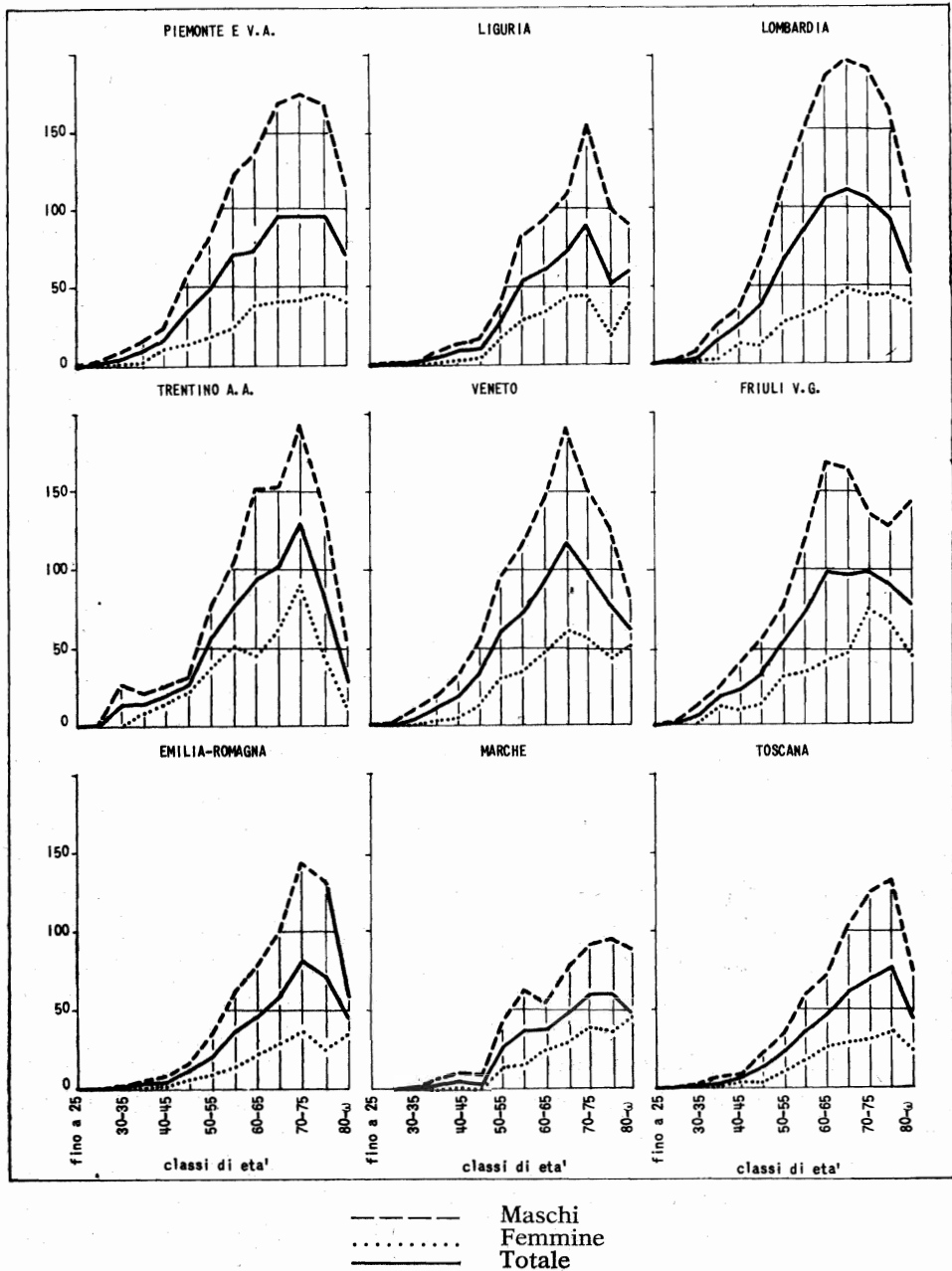
l'età. Inoltre risulta che, a parità di età, i livelli di mortalità sono notevolmente differenziati da regione a regione e lo svantaggio o il vantaggio delle singole regioni rispetto alla media nazionale è pressoché analogo in tutte le età.

Limitandosi ad analizzare per ragioni di brevità le caratteristiche del rischio di morte per tre quinquenni di età (35-40, 55-60 e 70-75 anni), sono stati calcolati i rapporti tra i quozienti di mortalità per cirrosi del fegato relativi alle singole regioni ed i corrispondenti quozienti relativi all'Italia (prosp. 1.5). Come può rilevarsi, la minore mortalità nelle regioni meridionali è evidente in tutte e tre le classi di età con valori che risultano molto vicini a quelli che si sono osservati per il complesso delle età.

L'opportunità di una visione sintetica suggerisce innanzi tutto di eliminare dai quozienti generali l'influenza della diversa struttura per età e a tal fine sono stati calcolati quozienti standardizzati (prosp. 1.6). Per l'eliminazione della diversa struttura regionale per età è stato seguito il metodo della popolazione tipo (a), cioè i quozienti standardiz-

(a) Cfr. M. BOLDRINI: *Demografia*. Ed. Giuffrè, Milano, 1956.

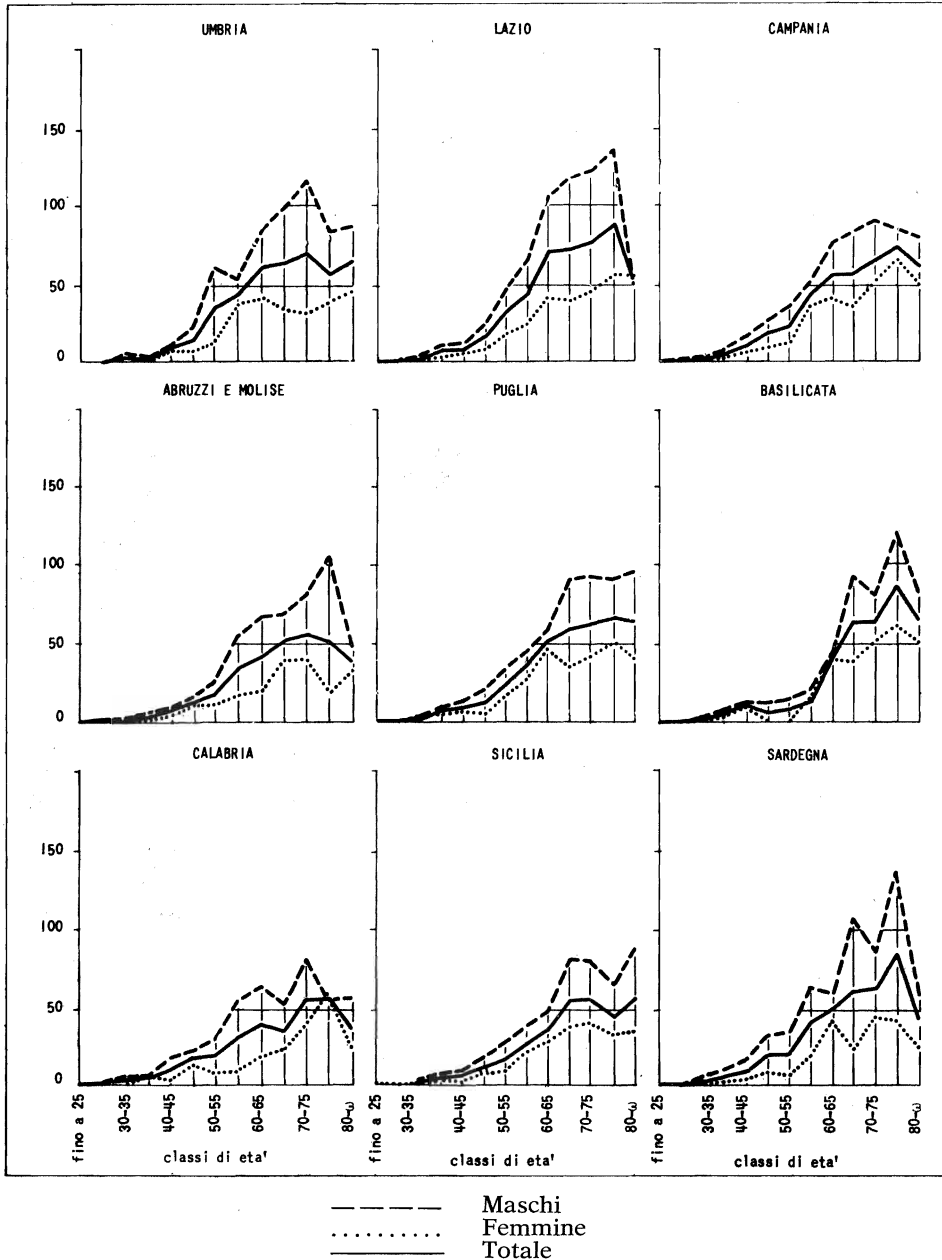
zati sono stati ottenuti applicando i quozienti per classi di età delle singole regioni alla popolazione italiana distribuita secondo le classi di età. In merito si ricorda, come osserva la Federici (a), che mentre il



Graf. 3 — Curve regionali della mortalità media annua per cirrosi epatica nel triennio 1960-62, per sesso ed età (quozienti per 100.000 abitanti).

(a) Cfr. N. FEDERICI: *Lezioni di demografia*, Roma, 1965.

confronto tra i quozienti grezzi mette in evidenza le differenze di fatto tra la mortalità delle diverse regioni, quale si manifesta per concomi-



Segue Graf. 3 — Curve regionali della mortalità media annua per cirrosi epatica nel triennio 1960-62, per sesso ed età (quozienti per 100.000 abitanti).

tante azione di tutti i fattori estrinseci ed intrinseci che concorrono a determinarla, il rapporto tra quozienti grezzi e quozienti standardizzati

Prosp. 1.6 — QUOZIENTI STANDARDIZZATI DI MORTALITÀ PER CIRROSI, PER REGIONE  
(Media annua del triennio 1960-62)

REGIONI	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Piemonte e Valle d'Aosta . . . . .	37,4	10,9	23,6
Liguria . . . . .	23,0	9,0	15,8
Lombardia . . . . .	45,3	12,0	28,1
Trentino-Alto Adige . . . . .	36,3	16,4	26,2
Veneto . . . . .	38,3	13,8	25,8
Friuli - Venezia Giulia . . . . .	39,1	14,3	26,1
Emilia - Romagna . . . . .	20,6	6,4	13,4
Marche . . . . .	16,6	6,7	11,5
Toscana . . . . .	20,2	6,8	13,4
Umbria . . . . .	20,8	9,0	15,0
Lazio . . . . .	23,3	10,4	16,8
Campania . . . . .	18,4	10,8	14,5
Abruzzi e Molise . . . . .	15,3	7,4	11,2
Puglia . . . . .	17,5	10,3	13,8
Basilicata . . . . .	14,2	9,2	11,4
Calabria . . . . .	16,2	6,8	11,2
Sicilia . . . . .	14,8	7,5	11,2
Sardegna . . . . .	21,0	8,1	14,7
<b>ITALIA . . . . .</b>	<b>27,2</b>	<b>10,1</b>	<b>18,2</b>

delle singole regioni permette di apprezzare quanto e come differirebbe la mortalità se la struttura per età della popolazione fosse uguale in tutte le regioni, pur conservando ciascuna regione il proprio livello di mortalità nelle varie età.

Come può osservarsi, le differenze territoriali della mortalità per cirrosi sussistono anche dopo aver eliminato l'influenza dell'età.

Queste differenze potrebbero anche essere l'effetto di quel fenomeno che alcuni Autori definiscono « slittamento di diagnosi » (a) e che, come è noto, è dovuto alle diversità territoriali sia nell'organizzazione sanitaria sia nella cura che i medici mettono nella compilazione di certificati di morte. Per fugare, anche se in maniera approssimativa, tali dubbi si è proceduto ad una grossolana correzione dei dati, cercando di accertare i possibili slittamenti verso voci, come la senilità e le altre malattie dell'apparato digerente, che possono nascondere mancate diagnosi di cirrosi del fegato. A tal fine sono stati calcolati, sempre per le

(a) Cfr. D. DE CASTRO: *Le variazioni nel tempo della mortalità per tumori secondo la loro localizzazione*. Atti del 2° Simposio di Statistica Medica, Annali di statistica, Serie VIII, vol. 14, Roma 1964.

medie del triennio 1960-62 e per ciascuna regione, i rapporti tra la mortalità per le principali cause e quella generale (tav. 7).

Nelle regioni meridionali effettivamente si osserva una più alta incidenza della mortalità per senilità, mentre è noto che in tali regioni si riscontrano i più bassi indici di invecchiamento della popolazione. Ipotizzando che la mortalità per senilità risulti proporzionale alla percentuale di popolazione con oltre 65 anni di età, si è proceduto al calcolo dei coefficienti di correzione della mortalità per tale causa per le seguenti regioni: Abruzzi e Molise, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna (a). Moltiplicando tali coefficienti per i quozienti di mortalità per cirrosi del fegato si ottengono i seguenti valori corretti:

Abruzzi e Molise	11,95
Basilicata	10,63
Calabria	9,86
Sicilia	10,68
Sardegna	13,31

che risultano però molto vicini a quelli osservati.

(a) Più precisamente l'incidenza della mortalità per senilità sulla mortalità complessiva è stata moltiplicata per 0,75 che rappresenta il più basso tra i valori dei rapporti tra la percentuale della popolazione regionale di oltre 65 anni e la corrispondente percentuale italiana. I valori osservati e quelli così corretti sono i seguenti:

	Osservati (‰)	Corretti (‰)
Abruzzi e Molise	73	55
Basilicata	72	54
Calabria	86	65
Sicilia	91	68
Sardegna	75	56

Calcolando il complemento a 1.000 delle due serie di valori, si ottengono i valori osservati e quelli corretti dell'incidenza di tutte le altre cause di morte:

	Osservati (‰)	Corretti (‰)
Abruzzi e Molise	927	945
Basilicata	928	946
Calabria	914	935
Sicilia	909	932
Sardegna	925	944

Eliminando poi i valori relativi all'incidenza della mortalità per malattie particolari della prima infanzia e accidenti ed altre cause violente, cause che, evidentemente, non dovrebbero essere influenzate da fattori ambientali, si ottengono i valori osservati e quelli corretti dell'incidenza di tutte le cause che potrebbero risentire dell'effetto dello slittamento diagnostico verso la senilità:

	Osservati (‰)	Corretti (‰)	$\frac{b}{a}$
	(a)	(b)	
Abruzzi e Molise	844	862	1,021
Basilicata	811	829	1,022
Calabria	787	808	1,027
Sicilia	817	831	1,017
Sardegna	805	824	1,024

Per ciascuna regione il rapporto tra tali valori fornisce un coefficiente di correzione dell'incidenza delle singole cause di morte che permette di tener conto degli slittamenti di diagnosi verso la mortalità per senilità.



Si può quindi concludere che gli slittamenti di diagnosi verso la mortalità per senilità, pur verificandosi in alcune regioni, non sono tali da determinare le forti differenziazioni territoriali della mortalità per cirrosi. Per sintetizzare brevemente tali differenziazioni si può considerare la variabilità (a) regionale della mortalità per cirrosi nelle singole classi di età con riferimento ai maschi, femmine ed al totale. Come può osservarsi (prosp. 1.7), il valore più alto di tale variabilità si riscontra nei maschi, per i quali inoltre nelle singole classi di età è sempre più alto che nelle femmine.

Le elaborazioni effettuate, oltre che confermare i risultati di altri Autori, hanno messo in evidenza alcune caratteristiche territoriali della mortalità per cirrosi del fegato: essa è molto differenziata da regione a regione ed è più alta nelle estreme regioni nord occidentali e nord orientali; la differenziazione è più netta per il sesso maschile; lo svantaggio di alcune regioni non risulta concentrato in alcune età, come si verifica per altre malattie (b), ma è pressoché identico in tutte le classi di età. In conclusione si può pertanto affermare che la presente ricerca, pur non permettendo di individuare le possibili cause delle differenziazioni territoriali, mette in evidenza l'esistenza di fattori ambientali che influenzano la mortalità per cirrosi del fegato.

Prosp. 1.7 — VARIABILITÀ RELATIVA DELLA MORTALITÀ PER CIRROSI, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ'.

SESSO	CLASSI DI ETÀ' (anni)													TOTALE
	Fino a 25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-∞	
Maschi	57,08	48,91	103,24	64,77	56,12	59,56	52,91	45,98	46,71	36,67	31,60	27,06	22,82	<b>47,27</b>
Femmine	116,67	54,43	43,16	69,96	55,20	43,65	57,43	43,55	28,52	29,91	31,51	35,24	31,37	<b>34,39</b>
TOTALE	74,28	52,36	94,25	66,33	52,51	54,69	53,11	41,65	36,94	32,25	26,80	21,64	24,12	<b>42,25</b>

## 2. LA MORTALITÀ PER CIRROSI DEL FEGATO IN ALCUNI PAESI

Le considerazioni svolte nel precedente capitolo possono essere completate da una breve analisi comparativa della mortalità per cirrosi del fegato dell'Italia con quella di alcuni Paesi europei ed extra-europei. Va però ricordato che una rigorosa comparabilità dei dati presuppone una ragionevole uniformità nei criteri di rilevazione dei dati. I confronti tra Paesi opportunamente scelti consentono, sia pure con al-

(a) Questa variabilità è stata calcolata in base al rapporto percentuale tra lo scostamento semplice medio dalla media aritmetica e la stessa media aritmetica. — (b) Cfr. N. FEDERICI: *La mortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane*. Atti del 3° Simposio di Statistica Medica, Annali di Statistica, Serie VIII, vol. 19, Roma, 1965.

cune riserve, di orientarsi in linea di massima sullo stato del fenomeno in tali Paesi e di acquisire interessanti elementi sulle differenze con le regioni italiane.

Nella presente analisi ci si è limitati a considerare alcuni Paesi (Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania Occidentale, Giappone, Norvegia, Regno Unito, Svezia, Stati Uniti d'America) nei quali le condizioni igienico-sanitarie hanno raggiunto un livello in linea di massima soddisfacente e comunque non inferiore a quello dell'Italia e per i quali si dispone di statistiche sanitarie dettagliate ed attendibili. Per i motivi già ricordati si è ritenuto opportuno non limitare l'analisi alla sola mortalità per cirrosi, ma si è cercato di porre in luce, sia pure rapidamente, il diverso livello della mortalità generale. Per effettuare i confronti sono stati utilizzati i dati del periodo 1956-63, desunti dalle pubblicazioni dell'OMS. Sarebbe stato desiderabile utilizzare lo stesso periodo considerato per i confronti regionali (1955-1964), ma non è stato possibile disporre per tutti i Paesi presi in esame dei dati relativi ai due anni estremi.

In analogia a quanto fatto per i confronti regionali, in primo luogo sono stati calcolati i tassi medi annui di variazione (prosp. 2.1) che permettono di confrontare per ciascun Paese l'evoluzione della mortalità

Prosp. 2.1 — TASSI MEDI ANNUI PERCENTUALI DI VARIAZIONE DELLA MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE E PER CIRROSI NEL PERIODO 1956-63.

P A E S I	TUTTE LE CAUSE	CIRROSI
Francia . . . . .	— 1,45	0,54
Belgio . . . . .	— 0,55	2,00
Germania Occidentale . . . . .	0,30	5,82
Regno Unito . . . . .	— 0,39	1,18
Svezia . . . . .	0,57	2,92
Norvegia . . . . .	1,24	— 0,60
Danimarca . . . . .	1,45	2,58
Finlandia . . . . .	..	0,66
Giappone . . . . .	— 1,35	1,80
U.S.A. . . . .	0,12	1,92
Italia . . . . .	0,36	4,61

generale con quella per cirrosi del fegato. In tutti i Paesi, ad eccezione della Norvegia, i tassi di variazione relativi alla mortalità per cirrosi risultano sensibilmente maggiori di quelli della mortalità generale. In particolare in 4 Paesi (Belgio, Francia, Giappone, Regno Unito) ad una diminuzione della mortalità generale corrisponde un aumento di quella per cirrosi. In Finlandia, mentre la prima rimane costante, la seconda

presenta un tasso medio annuo di variazione pari a 0,66%. La Norvegia, invece, è l'unico Paese per il quale si ha un aumento della mortalità generale, al tasso medio annuo dell'1,45%, ed una diminuzione, anche se poco sensibile, della mortalità per cirrosi, al tasso medio annuo dello 0,6%.

Si può anche stabilire, sia pure con le riserve che i diversi livelli di mortalità generale e le differenti strutture per età della popolazione suggeriscono, una graduatoria tra i Paesi considerati. L'incremento più alto della mortalità per cirrosi del fegato si osserva per la Germania Occidentale (5,8) e per l'Italia (4,6), che presentano tassi d'incremento della mortalità generale molto vicini (rispettivamente 0,30 e 0,36). Seguono nell'ordine: Svezia (2,9), Danimarca (2,6), Belgio (2,0), USA (1,9), Giappone (1,8), Regno Unito (1,2). Per i rimanenti Paesi, ad eccezione sempre della Norvegia, si osservano tassi ancora positivi ma inferiori all'1%.

Per effettuare dei confronti tra i livelli di mortalità generale e per cirrosi si riportano nel prospetto 2.2 i quozienti medi dei periodi 1955-57 e 1960-62, nonché i valori dell'incidenza della mortalità per cirrosi del

Prosp. 2.2 — MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER TUTTE LE CAUSE E PER CIRROSI IN ALCUNI PAESI NEI TRIENNI 1955-57 E 1960-62 (Quozienti per 100.000 abitanti)

P A E S I	1955-1957			1960-1962		
	Tutte le cause (a)	Cirrosi (b)	$\frac{b}{a} \cdot 100$	Tutte le cause (c)	Cirrosi (d)	$\frac{d}{c} \cdot 100$
Belgio . . . . .	1.200	8,6	0,7	1.210	9,7	0,8
Danimarca . . . . .	910	7,5	0,8	970	7,8	0,8
Finlandia . . . . .	910	3,4	0,4	930	3,5	0,4
Francia . . . . .	1.200	29,6	2,5	1.130	31,3	2,8
Germania Occidentale .	1.110	14,5	1,3	1.120	19,5	1,7
Giappone . . . . .	790	9,3	1,2	730	10,0	1,4
Norvegia . . . . .	880	3,6	0,4	960	3,8	0,4
Regno Unito . . . . .	1.160	2,8	0,2	1.200	3,0	0,2
Svezia . . . . .	970	5,2	0,5	1.000	5,9	0,6
U.S.A. . . . .	950	10,9	1,1	950	11,7	1,2
Italia . . . . .	960	15,1	1,5	1.005	20,1	2,0

fegato rispetto a quella generale. Anche in questo caso si è preferito riferirsi a quozienti medi per evitare l'influenza delle oscillazioni di quelli annuali.

In tutti i Paesi, anche se con diversa entità, si è verificato dal periodo 1955-57 a quello 1960-62 un aumento della mortalità per cirrosi con un incremento maggiore in Italia (da 15,1 a 20,1 per 1.000 abitanti

con un incremento del 33,1%). Si osserva, inoltre, una forte variabilità dell'incidenza della mortalità per cirrosi su quella generale da Paese a Paese: infatti, riferendoci al periodo 1960-62, dall'incidenza dello 0,2% del Regno Unito si passa al 2,8% della Francia. Seguono nell'ordine l'Italia (2,0), la Germania Occidentale (1,7), il Giappone (1,4), gli Stati Uniti d'America (1,2), il Belgio (0,8), la Danimarca (0,8), la Svezia (0,6), la Norvegia (0,4) e la Finlandia (0,4).

I valori fin qui riportati ci forniscono solo elementi globali di giudizio, mentre per una più approfondita analisi non si può prescindere dall'esame dei quozienti specifici relativi al sesso ed all'età. Per quanto riguarda il sesso, nei Paesi considerati, come in Italia a livello regionale e in complesso, la mortalità per cirrosi è più bassa nelle femmine e ciò in quasi tutte le classi di età (prosp. 2.3). Tale vantaggio delle femmine è minore nei Paesi in cui il livello della mortalità per cirrosi è più basso. Infatti nel Regno Unito, in Norvegia e in Finlandia, che, come già detto, presentano i più bassi livelli di mortalità, si osserva che i quozienti dei maschi risultano molto vicini a quelli delle femmine.

Per quanto riguarda l'età, si osserva che nella maggior parte dei Paesi la mortalità per cirrosi cresce con il crescere dell'età. Alcune diversità potrebbero rilevarsi da un più approfondito esame delle singole età: tale analisi, però, oltre a risultare laboriosa, non permetterebbe di apprezzare quantitativamente le differenze territoriali e pertanto per più approfondite considerazioni sull'influenza dell'età si rimanda ad un'altra comunicazione presentata in questo Simposio (a). Per una visione sintetica si possono invece considerare i quozienti standardizzati calcolati assumendo come popolazione « tipo » la struttura della popolazione italiana al censimento 1961 (prosp. 2.4).

I valori dei coefficienti di variazione, riportati nell'ultima riga del prospetto, mostrano come le diversità tra i vari Paesi, assai accentuate per i quozienti effettivi, permangono ancora sensibili, soprattutto per i maschi, anche per quelli standardizzati.

In definitiva si può osservare che, pur avendo considerato Paesi abbastanza omogenei dal punto di vista delle condizioni igienico-sanitarie, esiste, in analogia a quanto si verifica per le regioni italiane, una notevole variabilità territoriale della mortalità per cirrosi. Ciò potrebbe avvalorare l'ipotesi che l'aumento della mortalità per tale causa non sia dovuto al miglioramento delle diagnosi ma piuttosto, oltre che all'invecchiamento della popolazione, anche ad altri fattori legati o alla differente selezione attuata dalle diverse malattie o al diverso tenore di vita.

---

(a) Cfr. M. NATALE: *Influenza del fattore età sulla mortalità per cirrosi epatica.*

Prosp. 2.3 — MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER CIRROSI IN ALCUNI PAESI NEL TRIENNIO 1960-1962, PER SESSO E ALCUNE CLASSI DI ETÀ  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

CLASSI DI ETÀ (anni)	Italia	Germania Occid.	Francia	Belgio	Regno Unito	Svezia	Finlandia	Norvegia	Danimarca	U.S.A.	Giappone
<b>MASCHI</b>											
25 - 30	1,0	1,0	1,2	0,3	0,2	—	—	—	0,2	1,5	1,5
30 - 35	3,1	2,1	5,5	1,1	1,0	0,7	0,5	—	1,9	5,0	3,3
35 - 40	7,9	5,3	12,6	2,3	1,0	1,2	1,6	0,5	1,8	10,7	6,1
40 - 45	16,5	11,3	26,6	5,0	2,2	4,3	3,0	2,8	3,8	19,5	12,3
45 - 50	28,4	21,5	50,3	10,4	3,6	6,5	6,1	3,3	8,7	31,2	20,1
50 - 55	52,5	38,6	85,8	18,0	6,3	11,9	9,5	8,0	7,3	43,6	29,4
55 - 60	80,0	58,4	128,6	27,6	7,7	15,4	15,3	11,8	18,9	49,4	40,9
60 - 65	112,9	84,4	167,1	38,8	10,8	21,8	16,2	15,8	17,7	50,4	55,0
65 - 70	149,4	110,8	188,9	51,6	14,0	26,1	21,5	18,2	30,6	59,7	75,5
70 - 75	160,4	137,9	180,2	52,3	14,7	32,2	22,6	25,5	37,4	52,2	109,6
75 - 80	145,5	159,8	137,9	69,6	14,1	28,5	37,2	17,3	42,6	45,3	143,8
80 - 85	91,8	142,6	70,2	78,2	13,4	32,8	49,5	15,5	41,4	39,6	182,4
<b>FEMMINE</b>											
25 - 30	1,0	0,4	1,4	0,4	0,1	0,6	—	0,3	0,2	1,5	0,7
30 - 35	1,5	1,0	5,2	1,0	0,3	0,6	0,2	0,3	0,7	4,0	1,3
35 - 40	2,6	2,1	10,7	1,7	1,0	1,2	1,1	0,2	0,8	7,6	2,5
40 - 45	5,7	3,3	19,6	3,4	1,1	1,4	1,2	0,8	2,1	12,4	4,2
45 - 50	8,9	5,7	29,0	4,7	1,9	2,7	1,2	2,5	3,5	17,9	7,9
50 - 55	16,3	10,2	40,9	8,1	3,4	4,9	2,9	2,9	5,8	20,8	13,4
55 - 60	26,7	17,8	49,1	11,1	5,2	6,9	3,7	4,4	12,4	19,2	18,5
60 - 65	35,5	28,6	54,4	16,6	7,5	10,1	8,4	8,0	22,3	19,5	27,0
65 - 70	44,3	45,1	60,1	21,3	9,0	10,9	12,3	11,8	33,7	19,9	38,8
70 - 75	50,0	64,1	48,8	27,0	11,2	18,8	24,4	15,4	55,3	19,8	58,2
75 - 80	53,2	90,4	36,4	33,5	10,7	25,0	13,0	21,2	72,7	20,0	82,6
80 - 85	44,5	95,3	20,6	8,4	8,5	30,2	18,9	31,2	78,6	20,4	97,0
<b>TOTALE</b>											
25 - 30	1,0	1,0	1,3	0,4	0,2	0,3	—	0,2	0,2	1,5	1,1
30 - 35	2,3	1,5	5,4	1,0	0,4	0,6	0,3	0,1	1,3	4,5	2,3
35 - 40	5,2	3,5	11,7	2,0	1,0	1,2	1,3	0,4	1,3	9,1	4,2
40 - 45	10,3	6,7	23,1	4,2	1,6	2,8	2,0	1,8	2,9	15,9	7,5
45 - 50	18,4	12,5	39,5	7,5	2,7	4,6	3,4	2,9	6,0	24,4	13,6
50 - 55	34,0	22,7	62,8	13,0	4,8	8,4	6,0	5,4	6,5	32,0	21,2
55 - 60	52,3	36,6	87,5	19,0	6,4	11,0	8,9	8,0	15,5	34,0	29,5
60 - 65	70,9	53,1	106,3	26,9	9,0	15,7	11,7	11,7	20,1	34,2	40,8
65 - 70	89,3	71,3	110,8	34,6	11,1	18,0	16,0	14,8	32,3	38,5	56,3
70 - 75	96,9	93,7	98,4	37,8	12,6	24,9	23,7	20,0	47,1	34,5	81,1
75 - 80	92,6	118,9	72,3	48,4	11,9	26,5	21,4	19,5	59,0	31,2	106,9
80 - 85	64,3	114,8	36,5	53,5	10,1	31,4	28,9	24,4	61,5	28,2	127,2

Prosp. 2.4 — QUOZIENTI EFFETTIVI E QUOZIENTI STANDARDIZZATI DI MORTALITÀ PER CIRROSI IN ALCUNI PAESI NEL 1961  
(Per 100.000 abitanti)

P A E S I	M A S C H I			F E M M I N E		
	Quozienti effettivi	Quozienti standar- dizzati	Numeri indici	Quozienti effettivi	Quozienti standar- dizzati	Numeri indici
	Q	Q	( $\bar{Q} = 100$ )	Q	$\bar{Q}$	( $\bar{Q} = 100$ )
Belgio . . . . .	11,6	9,8	118,4	6,4	5,2	123,1
Danimarca . . . . .	6,9	7,8	88,5	9,0	8,5	105,9
Finlandia . . . . .	4,6	5,8	79,3	2,6	2,8	92,9
Francia . . . . .	41,6	37,9	109,8	19,2	17,5	109,7
Germania Occidentale . . . . .	25,3	22,5	112,4	12,5	11,0	113,6
Giappone . . . . .	12,5	18,2	68,7	7,3	10,8	67,6
Norvegia . . . . .	3,8	3,8	—	3,3	3,1	106,5
Regno Unito . . . . .	3,5	3,2	109,4	2,8	2,3	121,7
Svezia . . . . .	7,5	7,1	105,6	4,5	4,0	112,5
U.S.A . . . . .	15,1	15,9	95,0	7,6	8,3	91,6
Italia . . . . .	27,2	27,2	—	10,1	10,1	—
<i>Coefficienti di variazione</i>	83,4	77,6		63,7	61,4	

3. TAVOLE TERRITORIALI DI MORTALITÀ PER CIRROSI DEL FEGATO, MALATTIE CARDIOVASCOLARI E TUMORI BRONCOPOLMONARI PER IL PERIODO 1960-62

Nei precedenti capitoli i confronti regionali ed internazionali sono stati effettuati considerando i quozienti specifici di mortalità che, come è noto (a), forniscono misure approssimate per eccesso della probabilità di morte. Essendosi però rese disponibili nel corso della preparazione della presente comunicazione le tavole di mortalità per regioni della popolazione italiana costruite dall'Istituto Centrale di Statistica (b) si è ritenuto di completare l'analisi procedendo alla determinazione, a livello regionale, delle probabilità di morte per cirrosi del fegato. Inoltre, allo scopo di fornire agli studiosi elementi per l'individuazione di eventuali caratteristiche comuni tra la mortalità per cirrosi del fegato e quella per altre cause che in questi ultimi anni hanno presentato un notevole incremento, si è ritenuto opportuno procedere alla costruzione di tavole territoriali di mortalità anche per le malattie cardiovasco-

(a) Cfr. N. FEDERICI: *Lezioni di demografia*, Roma, 1965. — (b) Cfr. ISTAT: *Tavole di mortalità per regioni e cause di morte della popolazione italiana, 1960-62*. Annali di Statistica, Serie VIII, vol. 19, Roma 1966.

lari (a) e i tumori broncopolmonari. Si precisa inoltre che, avendo utilizzato come base del calcolo delle probabilità di morte per le suddette cause le tavole regionali per il periodo 1960-62, tutti i dati riportati nel presente capitolo si riferiscono al triennio 1960-62 (b).

Prima di esaminare le principali caratteristiche territoriali della mortalità secondo le cause considerate desumibili dall'esame dei valori delle probabilità di morte, si illustra brevemente la metodologia adottata per la costruzione delle tavole stesse. Con riferimento ad una collettività di individui la determinazione della probabilità pura di morte ad una certa età  $x$  e per l' $i^{\text{ma}}$  causa di eliminazione può, come è noto, effettuarsi in base allo schema di Lexis (c), tenendo conto del fatto che la collettività considerata oltre che alla mortalità per la causa presa in esame è soggetta anche ad eliminazioni per emigrazione e per mortalità dovuta alle rimanenti cause. In base quindi ai principi dello schema di Lexis e con riferimento al grafico 4, si consideri l'aggregato (ABCD) relativo ai punti di eliminazione per morte dovuta alla causa  $i^{\text{ma}}$  nel periodo triennale  $T$  (comprendente gli anni  $t-1$ ,  $t+1$ ). Essendo la collettività aperta, nell'aggregato in questione possono entrare a far parte elementi in età compresa tra  $x$  e  $x+1$ , entrati in tempi successivi per immigrazione. Occorre, inoltre, tener presente che dalla collettività stessa escono gli individui che nel periodo di osservazione sono emigrati o morti per cause diverse da quella considerata. Ponendo

$d_i(\text{ABCD})$  = morti del periodo di osservazione per la causa di morte considerata in età  $x$ ,  $x+1$ , nati negli anni  $t-1-x$  e  $t-x$ ;

$l(\text{AB})$  = sopravviventi all'età  $x$ ;

$\Delta_e(\text{ABCD})$  = saldo tra emigranti e immigranti in età  $x$ ,  $x+1$ , nati nel periodo  $t-1-x$  e  $t-x$ ;

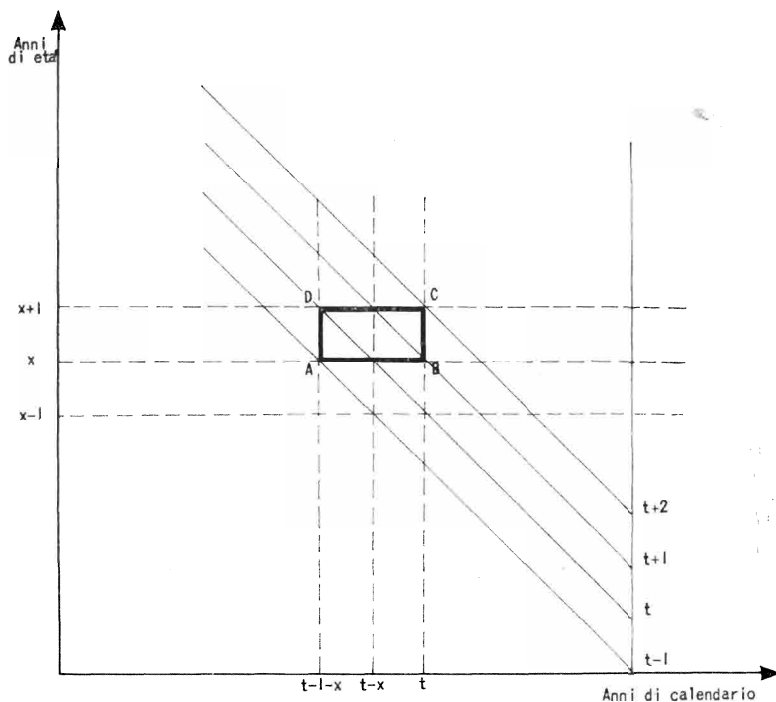
$d_j(\text{ABCD})$  = morti per cause diverse da quella considerata in età  $x$ ,  $x+1$ , nati negli anni  $t-1-x$  e  $t-x$ ;

la probabilità che un individuo in età compresa tra  $x$  e  $x+1$  sia stato eliminato per la causa  $i^{\text{ma}}$  può scriversi

$$q_x^{(i)} = \frac{d_x^{(i)}(\text{ABCD})}{l_x(\text{AB}) - \frac{1}{2} \Delta_e(\text{ABCD}) - \frac{1}{2} d_x^{(i)}(\text{ABCD})} \quad [1]$$

(a) La scelta delle malattie cardiovascolari e dei tumori broncopolmonari è stata suggerita anche dalla circostanza che soltanto per questi gruppi di cause si disponeva dei relativi dati a livello regionale. Infatti per quanto concerne le malattie cardiovascolari le distribuzioni regionali per età e sesso sono state desunte dalla relazione « *La mortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane* », presentata dalla prof.ssa N. FEDERICI al 3° Simposio di Statistica Medica organizzato dall'ISTAT nel novembre 1964. Per quanto concerne i tumori broncopolmonari, le distribuzioni territoriali per sesso ed età sono state desunte dalla comunicazione « *Analisi statistica della mortalità per tumori broncopolmonari in Italia* », presentata da I. FRACASSO e R. GUARINI al 2° Simposio di Statistica Medica nell'ottobre 1963. — (b) per i motivi che hanno suggerito la scelta di tale periodo cfr. F. GIUSTI: *Mortalità generale in base alle tavole 1960-62*. Annali di Statistica. Serie VIII, vol. 19, Roma, 1966. — (c) Cfr. B. BARBERI: *Appunti di demografia*. Ed. Ricerche, Roma 1963; A. DEL CHIARO: *Tavole di eliminazione*. Ed. Scientifiche Einaudi, Torino, 1958.

In tale espressione si è supposto che gli individui della collettività immigrati, emigrati e morti per cause diverse da quella considerata siano in media esposti al rischio di morte soltanto per mezzo anno.



Graf. 4 — Schema di Lexis

Non è stato possibile considerare nel nostro calcolo il movimento migratorio (a) in quanto non si dispone a livello regionale di attendibili distribuzioni analitiche necessarie per la determinazione dei quozienti. D'altra parte è da osservare che le distorsioni introdotte non considerando il movimento migratorio risultano, tenuto conto degli ordini di grandezza delle probabilità di morte per le età per le quali risulta più forte il movimento migratorio, sostanzialmente trascurabili (b). Parimenti ragioni di tempo hanno suggerito di non considerare nel calcolo dei quozienti  $q_x^{(i)}$  gli elementi della collettività deceduti per cause diverse da quella per la quale si costruisce la tavola. Ciò però non dovrebbe introdurre distorsioni apprezzabili. Infatti, tenendo presente che

(a) Per gli aspetti relativi alla definizione e valutazione del movimento migratorio cfr. A. GIANNONE: *Appunti di istituzioni di statistica economica*. Ed. Ricerche, Roma 1968. — (b) In merito agli effetti distorsivi dell'esclusione del movimento migratorio sui valori dei quozienti di mortalità cfr. S. SOMOGYI: *La misura della mortalità della popolazione italiana attraverso le tavole di eliminazione*. Correlazione al XX Congresso Nazionale di Igiene, Roma, Aprile 1958; F. GIUSTI: *Mortalità generale in base alle tavole 1960-62*. Annali di Statistica, Serie VIII, vol. 19, Roma, 1966.



il denominatore dell'espressione [1], trascurando la componente migratoria, può scriversi

$$l_x - \frac{1}{2} d_x^{(i)} = l_x - \frac{1}{2} l_x q_x^{(i)}$$

si può osservare che il valore  $q_x^{(i)}$ , come si desume dalle tavole di mortalità recentemente costruite dall'ISTAT, risulta non superiore all'1% per le età comprese tra 1 e 60 anni e superiore al 10% per le età comprese tra 60 e 80 anni. Da ciò consegue che, non considerando gli elementi della collettività deceduti per cause diverse della  $i^{ma}$ , si ha una sottovalutazione non superiore al 5‰ per i quozienti relativi alle età comprese tra 1 e 60 anni ed una sottovalutazione non superiore al 5% per le età comprese tra 60 ed 80 anni. Distorsioni sensibilmente maggiori si hanno evidentemente per le rimanenti età. Pur trattandosi di età nelle quali il numero dei morti risulta generalmente molto scarso, per ovviare in qualche modo a queste distorsioni, che del resto risulterebbero evidenti dall'esame dei grafici delle probabilità di morte per tali età, si è ritenuto opportuno raggruppare i dati in un'unica classe. E' da tenere inoltre presente che i dati, pur se sottovalutati, dovrebbero rientrare nei limiti di un'accettabile approssimazione.

In base alle precedenti considerazioni si è ritenuto quindi abbastanza ragionevole non considerare nel calcolo dei quozienti il movimento migratorio (a) e i morti per le rimanenti cause. Pertanto si è partiti dalla seguente espressione semplificata

$$q_x^{(i)} = \frac{d_x^{(i)}}{l_x} \quad [2]$$

che può anche scriversi:

$$q_x^{(i)} = \frac{d_x^{(i)}}{l_x} \frac{d_x^{(i)}}{d_x} = q_x \frac{d_x^{(i)}}{d_x} \quad [3]$$

In merito a quest'ultima espressione è da osservare che essa, essendosi riferiti a contingenti rettangolari, presupporrebbe la conoscenza per ciascuna causa e per ciascuna età  $x$  dei deceduti dagli anni di nascita  $t-1-x$  e  $t-x$ . Poiché invece, come è noto, le statistiche per cause di morte forniscono morti in età  $x, x+1$  durante il periodo di osservazione, ci si dovrà riferire a contingenti parallelogrammici. Pertanto ponendo:  $M_x^{(i)}$  = numero dei morti nel periodo  $t$  in età  $x, x+1$  per la causa  $i$ ;  $M_x$  = numero totale dei morti in età  $x, x+1$  nel periodo  $t$ ; la [3] può scriversi

$$q_x^{(i)} = q_x' \frac{M_x^{(i)}}{M_x} \quad [4]$$

(a) Anche nella costruzione delle tavole di mortalità per cause recentemente effettuate dall'ISTAT sono stati considerati i viventi al netto del saldo migratorio. Cfr. R. ANGELONI: *Mortalità per cause nel periodo 1960-62. Aspetti metodologici*. Annali di Statistica, Serie VIII, vol. 19, Roma, 1966.

Affinché la [4] conduca agli stessi risultati della [3] occorre evidentemente che risulti

$$q_x = q'_x; \quad \frac{d_x^{(i)}}{d_x} = \frac{M_x^{(i)}}{M_x} \quad [5]$$

E' da tener presente che in pratica le divergenze tra tali valori, come si è avuto modo di verificare nella costruzione delle tavole di mortalità regionali, risultano quasi trascurabili.

Giova inoltre ricordare che la relazione [4] fornisce la probabilità di morte per la causa  $i$  per le singole età  $x$  degli individui della collettività. Ora nella costruzione delle presenti tavole regionali di mortalità per causa, pur disponendo dei decessi per singola età, in considerazione dello scarso numero di casi rilevati si è ritenuto opportuno raggruppare i decessi in classi pluriennali di età. Pertanto, si è reso necessario riferirsi alla formula

$$q_{x, x+k}^{(i)} = q_{x, x+k} \frac{M_{x, x+k}^{(i)}}{M_{x, x+k}} \quad [6]$$

dove il valore  $k$  è stato assunto pari a 5 per le età non inferiori a 40 anni, mentre per le rimanenti età si sono assunti valori diversi in relazione all'entità del numero dei decessi dovuti alla causa considerata. L'espressione [6], com'è noto, fornisce la cosiddetta probabilità media di morte per una determinata causa, cioè la probabilità che un individuo di età compresa nella classe  $x, x+k$  muoia per quella causa entro un anno.

Infine, sostituendo al posto di  $q_{x, x+k}$  la probabilità  $q'_{x, x+k}$  che un individuo in età precisa  $x$  muoia prima di compiere l'età  $x+k$ , la [6] si modifica nella seguente espressione

$$q_{x, x+k}^{(i)} = q'_{x, x+k} \frac{M_{x, x+k}^{(i)}}{M_{x, x+k}} \quad [7]$$

che fornisce la cosiddetta probabilità quinquennale di morte per la causa  $i$ , cioè la probabilità che un individuo in età precisa  $x$  muoia per quella causa prima di compiere l'età  $x+k$ .

Per consentire il confronto con altri studi sulla mortalità per causa nei quali sono state considerate probabilità differite (a), le probabilità che si riportano nella presente ricerca sono state calcolate utilizzando

---

(a) Cfr. G. DE MEO: *Ricerche statistiche sulle cause di morte nella popolazione italiana ed in una collettività di assicurati sulla vita*. Rendiconto della R. Accademia delle Scienze Fisiche e Matematiche, Serie IV, vol. 6, 1930; ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA: *Mortalità per cause nel periodo 1960-62 in Italia*. Relazione a cura di R. ANGELONI. Annali di Statistica, Serie VIII, vol. 19, Roma 1966; M. BARBERI: *Sulle tavole di mortalità per cause della popolazione italiana*. Riv. Ital. di Econ., Demog. e Stat., vol. 17, 1963.

Prosp. 3.1 — RAPPORTI PER 1.000 TRA LE PROBABILITÀ DI MORTE DEI MASCHI E QUELLE  
DELLE FEMMINE NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
Cirrosi epatica

REGIONI	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80+
Piemonte e V. A. . . . .	575,0	1.337,7	4.902,2	2.382,2	3.446,4	4.092,9	4.376,3	3.448,4	4.263,8	4.266,2	3.327,1	2.238,6
Liguria . . . . .	—	—	5.341,5	2.801,1	3.127,6	2.075,5	2.660,6	2.792,6	2.547,1	3.624,2	5.539,5	1.876,7
Lombardia . . . . .	1.616,7	2.775,0	4.235,0	2.709,1	4.590,4	3.821,7	4.085,8	4.921,1	4.115,9	4.282,6	3.306,0	3.178,0
Trentino - A. A. . . . .	—	—	2.254,8	1.974,7	1.338,3	1.879,0	1.769,4	3.336,4	2.523,0	2.236,6	2.880,8	3.646,0
Veneto . . . . .	1.057,1	1.938,5	3.387,3	4.757,0	3.570,8	2.969,5	3.010,9	3.138,7	3.100,1	2.911,3	2.761,8	1.274,8
Friuli - V.G. . . . .	—	—	1.712,8	4.484,0	3.964,7	2.283,7	3.123,8	4.030,4	3.542,3	1.892,0	1.815,4	2.657,2
Emilia - Romagna . . . . .	—	1.054,3	2.362,5	3.233,6	1.951,4	3.580,1	4.237,9	3.960,0	3.754,3	4.180,3	4.887,5	1.372,5
Marche . . . . .	—	398,4	—	7.467,7	1.795,0	3.001,7	3.835,7	2.238,5	2.840,7	2.481,9	2.530,1	839,1
Toscana . . . . .	—	—	2.163,0	1.540,9	3.753,2	2.915,2	3.139,0	2.853,3	3.585,0	4.447,9	3.555,5	2.513,3
Umbria . . . . .	—	—	—	1.766,4	2.970,1	5.163,2	1.304,2	2.164,7	3.097,0	4.012,3	2.143,4	1.469,2
Lazio . . . . .	—	1.945,9	2.443,5	2.410,8	2.607,3	2.617,6	2.539,6	2.555,1	3.072,8	2.697,0	2.311,4	744,3
Campania . . . . .	—	657,1	4.640,0	3.176,5	2.432,3	3.131,9	2.445,8	1.963,5	2.238,7	1.849,8	1.212,4	1.300,3
Abruzzi e M. . . . .	—	—	3.680,0	1.840,0	1.080,1	1.968,9	2.914,6	3.541,4	1.812,0	2.167,4	5.926,3	1.089,4
Puglia . . . . .	—	295,6	1.844,6	2.377,7	3.714,9	1.819,2	1.502,5	1.307,9	2.561,3	2.315,7	1.683,1	1.917,7
Basilicata . . . . .	—	—	1.706,8	1.605,1	1.246,3	1.029,8	1.173,2	1.078,2	2.489,8	1.689,0	1.864,0	1.315,6
Calabria . . . . .	—	—	902,3	5.840,0	1.441,7	3.752,7	5.982,5	3.748,2	2.501,6	2.093,5	874,7	1.979,2
Sicilia . . . . .	—	—	1.435,5	3.243,9	2.225,0	3.860,5	1.570,6	1.839,3	2.361,3	2.220,5	2.015,6	2.192,7
Sardegna . . . . .	—	—	4.307,7	3.703,2	3.231,8	6.235,0	2.956,5	1.495,0	4.834,3	1.949,4	2.927,3	2.087,0
ITALIA . . . . .	1.633,3	2.094,6	3.031,5	2.889,7	3.204,6	3.169,2	2.897,8	3.066,0	3.243,5	3.094,1	2.643,9	1.763,9

Prosp. 3.2 — RAPPORTI PER 1.000 TRA LE PROBABILITÀ DI MORTE DEI MASCHI E QUELLE DELLE FEMMINE NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
Lesioni vascolari del sistema nervoso centrale

REGIONI	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	90+
Piemonte e V. A. . . . .	1.707,6	1.056,9	1.777,6	980,7	1.456,1	1.531,7	1.351,3	1.469,3	1.535,0	2.921,4	1.390,0	1.254,6	1.255,0	1.159,9	1.106,1
Liguria . . . . .	—	3.256,6	3.256,6	2.238,3	1.633,7	1.235,7	1.456,3	1.306,6	1.461,7	1.409,2	1.300,2	1.256,1	1.279,7	1.161,3	1.133,1
Lombardia . . . . .	1.554,4	2.518,6	3.087,7	1.823,7	971,9	1.328,3	1.305,3	1.612,0	1.697,5	1.398,4	1.319,5	1.280,3	1.198,9	1.082,5	858,0
Trentino - A. A. . . . .	—	—	511,0	1.483,1	242,3	2.544,9	1.533,0	1.779,9	1.420,2	1.261,6	1.397,7	1.127,6	846,5	992,1	957,1
Veneto . . . . .	6.506,4	3.088,7	1.089,7	1.230,8	1.775,6	1.240,4	1.369,3	1.454,6	1.252,5	1.272,9	1.324,4	1.059,1	1.131,6	972,2	916,8
Friuli - V.G. . . . .	—	2.359,6	4.127,4	691,8	877,8	2.298,7	1.347,9	1.497,2	1.504,9	1.202,2	1.205,8	1.082,9	972,3	823,0	1.183,7
Emilia - Romagna . . . . .	940,6	2.430,1	2.073,4	1.150,4	3.463,0	1.516,5	1.507,0	1.585,1	1.629,9	1.585,5	1.415,0	1.340,3	1.280,9	1.123,2	1.212,3
Marche . . . . .	—	2.503,7	1.061,9	676,0	1.138,4	1.442,7	980,4	1.235,2	1.552,2	1.199,8	1.156,2	1.117,6	1.089,9	960,6	1.114,0
Toscana . . . . .	1.911,4	2.883,5	837,6	2.216,0	2.031,2	1.130,3	1.396,8	1.597,3	1.496,1	1.418,2	1.329,9	1.143,2	1.228,7	1.170,4	1.225,2
Umbria . . . . .	—	—	1.010,3	726,5	1.151,2	1.112,1	1.069,5	1.446,0	1.362,4	1.413,7	1.140,2	1.460,3	1.339,5	1.261,7	1.372,9
Lazio . . . . .	4.399,3	727,2	2.411,6	2.722,2	782,5	1.087,4	1.052,5	1.766,0	1.393,2	1.262,5	1.297,1	1.350,6	1.239,6	1.260,9	962,2
Campania . . . . .	1.433,1	739,2	862,7	1.428,8	849,0	932,8	1.158,5	1.267,8	1.285,7	1.218,8	1.121,2	1.164,0	1.162,7	1.130,6	1.176,8
Abruzzi e M. . . . .	—	—	412,1	1.676,1	1.533,7	921,4	911,7	1.072,0	1.139,9	1.238,5	1.047,6	1.179,6	1.005,1	1.177,9	1.012,1
Puglia . . . . .	243,6	—	950,3	1.140,4	1.065,1	781,8	790,6	1.054,2	1.031,2	1.138,5	1.132,5	1.130,6	1.160,7	1.020,6	1.436,0
Basilicata . . . . .	—	—	1.080,3	1.801,1	1.064,1	738,4	543,8	790,4	903,1	1.085,0	1.026,3	1.192,9	1.068,7	1.073,7	1.807,4
Calabria . . . . .	—	1.125,2	331,5	2.600,4	2.965,5	753,7	846,5	1.007,3	1.257,5	1.161,5	984,2	986,5	1.110,1	1.054,3	1.048,3
Sicilia . . . . .	5.689,6	1.033,7	2.530,7	683,3	1.890,8	724,6	884,3	893,1	948,3	844,6	933,1	927,4	993,6	1.104,2	1.150,7
Sardegna . . . . .	3.687,6	1.534,2	176,1	9.967,9	1.766,6	1.101,6	1.242,5	1.060,2	1.347,8	1.179,5	1.135,7	1.050,4	1.153,1	1.232,4	1.014,9
ITALIA . . . . .	1.782,5	2.455,2	1.634,1	1.401,7	1.273,9	1.186,9	1.180,9	1.387,4	1.384,4	1.280,8	1.232,8	1.179,7	1.163,1	1.101,9	1.086,7

Prosp. 3.3 — RAPPORTI PER 1.000 TRA LE PROBABILITÀ DI MORTE DEI MASCHI E QUELLE DELLE FEMMINE NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
Arteriosclerosi del cuore e malattie delle coronarie

REGIONI	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	90+
Piemonte e V. A. . . . .	3.342,9	2.378,9	4.494,3	4.685,3	6.566,4	6.206,1	5.039,1	4.000,3	3.301,5	2.317,9	2.013,1	1.600,2	1.427,2	1.216,3	650,6
Liguria . . . . .	—	2.005,2	2.922,7	13.300,7	3.653,7	5.799,0	4.134,4	4.920,6	3.364,8	2.663,4	1.875,2	1.775,7	1.509,0	1.007,8	689,5
Lombardia . . . . .	1.207,5	2.891,0	7.120,4	14.385,1	8.582,2	8.501,0	4.762,8	4.527,2	3.090,5	2.146,7	1.676,2	1.356,9	1.085,1	1.242,7	762,8
Trentino - A. A. . . . .	—	4.707,1	2.458,1	14.763,1	2.758,0	10.308,4	5.999,5	4.127,4	2.958,7	2.835,0	1.420,9	2.069,6	1.247,1	1.542,1	588,8
Veneto . . . . .	5.752,9	10.604,7	5.460,3	5.515,6	4.031,0	5.424,5	4.467,4	3.961,4	3.189,5	2.233,5	1.801,2	1.357,0	1.149,3	1.067,3	923,1
Friuli - V.G. . . . .	—	933,6	5.582,1	12.320,7	3.192,4	4.757,6	3.172,7	3.354,7	2.738,1	2.134,0	2.132,9	1.438,6	1.450,2	1.554,1	1.950,7
Emilia - Romagna . . . .	1.644,0	4.116,8	9.633,7	8.444,2	6.525,8	5.180,8	6.062,6	4.975,6	3.819,1	2.792,9	1.745,9	1.417,8	1.222,5	999,0	1.376,5
Marche . . . . .	—	—	2.394,8	4.477,5	7.475,1	10.169,1	7.339,3	5.488,1	3.008,3	2.188,8	1.521,8	1.160,0	1.279,4	1.000,5	1.251,5
Toscana . . . . .	2.516,1	3.913,5	5.030,9	11.521,0	8.592,2	7.714,9	5.445,3	5.352,9	4.815,4	2.466,9	1.950,9	1.588,4	1.403,8	1.439,8	754,5
Umbria . . . . .	—	—	3.837,7	—	4.110,2	3.354,2	3.534,8	3.708,6	3.336,6	1.675,4	1.189,9	1.315,6	2.009,8	1.205,5	3.177,9
Lazio . . . . .	427,7	775,7	11.832,8	3.852,4	6.701,8	4.773,1	7.166,7	4.239,9	3.288,2	2.515,6	1.856,0	1.481,5	1.299,0	1.497,8	1.592,3
Campania . . . . .	1.905,6	2.545,8	1.992,2	5.162,5	4.107,3	3.565,5	4.801,4	3.451,3	3.037,0	2.009,3	1.841,9	1.357,6	1.345,3	906,8	908,3
Abruzzi e M. . . . .	—	—	—	3.052,0	3.618,6	4.555,8	6.104,1	3.059,0	2.880,7	2.315,5	1.618,4	1.367,3	1.579,6	1.342,8	456,3
Puglia . . . . .	1.426,8	523,2	1.536,0	1.957,6	5.093,2	3.816,3	4.031,4	4.144,6	2.379,7	2.239,8	1.437,8	1.446,4	1.044,1	1.614,6	1.563,0
Basilicata . . . . .	—	1.968,3	481,2	4.838,2	2.957,2	2.574,9	2.839,4	2.204,8	2.150,1	2.982,2	1.652,3	942,4	1.468,7	1.102,2	1.269,1
Calabria . . . . .	612,3	676,3	1.387,0	6.489,0	3.458,5	2.782,5	3.194,1	6.240,0	2.355,7	2.669,9	1.581,0	1.957,4	1.431,3	1.559,4	1.150,2
Sicilia . . . . .	4.126,7	1.868,0	3.355,8	4.372,8	4.920,9	5.828,6	5.163,4	4.067,4	3.217,9	2.284,3	1.838,2	1.412,2	1.168,9	1.283,7	1.359,2
Sardegna . . . . .	—	—	2.087,2	4.331,5	20.947,3	5.711,8	5.161,0	3.950,7	2.440,2	2.660,5	1.975,7	1.832,6	1.289,7	1.282,2	678,7
ITALIA . . . . .	1.987,4	2.879,1	4.124,0	6.161,1	5.623,0	5.638,2	4.901,2	4.268,9	3.178,7	2.327,9	1.769,5	1.444,4	1.252,5	1.206,2	1.034,6

Prosp. 3.4 — RAPPORTI PER 1.000 TRA LE PROBABILITÀ DI MORTE DEI MASCHI E QUELLE DELLE FEMMINE NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
Malattie del sistema circolatorio

REGIONI	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	90+
Piemonte e V. A. . . . .	1.071,2	1.308,0	1.489,1	1.794,3	1.992,5	1.828,0	2.043,8	3.536,5	2.870,2	1.418,0	1.245,8	1.083,1	1.068,5	986,3	864,6
Liguria . . . . .	1.178,6	1.141,8	1.982,7	1.992,2	1.758,2	2.478,6	1.762,3	2.398,5	2.348,5	1.757,7	1.264,5	1.112,6	1.036,5	991,0	1.002,3
Lombardia . . . . .	1.088,8	1.339,5	2.110,9	2.477,3	2.519,2	2.567,0	2.294,2	2.283,8	1.855,9	1.479,6	1.248,4	1.122,3	1.092,8	1.024,4	853,6
Trentino - A. A. . . . .	1.321,2	1.395,4	1.273,1	1.683,4	1.593,9	2.306,0	2.487,4	1.966,0	1.842,7	1.398,7	1.110,2	1.121,6	993,2	975,5	994,4
Veneto . . . . .	1.805,4	2.191,2	1.906,2	1.840,3	2.000,5	2.248,0	2.332,1	2.048,5	2.023,5	1.473,2	1.233,2	1.056,4	1.074,0	987,2	931,7
Friuli - V.G. . . . .	739,9	925,4	1.328,7	1.591,4	1.710,7	2.033,3	1.938,7	1.987,9	1.852,3	1.504,2	1.460,1	1.240,1	1.131,8	1.021,9	1.095,1
Emilia - Romagna . . . . .	703,1	1.131,8	2.000,2	2.336,3	1.742,9	1.941,9	2.297,6	2.484,8	2.115,1	1.670,7	1.322,9	1.148,8	1.094,7	1.030,7	1.037,1
Marche . . . . .	952,9	2.955,8	1.067,1	1.235,3	1.700,0	1.806,5	2.204,1	2.005,3	1.653,5	1.482,2	1.212,5	918,2	950,6	1.038,6	1.007,5
Toscana . . . . .	1.067,0	1.200,8	1.834,2	1.790,4	1.778,6	1.777,6	2.159,6	2.055,9	2.122,8	1.548,5	1.230,3	1.108,6	1.037,3	1.004,5	1.023,8
Umbria . . . . .	2.784,5	1.208,6	1.976,1	1.969,9	2.081,3	2.107,3	1.754,1	1.853,7	1.800,4	1.233,9	1.006,4	969,4	1.058,5	1.008,9	1.154,1
Lazio . . . . .	1.720,5	690,4	1.292,7	1.374,2	1.932,8	1.900,0	2.100,7	1.838,1	1.809,0	1.473,3	1.128,4	1.058,3	996,8	984,6	832,7
Campania . . . . .	936,2	846,1	810,5	1.508,7	1.202,3	1.294,1	1.688,9	1.502,9	1.508,2	1.135,7	1.121,4	921,1	944,2	899,3	1.033,4
Abruzzi e M. . . . .	305,6	1.339,8	1.010,7	1.021,5	874,3	1.614,2	1.267,1	1.266,9	1.483,7	1.251,2	971,0	915,2	1.020,3	887,9	1.129,1
Puglia . . . . .	784,5	581,5	687,5	796,2	1.197,9	977,4	1.337,9	1.425,8	1.329,5	1.329,5	961,9	960,0	961,9	976,3	1.152,2
Basilicata . . . . .	741,4	916,8	739,0	1.030,5	858,3	1.155,1	861,9	1.502,0	1.207,5	979,3	761,0	793,1	854,5	949,3	909,7
Calabria . . . . .	535,8	810,1	549,4	887,5	817,0	1.352,7	1.397,8	1.515,3	1.331,0	1.163,2	903,8	1.065,5	898,5	1.030,1	1.010,8
Sicilia . . . . .	771,9	763,2	771,2	879,2	935,6	1.307,4	1.593,8	1.626,1	1.441,8	1.225,2	1.043,0	906,2	922,6	1.002,3	1.019,1
Sardegna . . . . .	2.066,4	769,8	1.204,2	1.729,8	2.105,7	1.414,1	2.049,1	1.517,2	1.302,7	1.266,3	1.021,4	930,9	858,9	961,5	943,1
ITALIA . . . . .	966,5	993,0	1.236,8	1.485,3	1.594,9	1.796,4	1.936,2	1.924,1	1.759,2	1.403,5	1.164,3	1.037,1	1.009,9	976,1	966,3

## Prosp. 3.5 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI MEDIE DI MORTE PER 100.000

A — MA

35 - 40		45 - 50		50 - 55	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Friuli - V. G. . . . .	82,9	Lombardia . . . . .	266,7	Veneto . . . . .	476,9
Lombardia . . . . .	77,5	Friuli - V. G. . . . .	258,1	Lombardia . . . . .	460,9
Trentino - A. A. . . . .	69,9	Veneto . . . . .	257,1	Friuli - V. G. . . . .	379,1
Veneto . . . . .	69,1	Piemonte e V. A. . . . .	212,3	Trentino - A. A. . . . .	338,4
Piemonte e V. A. . . . .	45,1	Trentino - A. A. . . . .	134,5	Piemonte e V. A. . . . .	317,2
Lazio . . . . .	30,3	Sardegna . . . . .	115,7	Umbria . . . . .	297,4
Sardegna . . . . .	28,0	Campania . . . . .	111,4	Lazio . . . . .	195,8
Puglia . . . . .	27,3	Umbria . . . . .	99,5	Marche . . . . .	172,9
Campania . . . . .	23,2	Lazio . . . . .	92,3	Campania . . . . .	163,8
Basilicata . . . . .	22,7	Puglia . . . . .	87,3	Emilia-Romagna . . . . .	158,6
Liguria . . . . .	21,9	Toscana . . . . .	86,7	Puglia . . . . .	149,9
Marche . . . . .	19,9	Emilia-Romagna . . . . .	72,2	Toscana . . . . .	147,8
Toscana . . . . .	19,9	Sicilia . . . . .	71,2	Liguria . . . . .	145,7
Emilia-Romagna . . . . .	18,9	Calabria . . . . .	70,5	Sardegna . . . . .	135,3
Abruzzi e Molise . . . . .	18,4	Liguria . . . . .	61,3	Sicilia . . . . .	116,2
Sicilia . . . . .	17,8	Abruzzi e Molise . . . . .	60,7	Abruzzi e Molise . . . . .	107,5
Basilicata . . . . .	12,0	Basilicata . . . . .	50,1	Calabria . . . . .	104,7
Umbria . . . . .	8,2	Marche . . . . .	35,9	Basilicata . . . . .	62,3

B — FEM

Friuli - V. G. . . . .	48,4	Trentino - A. A. . . . .	100,5	Trentino - A. A. . . . .	180,1
Trentino - A. A. . . . .	31,0	Veneto . . . . .	72,0	Friuli - V. G. . . . .	166,0
Veneto . . . . .	20,4	Friuli - V. G. . . . .	65,1	Veneto . . . . .	160,6
Lombardia . . . . .	18,3	Piemonte e V. A. . . . .	61,6	Lombardia . . . . .	120,6
Puglia . . . . .	14,8	Lombardia . . . . .	58,1	Puglia . . . . .	82,4
Basilicata . . . . .	13,3	Abruzzi e Molise . . . . .	56,2	Piemonte e V. A. . . . .	77,5
Calabria . . . . .	13,3	Calabria . . . . .	48,9	Lazio . . . . .	74,8
Lazio . . . . .	12,4	Campania . . . . .	45,8	Liguria . . . . .	70,2
Sicilia . . . . .	12,4	Basilicata . . . . .	40,2	Basilicata . . . . .	60,5
Toscana . . . . .	9,2	Emilia-Romagna . . . . .	37,0	Marche . . . . .	57,6
Piemonte e V. A. . . . .	9,2	Sardegna . . . . .	35,8	Umbria . . . . .	57,6
Emilia-Romagna . . . . .	8,0	Lazio . . . . .	35,4	Abruzzi e Molise . . . . .	54,6
Sardegna . . . . .	6,5	Umbria . . . . .	33,5	Campania . . . . .	52,3
Abruzzi e Molise . . . . .	5,0	Sicilia . . . . .	32,0	Toscana . . . . .	50,7
Campania . . . . .	5,0	Puglia . . . . .	23,5	Emilia-Romagna . . . . .	44,3
Liguria . . . . .	4,1	Toscana . . . . .	23,1	Sicilia . . . . .	30,1
Marche . . . . .	—	Marche . . . . .	20,0	Calabria . . . . .	27,9
Umbria . . . . .	—	Liguria . . . . .	19,6	Sardegna . . . . .	21,7

ER CIRROSI EPATICA NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
CHI

55 - 60		65 - 70		75 - 80	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Lombardia . . . . .	652,1	Veneto . . . . .	1.167,8	Lombardia . . . . .	776,9
Veneto . . . . .	607,6	Lombardia . . . . .	1.015,4	Piemonte e V.A. . . . .	729,3
Friuli - V. G. . . . .	605,7	Friuli - V. G. . . . .	976,6	Veneto . . . . .	722,2
Piemonte e V.A. . . . .	491,9	Trentino - A. A. . . . .	829,3	Friuli - V. G. . . . .	706,9
Trentino - A. A. . . . .	485,0	Piemonte e V.A. . . . .	801,6	Trentino - A. A. . . . .	688,8
Liguria . . . . .	319,0	Umbria . . . . .	612,9	Emilia-Romagna . . . . .	659,3
Emilia-Romagna . . . . .	288,6	Lazio . . . . .	573,7	Lazio . . . . .	622,7
Umbria . . . . .	281,7	Emilia-Romagna . . . . .	542,5	Toscana . . . . .	602,3
Lazio . . . . .	279,1	Sardegna . . . . .	510,5	Sardegna . . . . .	588,1
Marche . . . . .	270,8	Toscana . . . . .	506,2	Basilicata . . . . .	563,3
Sardegna . . . . .	258,1	Liguria . . . . .	497,7	Abruzzi e Molise . . . . .	506,7
Toscana . . . . .	253,0	Puglia . . . . .	495,1	Umbria . . . . .	466,2
Campania . . . . .	248,0	Basilicata . . . . .	476,3	Puglia . . . . .	458,3
Abruzzi e Molise . . . . .	242,2	Campania . . . . .	465,2	Marche . . . . .	445,3
Puglia . . . . .	213,5	Sicilia . . . . .	414,4	Campania . . . . .	442,9
Calabria . . . . .	205,2	Marche . . . . .	394,0	Liguria . . . . .	413,8
Sicilia . . . . .	162,4	Abruzzi e Molise . . . . .	362,4	Sicilia . . . . .	310,4
Basilicata . . . . .	92,1	Calabria . . . . .	230,9	Calabria . . . . .	216,4

## INE

Trentino - A. A. . . . .	274,1	Veneto . . . . .	376,7	Friuli - V. G. . . . .	389,4
Umbria . . . . .	216,0	Trentino - A. A. . . . .	328,7	Campania . . . . .	365,3
Veneto . . . . .	201,8	Friuli - V. G. . . . .	275,7	Basilicata . . . . .	302,2
Friuli - V. G. . . . .	193,9	Lombardia . . . . .	246,7	Puglia . . . . .	272,3
Campania . . . . .	191,4	Campania . . . . .	207,8	Lazio . . . . .	269,4
Lombardia . . . . .	159,6	Abruzzi e Molise . . . . .	200,0	Veneto . . . . .	261,5
Puglia . . . . .	142,1	Umbria . . . . .	197,9	Calabria . . . . .	247,4
Liguria . . . . .	119,9	Liguria . . . . .	195,4	Trentino - A. A. . . . .	239,1
Piemonte e V.A. . . . .	112,4	Puglia . . . . .	193,3	Lombardia . . . . .	235,0
Lazio . . . . .	109,9	Basilicata . . . . .	191,3	Piemonte e V.A. . . . .	219,2
Sicilia . . . . .	103,6	Piemonte e V.A. . . . .	188,0	Umbria . . . . .	217,5
Sardegna . . . . .	87,3	Lazio . . . . .	186,7	Sardegna . . . . .	200,9
Abruzzi e Molise . . . . .	83,1	Sicilia . . . . .	175,5	Marche . . . . .	176,0
Toscana . . . . .	80,6	Emilia-Romagna . . . . .	144,5	Toscana . . . . .	169,4
Basilicata . . . . .	78,5	Toscana . . . . .	141,2	Sicilia . . . . .	154,0
Marche . . . . .	70,6	Marche . . . . .	138,7	Emilia-Romagna . . . . .	134,9
Emilia-Romagna . . . . .	68,1	Sardegna . . . . .	105,6	Abruzzi e Molise . . . . .	88,5
Calabria . . . . .	34,3	Calabria . . . . .	92,3	Liguria . . . . .	74,7



Prosp. 3.6 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI MEDIE DI MORTE PER 100.000 PER LESIONI  
A — MA

35 - 40		45 - 50		50 - 55	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Trentino - A. A. . . . .	61,43	Trentino - A. A. . . . .	229,07	Lombardia . . . . .	418,83
Sardegna . . . . .	55,92	Lombardia . . . . .	199,72	Trentino - A. A. . . . .	392,75
Lombardia . . . . .	51,41	Umbria . . . . .	170,08	Veneto . . . . .	392,07
Lazio . . . . .	34,11	Veneto . . . . .	165,46	Piemonte e V. A. . . . .	385,89
Veneto . . . . .	33,33	Emilia-Romagna . . . . .	157,69	Emilia-Romagna . . . . .	325,43
Campania . . . . .	31,69	Friuli - V. G. . . . .	152,45	Umbria . . . . .	321,80
Calabria . . . . .	28,37	Piemonte e V. A. . . . .	150,23	Campania . . . . .	310,26
Abruzzi e Molise . . . . .	28,36	Liguria . . . . .	127,81	Lazio . . . . .	288,88
Umbria . . . . .	27,23	Lazio . . . . .	125,19	Abruzzi e Molise . . . . .	266,99
Puglia . . . . .	26,73	Abruzzi e Molise . . . . .	123,05	Friuli - V. G. . . . .	255,90
Friuli - V. G. . . . .	25,41	Marche . . . . .	119,47	Puglia . . . . .	251,98
Piemonte e V. A. . . . .	25,40	Campania . . . . .	112,04	Liguria . . . . .	244,59
Marche . . . . .	25,27	Toscana . . . . .	109,61	Sicilia . . . . .	238,97
Liguria . . . . .	23,86	Puglia . . . . .	88,73	Toscana . . . . .	234,17
Emilia-Romagna . . . . .	22,72	Sicilia . . . . .	84,21	Sardegna . . . . .	231,92
Toscana . . . . .	20,72	Sardegna . . . . .	83,82	Marche . . . . .	225,27
Sicilia . . . . .	20,26	Calabria . . . . .	77,44	Calabria . . . . .	206,92
Basilicata . . . . .	20,10	Basilicata . . . . .	41,32	Basilicata . . . . .	166,75

## B — FEM

Trentino - A. A. . . . .	41,42	Umbria . . . . .	152,93	Lombardia . . . . .	320,88
Umbria . . . . .	37,48	Lombardia . . . . .	150,36	Puglia . . . . .	318,72
Marche . . . . .	37,38	Abruzzi e Molise . . . . .	133,54	Basilicata . . . . .	306,66
Friuli - V. G. . . . .	36,73	Veneto . . . . .	133,39	Umbria . . . . .	300,90
Sicilia . . . . .	29,65	Campania . . . . .	120,11	Abruzzi e Molise . . . . .	292,85
Lombardia . . . . .	28,19	Sicilia . . . . .	116,21	Veneto . . . . .	286,33
Veneto . . . . .	27,08	Lazio . . . . .	115,13	Piemonte e V. A. . . . .	285,56
Piemonte e V. A. . . . .	25,90	Puglia . . . . .	113,50	Lazio . . . . .	274,47
Puglia . . . . .	23,44	Emilia-Romagna . . . . .	103,98	Sicilia . . . . .	270,23
Campania . . . . .	22,18	Liguria . . . . .	103,43	Campania . . . . .	267,82
Emilia-Romagna . . . . .	19,75	Calabria . . . . .	102,74	Trentino - A. A. . . . .	256,20
Abruzzi e Molise . . . . .	16,92	Piemonte e V. A. . . . .	98,08	Calabria . . . . .	244,44
Lazio . . . . .	12,53	Toscana . . . . .	96,97	Marche . . . . .	229,77
Basilicata . . . . .	11,16	Trentino - A. A. . . . .	90,01	Emilia-Romagna . . . . .	215,94
Calabria . . . . .	10,91	Marche . . . . .	82,81	Friuli - V. G. . . . .	189,85
Liguria . . . . .	10,66	Sardegna . . . . .	76,09	Sardegna . . . . .	186,65
Toscana . . . . .	9,35	Friuli - V. G. . . . .	66,32	Liguria . . . . .	167,95
Sardegna . . . . .	5,61	Basilicata . . . . .	55,96	Toscana . . . . .	165,65

ASCOLARI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE, NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
CHI

55 - 60		65 - 70		75 - 80	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Lombardia . . . . .	945,95	Umbria . . . . .	3.494,61	Umbria . . . . .	11.590,00
Umbria . . . . .	834,94	Lombardia . . . . .	3.055,51	Marche . . . . .	9.635,14
Veneto . . . . .	769,86	Marche . . . . .	2.947,20	Abruzzi e Molise .	8.980,31
Lazio . . . . .	716,13	Abruzzi e Molise .	2.752,93	Lombardia . . . . .	8.526,59
Trentino - A. A. . .	693,10	Emilia-Romagna .	2.625,69	Emilia-Romagna .	8.007,16
Campania . . . . .	689,60	Veneto . . . . .	2.537,28	Toscana . . . . .	7.872,44
Emilia-Romagna .	679,85	Piemonte e V. A. .	2.486,48	Lazio . . . . .	7.870,81
Marche . . . . .	654,55	Lazio . . . . .	2.437,06	Basilicata . . . . .	7.851,85
Abruzzi e Molise .	624,54	Toscana . . . . .	2.435,84	Puglia . . . . .	7.296,21
Piemonte e V. A. .	620,66	Trentino - A. A. . .	2.426,52	Piemonte e V. A. .	7.225,08
Toscana . . . . .	590,46	Puglia . . . . .	2.403,76	Veneto . . . . .	6.817,71
Puglia . . . . .	555,37	Campania . . . . .	2.362,45	Campania . . . . .	6.650,60
Liguria . . . . .	534,27	Basilicata . . . . .	2.266,49	Sicilia . . . . .	6.383,02
Friuli - V. G. . . . .	529,68	Calabria . . . . .	2.221,92	Trentino - A. A. . .	6.090,47
Calabria . . . . .	468,43	Liguria . . . . .	1.907,92	Calabria . . . . .	5.954,41
Sicilia . . . . .	442,09	Sicilia . . . . .	1.797,07	Liguria . . . . .	5.434,88
Basilicata . . . . .	437,97	Sardegna . . . . .	1.642,25	Friuli - V. G. . . . .	5.078,60
Sardegna . . . . .	394,98	Friuli - V. G. . . . .	1.638,90	Sardegna . . . . .	4.764,43

## MINE

Lombardia . . . . .	586,81	Umbria . . . . .	2.471,94	Marche . . . . .	8.621,61
Abruzzi e Molise .	582,57	Marche . . . . .	2.456,37	Umbria . . . . .	7.936,89
Umbria . . . . .	577,40	Abruzzi e Molise .	2.222,77	Abruzzi e Molise .	7.612,75
Basilicata . . . . .	554,13	Lombardia . . . . .	2.185,06	Toscana . . . . .	6.886,17
Campania . . . . .	543,93	Sicilia . . . . .	2.127,62	Sicilia . . . . .	6.882,40
Marche . . . . .	529,91	Puglia . . . . .	2.111,38	Lombardia . . . . .	6.659,67
Veneto . . . . .	529,26	Basilicata . . . . .	2.088,98	Basilicata . . . . .	6.582,03
Puglia . . . . .	526,82	Veneto . . . . .	1.993,27	Puglia . . . . .	6.453,13
Sicilia . . . . .	494,99	Campania . . . . .	1.938,39	Veneto . . . . .	6.437,45
Calabria . . . . .	465,05	Lazio . . . . .	1.930,27	Calabria . . . . .	6.035,73
Emilia-Romagna .	428,89	Trentino - A. A. . .	1.923,39	Emilia-Romagna .	5.974,06
Piemonte e V. A. .	422,42	Calabria . . . . .	1.912,90	Lazio . . . . .	5.827,83
Liguria . . . . .	408,89	Toscana . . . . .	1.717,50	Piemonte e V. A. .	5.759,10
Lazio . . . . .	405,51	Emilia-Romagna .	1.656,02	Campania . . . . .	5.713,72
Trentino - A. A. . .	389,40	Sardegna . . . . .	1.392,35	Trentino - A. A. . .	5.401,17
Sardegna . . . . .	372,54	Friuli - V. G. . . . .	1.363,30	Friuli - V. G. . . . .	4.689,70
Toscana . . . . .	369,65	Liguria . . . . .	1.353,90	Sardegna . . . . .	4.535,99
Friuli - V. G. . . . .	353,78	Piemonte e V. A. .	851,14	Liguria . . . . .	4.326,91

Prosp. 3.7 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI MEDIE DI MORTE PER 100.000 PER ARTERIOSCLEROSI DEL  
A — MA

35 - 40		45 - 50		50 - 55	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Lombardia . . . . .	140,83	Lombardia . . . . .	497,48	Lombardia . . . . .	792,72
Trentino - A. A. . . . .	116,78	Trentino - A. A. . . . .	376,36	Emilia-Romagna . . . . .	697,38
Emilia-Romagna . . . . .	105,89	Piemonte e V. A. . . . .	376,34	Piemonte e V. A. . . . .	611,55
Piemonte e V. A. . . . .	101,53	Emilia-Romagna . . . . .	374,78	Trentino - A. A. . . . .	599,65
Basilicata . . . . .	92,41	Liguria . . . . .	320,80	Veneto . . . . .	590,50
Veneto . . . . .	91,77	Veneto . . . . .	320,37	Liguria . . . . .	579,81
Liguria . . . . .	89,78	Friuli - V. G. . . . .	311,81	Campania . . . . .	552,07
Campania . . . . .	87,66	Lazio . . . . .	299,08	Marche . . . . .	499,73
Calabria . . . . .	82,67	Campania . . . . .	284,10	Lazio . . . . .	488,34
Toscana . . . . .	82,26	Toscana . . . . .	275,73	Friuli - V. G. . . . .	483,20
Lazio . . . . .	69,15	Basilicata . . . . .	262,90	Toscana . . . . .	469,06
Friuli - V. G. . . . .	61,85	Sardegna . . . . .	252,52	Puglia . . . . .	424,19
Abruzzi e Molise . . . . .	61,59	Umbria . . . . .	247,64	Abruzzi e Molise . . . . .	412,76
Marche . . . . .	59,82	Marche . . . . .	239,89	Sicilia . . . . .	408,27
Sicilia . . . . .	55,71	Sicilia . . . . .	227,20	Umbria . . . . .	361,29
Umbria . . . . .	48,33	Puglia . . . . .	188,64	Sardegna . . . . .	341,45
Sardegna . . . . .	46,39	Calabria . . . . .	173,85	Calabria . . . . .	338,51
Puglia . . . . .	43,81	Abruzzi e Molise . . . . .	164,51	Basilicata . . . . .	265,20

## B — FEM

Puglia . . . . .	22,38	Basilicata . . . . .	102,10	Lombardia . . . . .	166,44
Piemonte e V. A. . . . .	21,67	Campania . . . . .	79,68	Friuli - V. G. . . . .	152,30
Abruzzi e Molise . . . . .	20,18	Umbria . . . . .	73,83	Liguria . . . . .	140,24
Basilicata . . . . .	19,10	Emilia-Romagna . . . . .	72,34	Veneto . . . . .	132,18
Lazio . . . . .	17,95	Friuli - V. G. . . . .	65,54	Piemonte e V. A. . . . .	121,36
Veneto . . . . .	17,80	Lazio . . . . .	62,66	Emilia-Romagna . . . . .	115,03
Campania . . . . .	16,98	Calabria . . . . .	62,48	Campania . . . . .	114,98
Marche . . . . .	13,36	Piemonte e V. A. . . . .	60,64	Calabria . . . . .	105,98
Calabria . . . . .	12,74	Veneto . . . . .	59,06	Puglia . . . . .	105,23
Sicilia . . . . .	12,74	Lombardia . . . . .	58,52	Umbria . . . . .	102,21
Emilia-Romagna . . . . .	12,54	Liguria . . . . .	55,32	Trentino - A. A. . . . .	99,95
Sardegna . . . . .	10,71	Puglia . . . . .	49,43	Basilicata . . . . .	93,40
Lombardia . . . . .	9,79	Sardegna . . . . .	44,21	Toscana . . . . .	86,14
Trentino - A. A. . . . .	7,91	Sicilia . . . . .	38,98	Sicilia . . . . .	79,07
Toscana . . . . .	7,14	Trentino - A. A. . . . .	36,51	Lazio . . . . .	68,14
Liguria . . . . .	6,75	Abruzzi e Molise . . . . .	36,11	Marche . . . . .	68,09
Friuli - V. G. . . . .	5,02	Toscana . . . . .	35,74	Abruzzi e Molise . . . . .	67,62
Umbria . . . . .	—	Marche . . . . .	23,59	Sardegna . . . . .	66,16

UORE E MALATTIE DELLE CORONARIE NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
CHI

55 - 60		65 - 70		75 - 80	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Lombardia . . . . .	1.211,25	Trentino - A. A. . . . .	2.346,18	Friuli - V. G. . . . .	3.161,69
Trentino - A. A. . . . .	1.186,42	Lombardia . . . . .	2.209,63	Trentino - A. A. . . . .	3.141,99
Liguria . . . . .	1.105,71	Emilia-Romagna . . . . .	2.013,12	Lombardia . . . . .	3.047,61
Emilia-Romagna . . . . .	1.042,79	Friuli - V. G. . . . .	1.990,90	Emilia-Romagna . . . . .	2.855,95
Piemonte e V. A. . . . .	942,66	Liguria . . . . .	1.988,82	Veneto . . . . .	2.812,71
Veneto . . . . .	909,57	Veneto . . . . .	1.944,39	Piemonte e V. A. . . . .	2.491,43
Lazio . . . . .	895,64	Piemonte e V. A. . . . .	1.831,46	Lazio . . . . .	2.387,42
Marche . . . . .	845,60	Lazio . . . . .	1.787,53	Liguria . . . . .	2.310,03
Campania . . . . .	827,96	Campania . . . . .	1.588,45	Toscana . . . . .	2.272,31
Friuli - V. G. . . . .	776,22	Toscana . . . . .	1.531,48	Campania . . . . .	2.091,60
Toscana . . . . .	750,10	Marche . . . . .	1.434,15	Puglia . . . . .	2.060,04
Puglia . . . . .	724,39	Puglia . . . . .	1.423,09	Marche . . . . .	1.954,38
Sicilia . . . . .	659,82	Calabria . . . . .	1.385,08	Calabria . . . . .	1.934,05
Umbria . . . . .	640,43	Sicilia . . . . .	1.371,32	Umbria . . . . .	1.913,09
Calabria . . . . .	617,29	Basilicata . . . . .	1.217,20	Sardegna . . . . .	1.746,56
Abruzzi e Molise . . . . .	562,88	Abruzzi e Molise . . . . .	1.201,94	Sicilia . . . . .	1.740,80
Sardegna . . . . .	459,23	Umbria . . . . .	1.149,99	Abruzzi e Molise . . . . .	1.702,42
Basilicata . . . . .	339,49	Sardegna . . . . .	1.022,55	Basilicata . . . . .	1.232,24

INE

Trentino - A. A. . . . .	387,45	Lombardia . . . . .	1.029,33	Lombardia . . . . .	2.246,07
Lombardia . . . . .	267,55	Friuli - V. G. . . . .	932,93	Friuli - V. G. . . . .	2.197,78
Campania . . . . .	239,90	Veneto . . . . .	870,55	Veneto . . . . .	2.072,72
Piemonte e V. A. . . . .	235,65	Trentino - A. A. . . . .	827,58	Emilia-Romagna . . . . .	2.014,38
Friuli - V. G. . . . .	231,38	Campania . . . . .	790,56	Marche . . . . .	1.684,83
Veneto . . . . .	229,61	Piemonte e V. A. . . . .	790,14	Lazio . . . . .	1.611,47
Liguria . . . . .	224,71	Liguria . . . . .	746,72	Piemonte e V. A. . . . .	1.556,98
Lazio . . . . .	211,24	Emilia-Romagna . . . . .	720,80	Campania . . . . .	1.540,68
Emilia-Romagna . . . . .	209,58	Lazio . . . . .	710,58	Trentino - A. A. . . . .	1.518,15
Abruzzi e Molise . . . . .	184,01	Umbria . . . . .	686,41	Umbria . . . . .	1.454,13
Puglia . . . . .	174,78	Marche . . . . .	655,22	Toscana . . . . .	1.430,53
Umbria . . . . .	172,69	Puglia . . . . .	635,36	Puglia . . . . .	1.424,30
Sicilia . . . . .	162,22	Toscana . . . . .	620,82	Basilicata . . . . .	1.307,60
Marche . . . . .	154,08	Sicilia . . . . .	600,32	Liguria . . . . .	1.300,92
Basilicata . . . . .	153,98	Abruzzi e Molise . . . . .	519,09	Abruzzi e Molise . . . . .	1.245,14
Toscana . . . . .	140,13	Calabria . . . . .	518,77	Sicilia . . . . .	1.232,72
Sardegna . . . . .	116,24	Basilicata . . . . .	408,15	Calabria . . . . .	988,08
Calabria . . . . .	98,91	Sardegna . . . . .	384,34	Sardegna . . . . .	953,06

Prosp. 3.8 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI MEDIE DI MORTE PER 100.000 PER MALATTIE  
 A — MA

35 - 40		45 - 50		50 - 55	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Lombardia . . . . .	268,49	Lombardia . . . . .	870,84	Lombardia . . . . .	1.405,24
Basilicata . . . . .	239,68	Trentino - A. A. . . . .	720,80	Piemonte e V. A. . . . .	1.199,06
Veneto . . . . .	228,68	Piemonte e V. A. . . . .	704,59	Campania . . . . .	1.186,68
Piemonte e V. A. . . . .	227,59	Liguria . . . . .	686,32	Emilia-Romagna . . . . .	1.173,52
Campania . . . . .	223,80	Campania . . . . .	664,95	Veneto . . . . .	1.166,82
Trentino - A. A. . . . .	221,23	Emilia-Romagna . . . . .	648,74	Trentino - A. A. . . . .	1.163,21
Emilia-Romagna . . . . .	221,13	Veneto . . . . .	604,70	Liguria . . . . .	1.061,29
Liguria . . . . .	210,22	Friuli - V. G. . . . .	600,45	Friuli - V. G. . . . .	1.009,89
Friuli - V. G. . . . .	198,70	Lazio . . . . .	597,67	Lazio . . . . .	1.001,86
Toscana . . . . .	186,42	Sicilia . . . . .	506,83	Sicilia . . . . .	958,14
Calabria . . . . .	186,05	Toscana . . . . .	491,77	Puglia . . . . .	934,81
Sardegna . . . . .	183,05	Calabria . . . . .	484,59	Marche . . . . .	891,29
Lazio . . . . .	181,51	Umbria . . . . .	477,81	Toscana . . . . .	874,76
Umbria . . . . .	161,08	Basilicata . . . . .	456,24	Calabria . . . . .	813,32
Abruzzi e Molise . . . . .	158,34	Marche . . . . .	442,95	Abruzzi e Molise . . . . .	793,37
Sicilia . . . . .	157,66	Puglia . . . . .	434,63	Umbria . . . . .	772,04
Puglia . . . . .	156,59	Abruzzi e Molise . . . . .	426,64	Sardegna . . . . .	739,92
Marche . . . . .	143,10	Sardegna . . . . .	394,66	Basilicata . . . . .	580,23

## B — FEM

Basilicata . . . . .	232,58	Campania . . . . .	513,84	Campania . . . . .	702,65
Campania . . . . .	211,39	Puglia . . . . .	444,68	Puglia . . . . .	698,72
Calabria . . . . .	209,64	Basilicata . . . . .	394,97	Basilicata . . . . .	673,20
Puglia . . . . .	196,66	Sicilia . . . . .	387,66	Abruzzi e Molise . . . . .	626,15
Sicilia . . . . .	179,32	Piemonte e V. A. . . . .	385,44	Lombardia . . . . .	612,51
Abruzzi e Molise . . . . .	155,00	Calabria . . . . .	358,25	Liguria . . . . .	602,22
Lazio . . . . .	132,08	Lombardia . . . . .	339,25	Sicilia . . . . .	601,16
Trentino - A. A. . . . .	131,42	Emilia-Romagna . . . . .	334,07	Piemonte e V. A. . . . .	586,69
Piemonte e V. A. . . . .	126,84	Lazio . . . . .	314,57	Calabria . . . . .	581,85
Friuli - V. G. . . . .	124,86	Trentino - A. A. . . . .	312,58	Friuli - V. G. . . . .	520,91
Veneto . . . . .	124,26	Friuli - V. G. . . . .	295,31	Emilia-Romagna . . . . .	510,77
Marche . . . . .	115,84	Sardegna . . . . .	279,09	Veneto . . . . .	500,34
Lombardia . . . . .	108,38	Liguria . . . . .	276,90	Lazio . . . . .	476,91
Sardegna . . . . .	105,82	Toscana . . . . .	276,65	Trentino - A. A. . . . .	467,64
Liguria . . . . .	105,52	Veneto . . . . .	268,99	Umbria . . . . .	440,13
Toscana . . . . .	104,12	Abruzzi e Molise . . . . .	264,30	Toscana . . . . .	405,06
Emilia-Romagna . . . . .	94,65	Marche . . . . .	245,20	Marche . . . . .	404,38
Umbria . . . . .	81,77	Umbria . . . . .	226,74	Sardegna . . . . .	361,10

IL SISTEMA CIRCOLATORIO NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE E CLASSE DI ETÀ  
CHI

55 - 60		65 - 70		75 - 80	
REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>	REGIONI	q <sub>x</sub>
Piemonte e V.A. . . . .	3.663,77	Friuli - V. G. . . . .	5.963,79	Friuli - V. G. . . . .	17.053,32
Lombardia . . . . .	2.394,93	Lombardia . . . . .	5.944,81	Lombardia . . . . .	16.143,95
Trentino - A. A. . . . .	2.355,65	Trentino - A. A. . . . .	5.914,58	Veneto . . . . .	15.375,63
Liguria . . . . .	2.101,06	Veneto . . . . .	5.624,95	Trentino - A. A. . . . .	14.898,81
Campania . . . . .	1.969,16	Piemonte e V.A. . . . .	5.419,08	Piemonte e V.A. . . . .	14.293,95
Emilia-Romagna . . . . .	1.952,52	Campania . . . . .	5.438,27	Campania . . . . .	13.677,08
Veneto . . . . .	1.945,02	Liguria . . . . .	5.218,18	Emilia-Romagna . . . . .	12.902,04
Lazio . . . . .	1.853,79	Emilia-Romagna . . . . .	4.994,23	Liguria . . . . .	12.728,76
Friuli - V. G. . . . .	1.819,73	Lazio . . . . .	4.814,94	Lazio . . . . .	12.321,86
Sicilia . . . . .	1.647,42	Puglia . . . . .	4.697,39	Calabria . . . . .	12.058,72
Puglia . . . . .	1.588,72	Abruzzi e Molise . . . . .	4.621,18	Puglia . . . . .	11.793,32
Marche . . . . .	1.553,12	Sicilia . . . . .	4.154,70	Abruzzi e Molise . . . . .	11.450,07
Toscana . . . . .	1.489,14	Calabria . . . . .	4.139,52	Emilia-Romagna . . . . .	11.209,12
Umbria . . . . .	1.428,01	Marche . . . . .	4.057,46	Basilicata . . . . .	10.721,10
Calabria . . . . .	1.384,40	Toscana . . . . .	3.894,41	Umbria . . . . .	10.523,42
Basilicata . . . . .	1.380,67	Basilicata . . . . .	3.872,46	Sicilia . . . . .	10.345,47
Abruzzi e Molise . . . . .	1.329,18	Umbria . . . . .	3.837,32	Marche . . . . .	10.345,42
Sardegna . . . . .	1.120,63	Sardegna . . . . .	3.152,91	Sardegna . . . . .	9.092,72

INE

Campania . . . . .	1.310,22	Campania . . . . .	4.788,46	Campania . . . . .	14.847,85
Trentino - A. A. . . . .	1.198,22	Trentino - A. A. . . . .	4.228,65	Veneto . . . . .	14.554,60
Puglia . . . . .	1.114,29	Lombardia . . . . .	4.017,74	Lombardia . . . . .	14.384,17
Abruzzi e Molise . . . . .	1.049,15	Friuli - V. G. . . . .	3.964,67	Friuli - V. G. . . . .	13.752,10
Lombardia . . . . .	1.048,66	Basilicata . . . . .	3.954,27	Basilicata . . . . .	13.433,11
Piemonte e V.A. . . . .	1.035,98	Piemonte e V.A. . . . .	3.821,73	Trentino - A. A. . . . .	13.283,80
Sicilia . . . . .	1.013,14	Veneto . . . . .	3.818,17	Piemonte e V.A. . . . .	13.197,06
Lazio . . . . .	1.008,56	Abruzzi e Molise . . . . .	3.693,52	Abruzzi e Molise . . . . .	12.511,01
Veneto . . . . .	949,49	Calabria . . . . .	3.558,61	Puglia . . . . .	12.284,76
Basilicata . . . . .	919,23	Puglia . . . . .	3.533,11	Lazio . . . . .	11.643,25
Friuli - V. G. . . . .	915,42	Sicilia . . . . .	3.391,17	Liguria . . . . .	11.440,93
Calabria . . . . .	913,23	Lazio . . . . .	3.268,05	Sicilia . . . . .	11.416,15
Liguria . . . . .	875,99	Umbria . . . . .	3.109,83	Calabria . . . . .	11.317,13
Emilia-Romagna . . . . .	785,80	Emilia-Romagna . . . . .	2.989,39	Marche . . . . .	11.267,55
Marche . . . . .	774,50	Liguria . . . . .	2.968,78	Emilia-Romagna . . . . .	11.231,21
Umbria . . . . .	770,35	Marche . . . . .	2.737,55	Umbria . . . . .	10.885,21
Sardegna . . . . .	738,60	Toscana . . . . .	2.514,93	Toscana . . . . .	10.111,13
Toscana . . . . .	724,32	Sardegna . . . . .	2.489,90	Sardegna . . . . .	9.767,32

l'espressione [7]. Come è già stato detto, il calcolo delle probabilità grezze di morte è stato effettuato considerando i decessi di ciascuna regione nel periodo 1960-62 per le seguenti cause:

- cirrosi del fegato (n. nosologico 581);
- lesioni vascolari del sistema nervoso centrale (330-334);
- arteriosclerosi del cuore e malattie delle coronarie (420-422);
- malattie del sistema circolatorio (400-468);
- tumore maligno primitivo dei bronchi della trachea e del polmone (162).

Si precisa che per l'ultima causa il calcolo delle probabilità di morte è stato effettuato per ripartizione territoriale con riferimento ai soli maschi. Il calcolo delle probabilità di morte, tenendo conto del fatto che le malattie considerate sono di scarsa importanza per le età infantili e giovanili, è stato limitato alle età superiori ai 20 anni.

I valori delle probabilità regionali di morte, calcolati con la metodologia illustrata, consentono di effettuare un'interessante analisi al fine sia di stabilire le principali caratteristiche differenziali della mortalità in relazione al sesso ed all'età sia di ricercare le eventuali affinità di comportamento degli aggregati umani considerati rispetto alle principali cause di morte. Una più approfondita e completa analisi potrebbe effettuarsi considerando le singole curve regionali di mortalità secondo il sesso e l'età, ma essa esulerebbe dai limiti di spazio e di tempo imposti alla presente comunicazione.

Nella breve analisi che segue vengono illustrate le principali caratteristiche della mortalità regionale per le cause considerate come appaiono dall'esame dei valori delle probabilità di morte. Dall'esame delle probabilità di morte alle singole classi di età può anzitutto rilevarsi che generalmente l'andamento secondo l'età della mortalità sia maschile sia femminile nelle varie regioni è sostanzialmente simile a quello che si osserva per il complesso dell'Italia. Per quanto concerne il confronto per ciascuna regione delle probabilità di morte alle varie classi di età nei due sessi, si rileva che per le malattie considerate le probabilità di morte maschili sono quasi sempre maggiori di quelle femminili. Le eccezioni che si riscontrano, come può desumersi esaminando i prospetti 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 nei quali sono riportati i rapporti per 1.000 tra le probabilità maschili e quelle femminili, riguardano le lesioni vascolari del sistema nervoso centrale e le malattie del sistema circolatorio, per cui si osservano valori inferiori a 1.000 per alcune classi di età estreme delle regioni settentrionali e per alcune classi centrali delle regioni meridionali.

Un sommario, ma indicativo esame comparativo della mortalità regionale per le diverse cause in una stessa classe di età e nelle diverse classi di età per una stessa causa può effettuarsi sulla base dei prospetti 3.5, 3.6, 3.7 e 3.8, nei quali per alcune classi quinquennali di età sono ri-

portate le graduatorie regionali in relazione a valori crescenti delle probabilità di morte. E' di notevole interesse riscontrare come tali graduatorie si presentino molto differenti in relazione ai due sessi. Infatti, per quanto concerne i maschi, generalmente si osserva una maggiore stabilità delle graduatorie delle probabilità di morte passando da malattia a malattia, nell'ambito della stessa classe di età, o da una classe di età all'altra, nell'ambito della stessa malattia, e si rileva il triste primato della mortalità delle regioni settentrionali, fra le quali spicca soprattutto la Lombardia che occupa sempre uno dei primi tre posti. Le uniche eccezioni sono rappresentate, per la probabilità di morte per malattie del sistema circolatorio, dalla Basilicata, che occupa il secondo posto nella graduatoria relativa alla classe di età 35-40, e dalla Campania, che si colloca al terzo posto per la classe di età 50-55.

Per quanto concerne le femmine si osservano sensibili cambiamenti delle graduatorie regionali passando da una malattia all'altra o da una classe di età all'altra; inoltre in alcuni casi si osservano regioni meridionali o centrali ai primissimi posti. E' il caso, ed esempio, della Campania, che occupa il primo o secondo posto in tutte le classi di età per le malattie del sistema circolatorio ed il secondo posto per la cirrosi nella classe 75-80 anni, o dell'Umbria che è sempre nei primissimi posti per tutte le classi di età per le lesioni vascolari del sistema nervoso centrale (a).

Dai precedenti valori delle probabilità di morte si desume quindi che nelle singole classi di età la resistenza organica alle malattie considerate risulta, soprattutto per i maschi, generalmente maggiore nelle regioni meridionali. Questo fenomeno potrebbe essere una conseguenza, fra l'altro, del forte processo di selezione naturale cui questi contingenti sono sottoposti nel corso della loro vita.

#### RIASSUNTO

L'Autore ha brevemente analizzato, con riferimento agli anni più recenti, i dati della mortalità per cirrosi del fegato in Italia e in alcuni Paesi. Poiché l'analisi ha messo in evidenza, oltre che il forte incremento e un'accentuata variabilità regionale, anche l'importanza dell'età, sono state costruite tavole di mortalità per regioni. Inoltre, in considerazione del fatto che per approfondire l'analisi statistica di una determinata causa di morte occorre avere elementi sulla mortalità generale e su quella per particolari cause caratterizzate da comportamenti analoghi e presumibilmente influenzate da fattori simili, sono state costruite altre tavole regionali di mortalità, limitatamente però ad alcune cause per le quali si disponeva dei dati necessari.

---

(a) Per una completa analisi dei legami esistenti tra livelli di mortalità e le cause di morte nelle diverse regioni cfr.: N. FEDERICI: *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia*. Riunione Scientifica della Società Italiana di Statistica, Roma, ottobre 1960.



### RESUME

L'Auteur analyse brièvement, pour ce qui concerne les dernières années, les données de la mortalité par cirrhose du foie en Italie et dans quelques Pays. L'analyse ayant fait ressortir non seulement une augmentation remarquable et une considérable variabilité régionale, mais aussi l'importance de l'âge, on a établi des tableaux de mortalité par région. En outre, étant donné que pour approfondir l'analyse statistique d'une cause de décès déterminée il faut disposer d'éléments sur la mortalité générale et sur celle par causes particulières caractérisées par des comportements analogues et probablement influencées par des facteurs similaires, on a établi des autres tableaux régionaux de mortalité, mais seulement pour quelques causes pour lesquelles on disposait des données nécessaires.

### SUMMARY

The Author analyses shortly, with reference to more recent years, the data on mortality from cirrhosis of liver in Italy and in some other countries. As the analysis put into evidence a remarkable increase and regional variability as well as the importance of age, mortality tables by region were established. Besides, as to deepen the statistical analysis of a given death cause data are needed on general mortality and on mortality from particular causes characterized by analogous behaviour and presumably affected by similar factors, other regional mortality tables were established, limitedly to some causes for which necessary data were available.

## APPENDICE



Tav. 1 — MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE PER REGIONE NEL PERIODO 1955-64  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
Piemonte e V.A. . . . .	1.160	1.290	1.240	1.140	1.150	1.230	1.160	1.250	1.240	1.180
Liguria . . . . .	1.040	1.200	1.120	1.080	1.080	1.120	1.070	1.160	1.180	1.130
Lombardia . . . . .	990	1.070	1.060	1.010	990	1.050	1.000	1.070	1.070	1.020
Trentino-A.A. . . . .	1.030	1.080	1.050	990	990	1.060	980	1.050	1.080	1.000
Veneto . . . . .	880	970	940	880	870	950	920	1.000	1.070	950
Friuli-Venezia G. . . . .	1.000	1.120	1.050	980	1.000	1.080	1.080	1.190	1.230	1.150
Emilia-Romagna . . . . .	900	990	950	920	900	960	950	1.030	1.020	990
Marche . . . . .	830	980	900	840	830	870	850	940	960	890
Toscana . . . . .	960	1.100	1.020	990	970	1.030	1.000	1.090	1.090	1.020
Umbria . . . . .	840	1.000	940	860	860	860	880	980	970	910
Lazio . . . . .	790	880	870	810	800	810	790	860	840	800
Campania . . . . .	850	960	920	860	810	850	850	920	890	860
Abruzzi e Molise . . . . .	840	980	940	820	830	840	880	960	990	860
Puglia . . . . .	860	930	890	840	820	850	830	890	910	820
Basilicata . . . . .	870	900	910	810	810	800	780	820	840	760
Calabria . . . . .	760	820	830	750	730	750	770	810	810	760
Sicilia . . . . .	870	930	920	860	860	870	880	940	920	860
Sardegna . . . . .	800	840	820	770	740	760	770	810	840	770
ITALIA . . . . .	910	1.010	970	910	900	940	930	1.000	1.000	940

Tav. 2 — MORTALITÀ PER CIRROSI DEL FEGATO PER REGIONE NEL PERIODO 1955-64  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
Piemonte e V.A. . . . .	24,7	28,4	25,8	23,6	24,2	27,0	28,5	32,3	31,9	30,1
Liguria . . . . .	19,0	18,3	19,0	16,3	18,6	18,1	21,5	23,2	20,5	23,1
Lombardia . . . . .	21,4	22,8	24,8	22,9	24,8	26,8	29,8	32,6	33,1	31,8
Trentino-A.A. . . . .	17,4	20,6	19,0	18,8	18,6	25,4	22,2	30,7	26,4	26,7
Veneto . . . . .	15,0	15,7	17,8	16,9	19,9	23,1	24,3	30,0	32,4	31,0
Friuli-Venezia G. . . . .	17,8	17,6	20,0	20,9	26,2	30,4	30,0	34,4	35,2	35,8
Emilia-Romagna . . . . .	11,0	13,1	14,3	12,4	13,5	13,5	15,8	17,1	18,5	17,5
Marche . . . . .	10,4	9,8	11,4	8,7	11,8	10,7	12,8	14,5	16,1	17,3
Toscana . . . . .	12,7	13,7	13,9	14,6	14,6	15,9	15,9	18,1	19,3	18,1
Umbria . . . . .	10,9	17,1	17,7	12,7	14,4	14,0	16,3	19,4	20,0	18,7
Lazio . . . . .	12,4	13,5	15,1	12,8	13,7	13,9	15,2	17,4	16,6	16,8
Campania . . . . .	9,7	10,5	10,9	9,3	10,8	10,9	11,9	12,6	13,7	13,8
Abruzzi e Molise . . . . .	9,4	10,6	10,5	9,2	10,5	10,8	12,4	11,8	15,6	14,7
Puglia . . . . .	9,1	9,0	9,7	10,7	9,6	10,6	12,3	12,5	12,7	13,7
Basilicata . . . . .	7,2	7,3	9,3	7,6	6,5	12,2	8,7	10,4	6,9	8,4
Calabria . . . . .	5,7	7,3	8,5	7,4	9,2	9,8	8,5	10,5	10,6	9,1
Sicilia . . . . .	9,0	9,2	10,1	9,0	9,1	10,0	10,5	11,0	9,9	11,8
Sardegna . . . . .	10,6	11,6	11,1	11,0	11,0	12,4	12,6	14,0	14,3	13,0
ITALIA . . . . .	13,8	15,0	15,3	14,5	15,7	17,0	18,3	20,6	21,0	20,7

TAV. 3 — MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER 100.000 ABITANTI PER CIRROSI NEL TRIENNIO 1960-1962, PER REGIONE ED ETÀ

## MASCHI

REGIONI	CLASSI DI ETÀ' (ANNI)													TOTALE
	Fino a 25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-∞	
Piemonte e V.A. . . . .	0,5	2,2	8,0	15,9	24,3	57,7	81,7	121,6	134,7	168,3	171,6	166,1	114,6	45,8
Liguria . . . . .	—	1,4	1,4	8,1	14,3	17,6	39,6	83,2	93,2	110,3	153,2	99,5	91,4	30,7
Lombardia . . . . .	0,2	2,8	7,9	24,9	36,4	66,4	108,7	147,6	183,5	195,2	189,5	162,0	106,6	47,6
Trentino-A.A. . . . .	0,5	2,5	27,4	21,7	25,9	32,4	77,2	106,1	152,4	154,1	191,6	138,9	54,5	35,9
Veneto . . . . .	0,1	1,8	10,5	18,9	31,7	54,4	95,6	116,9	147,4	190,8	158,8	128,0	81,7	38,1
Friuli-Venezia G. . . . .	0,4	3,0	13,6	23,4	39,0	56,5	78,6	120,6	169,2	165,1	135,9	129,6	145,2	46,1
Emilia-Romagna . . . . .	0,4	1,7	3,3	5,8	8,1	17,2	35,9	62,6	78,7	100,0	144,2	131,9	58,1	23,9
Marche . . . . .	—	—	1,8	6,6	11,6	9,2	41,8	62,8	53,8	77,6	91,1	95,2	48,9	18,2
Toscana . . . . .	0,2	0,7	3,6	6,7	8,6	22,5	36,4	59,7	71,0	101,5	125,5	131,0	73,2	25,2
Umbria . . . . .	—	—	4,9	2,2	11,2	21,1	59,6	54,2	85,4	100,2	117,3	82,7	87,3	23,4
Lazio . . . . .	0,3	0,5	2,7	10,2	11,5	24,1	48,5	66,3	104,8	115,7	120,6	136,3	50,4	21,8
Campania . . . . .	0,2	0,8	2,3	6,9	14,7	25,7	35,9	52,1	76,5	83,0	90,4	85,7	80,4	14,8
Abruzzi e Molise . . . . .	—	—	1,5	5,9	7,8	15,0	25,1	54,3	66,7	69,0	81,9	104,7	45,5	15,8
Puglia . . . . .	0,2	1,3	2,0	8,4	12,9	20,7	33,7	46,0	58,8	90,6	92,8	91,0	95,7	15,0
Basilicata . . . . .	0,6	—	3,7	7,5	12,7	12,9	15,1	21,5	42,7	94,4	81,7	121,1	83,5	12,7
Calabria . . . . .	0,4	1,4	5,9	4,7	17,6	21,6	30,4	57,2	66,1	54,7	82,5	55,6	56,9	13,3
Sicilia . . . . .	0,1	—	3,2	5,9	10,1	18,3	28,3	37,9	48,7	82,2	82,2	66,8	90,1	14,1
Sardegna . . . . .	0,7	—	5,8	10,1	15,7	32,1	35,6	65,2	62,1	109,5	87,1	136,9	67,9	19,0
ITALIA . . . . .	<b>0,2</b>	<b>1,4</b>	<b>5,4</b>	<b>12,2</b>	<b>18,9</b>	<b>34,2</b>	<b>57,9</b>	<b>83,5</b>	<b>105,4</b>	<b>125,4</b>	<b>130,7</b>	<b>119,7</b>	<b>81,7</b>	<b>27,4</b>
Coeff. di variazione . . . . .	57,08	48,91	103,24	64,77	56,12	59,56	52,91	45,98	46,71	36,67	31,60	27,06	32,82	47,27

Tav. 4 — MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER 100.000 ABITANTI PER CIRROSI NEL TRIENNIO 1960-1962, PER REGIONE ED ETÀ

## FEMMINE

REGIONI	CLASSI DI ETÀ' (ANNI)													TOTALE
	Fino a 25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-∞	
Piemonte e V.A. . . . .	0,3	1,1	2,2	2,8	10,6	14,3	18,2	24,1	39,6	40,7	42,2	47,3	41,0	13,6
Liguria . . . . .	—	—	—	1,3	5,3	4,8	17,4	27,1	33,9	44,6	44,4	17,0	39,1	11,9
Lombardia . . . . .	0,1	0,5	1,1	5,1	13,9	12,4	25,9	31,3	37,8	48,9	46,4	46,4	28,3	12,8
Trentino-A.A. . . . .	—	—	—	8,3	13,6	20,7	37,4	52,0	46,3	63,0	89,9	45,7	12,0	16,6
Veneto . . . . .	0,3	0,5	2,0	4,8	6,9	13,0	29,4	33,7	47,6	63,5	57,2	43,9	51,4	13,9
Friuli-Venezia G. . . . .	—	—	—	11,8	9,0	12,2	31,4	33,5	42,6	48,0	75,4	67,7	43,8	17,9
Emilia-Romagna . . . . .	—	—	1,2	2,1	2,6	7,6	9,1	12,8	20,1	27,5	36,2	25,6	33,9	7,4
Marche . . . . .	—	—	1,7	—	1,6	—	12,7	14,2	24,4	28,2	38,5	35,7	46,7	7,4
Toscana . . . . .	—	—	—	2,7	5,8	5,1	11,4	16,5	25,2	29,2	29,6	34,9	23,4	8,5
Umbria . . . . .	—	—	—	—	6,6	6,1	10,5	36,1	40,0	33,3	30,7	36,5	47,6	9,8
Lazio . . . . .	0,1	—	0,5	3,6	4,9	7,9	16,9	22,6	41,6	38,8	46,9	55,9	54,2	9,6
Campania . . . . .	0,1	—	1,3	1,3	4,8	9,1	10,4	34,9	39,5	38,2	51,3	67,0	49,6	9,0
Abruzzi e Molise . . . . .	—	1,5	—	1,4	4,4	11,9	11,6	16,2	19,1	39,2	39,7	16,7	33,5	7,7
Puglia . . . . .	0,2	—	2,6	3,9	5,6	4,8	16,9	26,6	45,6	36,5	42,0	51,3	40,0	8,7
Basilicata . . . . .	1,2	—	—	3,8	8,2	—	—	15,9	40,2	39,1	50,7	61,6	50,9	8,1
Calabria . . . . .	—	—	—	4,5	3,1	12,8	7,4	8,3	17,9	22,5	41,3	60,2	23,0	6,0
Sicilia . . . . .	0,1	—	—	3,6	3,2	7,0	6,7	21,0	26,8	35,9	38,9	31,4	32,9	6,9
Sardegna . . . . .	0,3	—	—	2,0	4,4	8,5	5,2	19,1	42,1	23,3	46,9	44,3	26,1	7,0
ITALIA . . . . .	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>1,0</b>	<b>3,5</b>	<b>6,8</b>	<b>9,1</b>	<b>16,7</b>	<b>25,0</b>	<b>34,9</b>	<b>39,9</b>	<b>44,3</b>	<b>42,8</b>	<b>37,1</b>	<b>10,1</b>
Coeff. di variazione . . . . .	116,67	54,43	43,16	69,96	55,20	43,65	57,43	43,55	28,52	29,91	31,51	35,24	31,37	34,39

Tav. 5 — MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER 100.000 ABITANTI PER CIRROSI NEL TRIENNIO 1960-1962, PER REGIONE ED ETÀ

## TOTALE

REGIONI	CLASSI DI ETÀ' (ANNI)													TOTALE
	fino a 25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-∞	
Piemonte e V.A. . . . .	0,4	1,6	5,2	9,4	17,3	35,3	49,0	70,9	83,8	95,9	96,4	96,1	69,8	29,3
Liguria . . . . .	—	0,7	0,7	4,7	9,6	10,9	28,1	53,7	61,1	72,9	89,8	51,5	60,3	20,9
Lombardia . . . . .	0,2	1,6	4,5	15,0	24,9	38,2	65,5	86,2	104,8	111,3	104,6	92,7	58,1	29,7
Trentino-A.A. . . . .	0,2	1,3	14,1	15,1	19,5	26,3	56,6	77,9	95,4	103,1	131,8	82,7	28,9	26,1
Veneto . . . . .	0,2	1,1	6,3	11,9	19,0	33,1	61,6	73,4	93,3	118,4	99,6	77,8	63,1	25,8
Friuli-Venezia G. . . . .	0,1	1,6	7,0	17,7	23,4	33,6	54,3	75,2	98,8	97,1	99,1	90,5	79,1	31,6
Emilia-Romagna . . . . .	0,2	0,9	2,3	4,0	5,4	12,3	22,3	37,1	47,7	59,4	81,7	69,4	43,4	15,5
Marche . . . . .	—	—	1,7	3,3	6,6	4,5	26,9	37,7	38,0	49,5	60,1	60,1	47,5	12,7
Toscana . . . . .	0,1	0,3	1,8	4,4	7,3	13,7	23,5	37,5	46,7	60,9	70,3	75,6	43,4	16,6
Umbria . . . . .	—	—	2,4	1,1	8,9	13,6	35,3	45,1	62,0	63,7	68,8	56,9	64,9	16,6
Lazio . . . . .	0,2	0,3	1,5	6,9	8,1	15,8	32,3	44,0	71,7	72,9	77,7	88,6	52,7	15,5
Campania . . . . .	0,2	0,5	1,8	4,0	9,5	17,7	22,7	43,0	56,6	57,2	66,8	74,3	61,7	11,8
Abruzzi e Molise . . . . .	—	0,7	0,7	3,6	6,0	13,3	18,1	34,5	41,5	52,0	56,6	52,3	38,6	11,7
Puglia . . . . .	0,2	0,6	2,3	6,1	9,1	12,4	25,1	36,0	51,8	60,4	63,4	68,1	64,5	11,8
Basilicata . . . . .	0,8	—	1,9	5,7	10,4	6,2	7,5	18,3	41,3	64,1	64,0	87,3	65,5	10,4
Calabria . . . . .	0,2	0,7	2,9	4,5	10,0	17,0	18,4	31,5	40,1	36,0	57,1	58,4	37,1	9,6
Sicilia . . . . .	0,1	—	1,5	4,7	6,4	12,4	17,2	29,3	37,3	56,8	57,5	46,5	58,3	10,5
Sardegna . . . . .	0,5	—	2,9	6,0	10,0	20,2	20,6	42,2	51,7	63,1	64,8	86,4	45,5	13,0
ITALIA . . . . .	0,2	0,8	3,2	7,8	12,7	21,3	36,7	53,1	67,8	77,1	80,2	74,2	55,2	18,6
Coeff. di variazione . . . .	74,28	52,36	94,25	66,33	52,51	54,69	53,11	41,65	36,94	32,25	26,80	21,64	24,12	42,25

TAV. 6 — RAPPORTI PER 1.000 TRA LA MORTALITÀ MEDIA ANNUA PER CIRROSI DEI MASCHI E QUELLA DELLE FEMMINE NEL TRIENNIO 1960-62, PER REGIONE ED ALCUNE CLASSI DI ETÀ

REGIONI	CLASSI DI ETÀ' (ANNI)										TOTALE
	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-∞	
Piemonte e V.A. . . . .	567,9	229,2	403,5	448,9	504,6	340,2	413,5	406,6	351,2	279,5	336,8
Liguria . . . . .	623,1	269,8	366,7	227,6	307,0	274,9	247,3	345,0	585,3	233,8	258,0
Lombardia . . . . .	488,2	261,9	535,5	419,7	471,6	485,4	399,2	408,4	349,1	376,7	371,9
Trentino-A.A. . . . .	261,4	190,4	156,5	206,4	204,0	329,2	244,6	213,1	303,9	454,2	216,3
Veneto . . . . .	393,8	459,4	418,5	325,2	346,9	309,7	300,5	277,6	291,6	158,9	274,1
Friuli-Venezia G. . . . .	198,3	433,3	463,1	250,3	360,0	397,2	344,0	180,2	191,4	331,5	257,5
Emilia-Romagna . . . . .	276,2	311,5	226,3	394,5	489,1	391,5	363,6	398,3	515,2	171,4	323,0
Marche . . . . .	..	725,0	..	329,1	442,3	220,5	275,2	236,6	266,7	104,7	245,9
Toscana . . . . .	248,1	148,3	441,2	319,3	361,8	281,7	347,6	424,0	375,4	312,8	296,5
Umbria . . . . .	..	169,7	345,9	567,6	150,1	213,5	300,9	382,1	226,6	183,4	238,8
Lazio . . . . .	283,3	234,7	305,1	287,0	293,4	251,9	298,2	257,1	243,8	93,0	227,1
Campania . . . . .	530,8	306,3	282,4	345,2	149,3	193,7	217,3	176,2	127,9	162,1	164,4
Abruzzi e Molise . . . . .	421,4	177,3	126,1	216,4	335,2	349,2	176,0	206,3	626,9	135,8	205,2
Puglia . . . . .	215,4	230,4	431,3	199,4	172,9	128,9	248,2	221,0	177,4	239,3	172,4
Basilicata . . . . .	197,4	154,9	..	..	135,2	106,2	241,4	161,1	196,6	164,0	156,8
Calabria . . . . .	104,4	567,7	168,8	410,8	689,2	369,3	243,1	199,8	92,4	247,4	221,7
Sicilia . . . . .	163,9	315,6	261,4	422,4	180,5	181,7	229,0	211,3	212,7	273,9	204,3
Sardegna . . . . .	505,0	356,8	377,6	684,6	341,4	147,5	470,0	185,7	309,0	260,2	271,4
ITALIA . . . . .	348,6	277,9	375,8	346,7	334,0	302,0	314,3	295,0	279,0	220,2	271,3

Tav. 7 — COMPOSIZIONE PER GRUPPI DI CAUSE DELLA MORTALITÀ GENERALE DELLE REGIONI  
(Media 1961-63)

REGIONI	Malattie infettive e parassitarie	Tumori	Malattie mentali e del sistema nervoso e degli organi dei sensi	Malattie del sistema circolatorio	Malattie dell'apparato respiratorio	Malattie dell'apparato digerente	Altre mal. ben definite		Senilità e cause mal definite	Accidenti e altre cause violente	TOTALE
							particolari della 1ª infanzia	altre			
Piemonte e V.A. . . . .	25	170	146	335	75	71	25	51	46	56	1.000
Liguria . . . . .	27	199	136	347	73	63	22	60	25	48	1.000
Lombardia . . . . .	28	194	149	318	77	68	33	53	25	55	1.000
Trentino-A.A. . . . .	31	176	125	310	77	59	39	57	54	72	1.000
Veneto . . . . .	26	167	142	329	75	65	34	53	32	77	1.000
Friuli-V.G. . . . .	27	191	109	353	72	72	21	50	35	70	1.000
Emilia-Romagna . . . . .	18	204	164	328	66	50	30	52	25	63	1.000
Marche . . . . .	19	167	200	277	88	46	33	67	51	52	1.000
Toscana . . . . .	25	209	171	290	80	51	23	54	44	53	1.000
Umbria . . . . .	22	160	214	277	85	52	31	63	44	52	1.000
Lazio . . . . .	24	176	153	305	82	48	50	75	36	51	1.000
Campania . . . . .	32	112	123	315	130	68	77	68	39	36	1.000
Abruzzi e Molise . . . . .	19	120	188	317	86	51	39	63	73	44	1.000
Puglia . . . . .	26	114	143	299	124	64	76	62	48	44	1.000
Basilicata . . . . .	27	101	144	294	120	60	74	63	73	44	1.000
Calabria . . . . .	24	102	145	296	96	55	82	66	87	47	1.000
Sicilia . . . . .	23	120	144	285	99	51	59	80	91	42	1.000
Sardegna . . . . .	32	139	132	276	92	57	61	80	76	61	1.000
ITALIA . . . . .	26	164	149	313	87	60	43	60	45	53	1.000

Tav. 8 — MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE E PER CIRROSI IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1955-64

(Quozienti per 1.000 abitanti)

PAESI	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
TUTTE LE CAUSE										
Francia . . . . .	12,2	12,5	12,1	11,2	11,3	11,4	10,8	11,5	11,7	10,7
Belgio . . . . .	12,3	12,2	12,0	11,7	11,4	12,4	11,6	12,2	12,6	11,7
Germania Occ. . . . .	10,8	11,2	11,3	10,8	10,8	11,4	11,0	11,1	11,4	11,1
Regno Unito . . . . .	11,7	11,7	11,5	11,7	11,6	11,5	11,9	11,9	12,2	11,3
Svezia . . . . .	9,5	9,6	9,9	9,6	9,5	10,0	9,8	10,2	10,1	10,0
Norvegia . . . . .	8,5	8,7	8,7	9,0	8,9	9,1	9,2	9,4	10,1	9,5
Danimarca . . . . .	8,7	8,9	9,3	9,2	9,3	9,5	9,4	9,8	9,8	9,9
Finlandia . . . . .	9,3	9,0	9,4	8,9	8,8	9,0	9,1	9,5	9,2	9,3
Giappone . . . . .	7,8	8,0	8,3	7,4	7,5	7,6	7,4	7,5	7,0	6,9
U.S.A. . . . .	9,3	9,4	9,6	9,5	9,4	9,5	9,3	9,5	9,6	9,4
Italia . . . . .	9,3	10,1	9,7	9,1	9,3	9,7	9,3	10,0	10,0	9,6
CIRROSI EPATICA										
Francia . . . . .	30,2	32,5	30,6	25,7	26,7	29,4	30,1	31,2	32,8	31,7
Belgio . . . . .	8,2	8,3	8,7	8,8	8,9	9,5	8,9	10,2	9,8	9,8
Germania Occ. . . . .	12,5	13,6	14,8	15,2	17,1	18,3	18,5	19,2	20,8	20,8
Regno Unito . . . . .	2,7	2,7	2,9	2,8	2,8	2,9	3,1	3,0	3,0	3,0
Svezia . . . . .	4,4	5,2	5,3	5,2	4,8	5,0	6,0	6,0	5,6	5,7
Norvegia . . . . .	3,8	2,9	3,8	4,1	3,6	4,2	3,5	4,1	3,7	3,6
Danimarca . . . . .	6,2	6,4	8,5	7,5	8,4	8,4	8,0	8,0	7,7	7,8
Finlandia . . . . .	3,3	3,0	3,5	3,6	3,2	3,3	3,6	3,4	3,4	3,5
Giappone . . . . .	8,6	9,2	9,3	9,2	9,7	9,8	9,9	9,9	10,1	10,1
U.S.A. . . . .	10,2	10,7	11,3	10,8	10,9	11,3	11,3	11,7	11,9	12,1
Italia . . . . .	13,8	15,0	15,8	14,5	15,7	17,0	18,3	20,6	21,0	20,7

Tav. 9 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI DI MORTE PER 100.000 PER CIRROSI EPATICA NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE ED ALCUNE CLASSI DI ETÀ

REGIONI	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85
MASCHI												
Piemonte e V.A. . . . .	6,9	20,6	45,1	91,0	212,3	317,2	491,9	595,2	801,6	814,0	729,3	929,9
Liguria . . . . .	4,3	3,5	21,9	50,7	61,3	145,7	319,0	390,4	497,7	688,6	413,8	703,0
Lombardia . . . . .	9,7	22,2	77,5	149,0	266,7	460,9	652,1	885,8	1.015,4	982,0	776,9	994,4
Trentino-A.A. . . . .	8,9	80,0	69,9	109,4	134,5	338,4	485,0	760,7	829,3	1.026,6	688,8	499,5
Veneto . . . . .	7,4	34,7	69,1	152,7	257,1	476,9	607,6	837,1	1.167,8	968,3	722,2	852,1
Friuli-Venezia G. . . . .	11,7	43,7	82,9	181,6	258,1	379,1	605,7	982,6	976,6	800,9	706,9	1.462,8
Emilia-Romagna . . . . .	6,0	9,7	18,9	34,6	72,2	158,6	288,6	396,0	542,5	779,2	659,3	536,5
Marche . . . . .	—	4,9	19,9	46,3	35,9	172,9	270,8	253,4	394,0	460,4	445,3	422,4
Toscana . . . . .	2,3	9,7	19,9	33,9	86,7	147,8	253,0	328,7	506,2	623,6	602,3	622,3
Umbria . . . . .	—	16,2	8,2	53,7	99,5	297,4	281,7	485,1	612,9	715,0	466,2	910,2
Lazio . . . . .	1,7	7,2	30,3	44,6	92,3	195,8	279,1	481,9	573,7	595,5	622,7	425,3
Campania . . . . .	3,2	6,9	23,2	64,8	111,4	163,8	248,0	398,0	465,2	505,0	442,9	767,7
Abruzzi e Molise . . . . .	—	4,2	18,4	32,2	60,7	107,5	242,2	325,1	362,4	428,5	506,7	407,1
Puglia . . . . .	4,6	6,0	27,3	55,4	87,3	149,9	213,5	297,8	495,1	504,6	458,3	890,6
Basilicata . . . . .	—	10,2	22,7	50,4	50,1	62,3	92,1	200,0	476,3	410,6	563,3	718,3
Calabria . . . . .	4,0	13,4	12,0	58,4	70,5	104,7	205,2	259,0	230,9	346,9	216,4	409,3
Sicilia . . . . .	—	8,8	17,8	39,9	71,2	116,2	162,4	227,7	414,4	412,8	310,4	773,6
Sardegna . . . . .	—	14,6	28,0	57,4	115,7	125,3	258,1	268,5	510,5	404,3	588,1	539,5
ITALIA . . . . .	4,9	15,5	38,5	78,6	139,4	249,1	374,1	516,0	662,0	686,9	580,6	734,3
FEMMINE												
Piemonte e V.A. . . . .	12,0	15,4	9,2	38,2	61,6	77,5	112,4	172,6	188,0	190,8	219,2	415,4
Liguria . . . . .	—	—	4,1	18,1	19,6	70,2	119,9	139,8	195,4	190,0	74,7	374,6
Lombardia . . . . .	6,0	8,0	18,3	55,0	58,1	120,6	159,6	180,0	246,7	229,3	235,0	312,9
Trentino-A.A. . . . .	—	—	31,0	55,4	100,5	180,1	274,1	228,0	328,7	459,0	239,1	137,0
Veneto . . . . .	7,0	17,9	20,4	32,1	72,0	160,6	201,8	266,7	376,7	332,6	261,5	668,4
Friuli-Venezia G. . . . .	—	—	48,4	40,5	65,1	166,0	193,9	230,4	275,7	423,3	389,4	550,5
Emilia-Romagna . . . . .	—	9,2	8,0	10,7	37,0	44,3	68,1	100,0	144,5	186,4	134,9	390,9
Marche . . . . .	—	12,3	—	6,2	20,0	57,6	70,6	113,2	138,7	185,5	176,0	503,4
Toscana . . . . .	—	—	9,2	22,0	23,1	50,7	80,6	115,2	141,2	140,2	169,4	247,6
Umbria . . . . .	—	—	—	30,4	33,5	57,6	216,0	224,1	197,9	178,2	217,5	619,5
Lazio . . . . .	—	3,7	12,4	18,5	35,4	74,8	109,9	188,6	186,7	220,8	269,4	571,4
Campania . . . . .	—	10,5	5,0	20,4	45,8	52,3	101,4	202,7	207,8	273,0	365,3	590,4
Abruzzi e Molise . . . . .	18,0	—	5,0	17,5	56,2	54,6	83,1	91,8	200,0	197,7	85,5	373,7
Puglia . . . . .	—	20,3	14,8	23,3	23,5	82,4	142,1	227,7	193,3	217,9	272,3	464,4
Basilicata . . . . .	—	—	13,3	31,4	40,2	60,5	78,5	185,5	191,3	243,1	302,2	546,0
Calabria . . . . .	—	—	13,3	10,0	48,9	27,9	34,3	69,1	92,3	165,7	247,4	206,8
Sicilia . . . . .	—	—	12,4	12,3	32,0	30,1	103,6	123,8	175,5	185,9	154,0	352,8
Sardegna . . . . .	—	—	6,5	15,5	35,8	21,7	87,3	179,6	105,6	207,4	200,9	258,5
ITALIA . . . . .	3,0	7,4	12,7	27,2	43,5	78,6	129,1	168,3	204,1	222,0	219,6	416,3



Tav. 10 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI DI MORTE PER 100.000 PER LESIONI VASCOLARI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE ED ALCUNE CLASSI DI ETÀ

REGIONI	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	90 +
MASCHI															
Piemonte e V.A. . . . .	16,70	11,70	18,38	25,40	68,80	150,23	385,89	620,66	1.310,13	2.486,48	4.474,13	7.225,08	9.590,40	10.482,92	9.930,88
Liguria . . . . .	7,60	8,48	22,08	23,86	53,52	127,81	244,59	534,27	1.002,07	1.907,92	3.266,60	5.434,88	8.040,06	8.948,60	8.545,04
Lombardia . . . . .	6,14	17,58	28,87	51,41	71,66	199,72	418,83	945,95	1.707,67	3.055,51	5.338,48	8.526,59	11.073,81	11.581,15	8.497,67
Trentino-A.A. . . . .	—	—	16,67	61,43	24,71	229,07	392,75	693,10	1.302,37	2.426,52	4.237,56	6.090,47	7.392,59	9.045,66	9.723,67
Veneto . . . . .	10,15	9,05	20,54	33,33	84,02	165,46	392,07	769,86	1.434,12	2.537,28	4.548,50	6.817,71	9.134,18	9.446,63	7.251,64
Friuli-Venezia G. . . . .	4,63	12,27	23,32	25,41	66,52	152,45	255,90	529,68	960,26	1.638,90	3.011,62	5.078,60	5.984,83	6.932,52	8.067,03
Emilia-Romagna . . . . .	4,91	11,13	20,34	22,72	70,61	157,69	325,43	679,85	1.385,01	2.625,69	4.989,05	8.007,16	10.802,40	11.631,15	11.157,57
Marche . . . . .	—	10,24	9,43	25,27	60,45	119,47	225,27	654,55	1.587,90	2.947,20	5.327,62	9.635,14	12.743,63	12.981,30	14.088,31
Toscana . . . . .	7,55	15,60	7,79	20,72	65,69	109,61	234,17	590,46	1.247,89	2.435,84	4.626,01	7.872,44	11.483,38	12.576,35	11.739,50
Umbria . . . . .	—	—	7,84	27,23	66,61	170,08	321,80	834,94	1.721,80	3.494,61	5.968,95	11.590,00	15.031,83	14.075,06	19.357,47
Lazio . . . . .	12,89	8,53	17,46	34,11	41,85	125,19	288,88	716,13	1.275,76	2.437,06	4.484,79	7.870,81	9.705,98	10.847,69	7.747,51
Campania . . . . .	3,64	5,98	10,12	31,69	58,20	112,04	310,26	689,60	1.263,46	2.362,45	4.070,82	6.650,60	8.530,53	9.308,16	6.865,97
Abruzzi e Molise . . . . .	—	—	12,73	28,36	57,99	123,05	266,99	624,54	1.341,61	2.752,93	4.794,30	8.980,31	10.583,16	12.470,25	10.568,25
Puglia . . . . .	1,70	6,45	10,52	26,73	37,62	88,73	251,98	555,37	1.096,82	2.403,76	4.247,19	7.296,21	10.101,27	9.549,56	7.986,97
Basilicata . . . . .	8,83	10,19	10,22	20,10	64,45	41,32	166,75	437,97	1.053,14	2.266,49	3.836,42	7.851,85	8.478,60	8.520,30	4.759,27
Calabria . . . . .	5,67	6,92	3,57	28,37	41,25	77,44	206,92	468,43	1.186,48	2.221,92	3.796,00	5.954,41	9.128,08	10.196,18	7.542,74
Sicilia . . . . .	7,51	6,14	13,59	20,26	46,40	84,21	238,97	442,09	1.006,89	1.797,07	3.634,60	6.383,02	8.441,90	9.460,51	7.431,47
Sardegna . . . . .	15,82	10,14	5,11	55,92	48,97	83,82	231,92	394,98	711,45	1.642,25	3.485,80	4.764,43	7.023,41	9.298,71	6.812,22
<b>ITALIA . . . . .</b>	<b>7,13</b>	<b>9,88</b>	<b>16,57</b>	<b>31,51</b>	<b>60,04</b>	<b>136,53</b>	<b>312,41</b>	<b>668,17</b>	<b>1.311,96</b>	<b>2.464,57</b>	<b>4.456,94</b>	<b>7.365,14</b>	<b>9.717,35</b>	<b>10.441,28</b>	<b>8.777,67</b>
FEMMINE															
Piemonte e V.A. . . . .	9,78	11,07	10,34	25,90	47,25	98,08	285,56	422,42	853,52	851,14	3.218,82	5.759,10	7.641,81	9.038,08	8.978,41
Liguria . . . . .	—	6,69	6,78	10,66	32,76	103,43	167,95	408,89	685,53	1.353,90	2.512,47	4.326,91	6.282,80	7.705,89	7.541,41
Lombardia . . . . .	3,95	6,98	9,35	28,19	73,73	150,36	320,88	586,81	1.006,02	2.185,06	4.045,77	6.659,67	9.236,54	10.699,00	9.903,79
Trentino-A.A. . . . .	7,90	15,15	32,62	41,42	101,96	90,01	256,20	389,40	917,03	1.923,39	3.031,71	5.401,17	8.733,09	9.117,61	10.159,89
Veneto . . . . .	1,56	2,93	11,35	27,08	47,32	133,39	286,33	529,26	1.144,97	1.993,27	3.434,39	6.437,45	8.071,90	9.716,48	7.909,52
Friuli-Venezia G. . . . .	—	5,20	5,65	36,73	75,78	66,32	189,85	353,78	638,08	1.363,30	2.497,68	4.689,70	6.155,23	8.423,54	6.814,93
Emilia-Romagna . . . . .	5,22	4,58	9,81	19,75	20,39	103,98	215,94	428,89	849,75	1.656,02	3.525,81	5.974,06	8.433,38	10.355,63	9.203,45
Marche . . . . .	4,49	4,09	8,88	37,38	53,10	82,81	229,77	529,91	1.022,99	2.456,37	4.607,89	8.621,61	11.789,60	13.513,04	12.646,52
Toscana . . . . .	3,95	5,41	9,30	9,35	32,34	96,97	167,65	369,65	834,08	1.717,50	3.478,44	6.886,17	9.346,08	10.745,78	9.581,61
Umbria . . . . .	—	—	7,76	37,48	57,86	152,93	300,90	577,40	1.263,76	2.471,94	5.234,84	7.936,89	11.222,24	11.155,93	14.100,03
Lazio . . . . .	2,93	11,72	7,24	12,53	53,48	115,13	274,47	405,51	915,68	1.930,27	3.457,53	5.827,83	7.829,80	8.603,14	8.051,86
Campania . . . . .	2,54	8,09	11,73	22,18	68,55	120,11	267,82	543,93	982,67	1.938,39	3.630,80	5.713,72	7.336,65	8.232,77	5.834,60
Abruzzi e Molise . . . . .	—	3,50	30,89	16,92	37,81	133,54	292,85	582,57	1.176,94	2.222,77	4.576,25	7.612,75	10.529,04	10.586,96	10.442,14
Puglia . . . . .	6,98	—	11,07	23,44	35,32	113,50	318,72	526,82	1.063,60	2.111,38	3.750,31	6.453,13	8.702,96	9.357,09	5.561,94
Basilicata . . . . .	—	—	9,46	11,16	60,57	55,96	306,66	554,13	1.166,19	2.088,98	3.738,15	6.582,03	7.933,24	7.935,32	2.633,16
Calabria . . . . .	—	6,15	10,77	10,91	13,91	102,74	244,44	465,05	943,51	1.912,90	3.856,84	6.035,73	8.222,87	9.670,89	7.195,52
Sicilia . . . . .	1,32	5,94	5,37	29,65	24,54	116,21	270,23	494,99	1.061,77	2.127,62	3.895,05	6.882,40	8.496,65	8.567,84	6.458,46
Sardegna . . . . .	4,29	4,13	29,02	5,61	27,72	76,09	186,65	372,54	527,87	1.392,35	3.069,32	4.555,99	6.090,73	7.545,17	6.712,46
<b>ITALIA . . . . .</b>	<b>4,00</b>	<b>6,44</b>	<b>10,14</b>	<b>22,48</b>	<b>47,13</b>	<b>115,03</b>	<b>262,85</b>	<b>481,61</b>	<b>947,66</b>	<b>1.924,29</b>	<b>3.615,42</b>	<b>6.243,37</b>	<b>8.355,35</b>	<b>9.476,10</b>	<b>8.077,60</b>

Tav. 11 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI DI MORTE PER 100.000 PER ARTERIOSCLEROSI DEL CUORE E MALATTIE DELLE CORONARIE NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE ED ALCUNE CLASSI DI ETÀ

REGIONI	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	90 +
<b>MASCHI</b>															
Piemonte e V.A.	5,85	7,66	39,55	101,53	218,07	376,34	611,55	942,66	1.446,28	1.831,46	2.229,90	2.491,43	2.507,97	1.965,24	1.244,54
Liguria	7,32	7,76	29,49	89,78	135,99	320,80	579,81	1.105,71	1.517,46	1.988,82	2.106,04	2.310,03	2.482,60	2.273,53	1.402,72
Lombardia	5,18	23,33	60,31	140,83	266,82	497,48	792,72	1.211,25	1.707,73	2.209,63	2.623,57	3.047,61	2.729,07	3.086,44	1.816,09
Trentino-A.A.	—	41,14	59,51	116,78	220,89	376,36	599,65	1.186,42	1.830,30	2.346,18	2.363,80	3.141,99	2.876,58	3.925,09	1.276,96
Veneto	9,78	18,24	35,11	91,77	174,14	320,37	590,50	909,57	1.509,84	1.944,39	2.479,01	2.812,71	2.775,39	3.315,89	2.898,41
Friuli-Venezia G.	4,46	5,62	31,26	61,85	223,79	311,81	483,20	776,22	1.340,43	1.990,90	2.749,81	3.161,69	3.581,88	3.774,51	4.824,11
Emilia-Romagna	3,14	28,90	46,82	105,89	174,63	374,78	697,38	1.042,79	1.495,51	2.013,12	2.344,73	2.855,95	3.112,87	3.003,88	3.232,79
Marche	8,32	23,47	21,05	59,82	133,43	239,89	499,73	845,60	1.009,81	1.434,15	1.711,52	1.954,38	2.327,83	2.009,03	2.428,33
Toscana	5,46	16,28	27,72	82,26	160,33	275,73	469,06	750,10	1.255,77	1.531,48	1.973,27	2.272,31	2.312,31	2.599,96	1.562,55
Umbria	—	39,80	27,90	48,33	120,06	247,64	361,29	640,43	977,21	1.149,99	1.294,48	1.913,09	3.287,21	2.311,72	1.955,51
Lazio	1,36	4,67	33,96	69,15	147,44	299,08	488,34	895,64	1.249,37	1.787,53	2.139,76	2.387,42	2.519,87	2.543,64	2.872,81
Campania	10,50	13,62	20,56	87,66	142,03	284,10	552,07	827,96	1.373,21	1.588,45	2.051,36	2.091,60	2.408,02	1.984,58	1.945,40
Abruzzi e Molise	—	24,17	7,57	61,59	78,74	164,51	412,76	562,88	1.037,77	1.201,94	1.571,97	1.702,42	2.042,10	1.882,47	650,29
Puglia	8,09	3,95	16,85	43,81	139,86	188,64	424,19	724,39	932,09	1.423,09	1.573,75	2.060,04	2.023,67	2.765,56	2.343,28
Basilicata	—	18,62	9,11	92,41	135,56	262,90	265,20	339,49	980,29	1.217,20	1.058,96	1.232,24	1.311,81	1.934,99	1.406,28
Calabria	8,18	6,33	22,15	82,67	97,60	173,85	338,51	617,29	902,84	1.385,08	1.462,15	1.934,05	1.932,21	1.983,64	1.819,38
Sicilia	12,05	15,43	26,88	55,71	121,94	227,20	408,27	659,82	928,50	1.371,32	1.595,30	1.740,80	1.674,21	2.105,58	1.426,69
Sardegna	3,82	13,90	50,05	46,39	147,05	252,52	341,45	459,23	786,93	1.022,55	1.157,88	1.746,56	1.681,32	1.827,51	688,18
<b>ITALIA</b>	<b>6,32</b>	<b>15,95</b>	<b>34,93</b>	<b>87,98</b>	<b>171,39</b>	<b>319,80</b>	<b>557,07</b>	<b>890,19</b>	<b>1.328,50</b>	<b>1.746,74</b>	<b>2.079,44</b>	<b>2.378,80</b>	<b>2.414,15</b>	<b>2.494,04</b>	<b>2.002,79</b>
<b>FEMMINE</b>															
Piemonte e V.A.	1,75	3,22	8,80	21,67	33,21	60,64	121,36	235,65	438,07	790,14	1.107,67	1.556,98	1.757,31	1.615,80	1.912,78
Liguria	—	3,87	10,09	6,75	37,22	55,32	140,24	224,71	450,93	746,72	1.123,08	1.300,92	1.645,16	2.256,00	2.034,37
Lombardia	4,29	8,07	8,47	9,79	31,09	58,52	166,44	267,55	552,57	1.029,33	1.565,21	2.246,07	2.515,01	2.483,61	2.380,76
Trentino-A.A.	—	8,74	24,21	7,91	80,09	36,51	99,95	287,45	618,61	827,58	1.663,64	1.518,15	2.306,57	2.545,37	2.168,77
Veneto	1,70	1,72	6,43	17,80	43,20	59,06	132,18	229,61	473,38	870,55	1.376,30	2.072,72	2.414,75	3.104,95	3.139,70
Friuli-Venezia G.	—	6,02	5,60	5,02	70,10	65,54	152,30	231,38	489,55	932,93	1.289,23	2.197,78	2.469,96	2.428,72	2.473,04
Emilia-Romagna	1,91	7,02	4,86	12,54	26,76	72,34	115,03	209,58	391,59	720,80	1.342,97	2.014,38	2.546,34	3.006,75	2.348,62
Marche	—	—	8,79	13,36	17,85	23,59	68,09	154,08	335,68	655,22	1.124,67	1.684,83	1.819,42	2.007,93	1.940,30
Toscana	2,17	4,16	5,51	7,14	18,66	35,74	86,14	140,13	260,78	620,82	1.011,47	1.430,53	1.647,17	1.805,80	2.071,05
Umbria	—	—	7,27	—	29,21	73,83	102,21	172,69	292,88	686,41	1.087,89	1.454,13	1.635,57	1.917,67	615,35
Lazio	3,18	6,02	2,87	17,95	22,00	62,66	68,14	211,24	379,95	710,58	1.152,91	1.611,47	1.939,81	1.698,20	1.804,14
Campania	5,51	5,35	10,32	16,98	34,58	79,68	114,98	239,90	452,16	790,56	1.113,71	1.540,68	1.789,99	2.188,66	2.141,74
Abruzzi e Molise	—	—	—	20,18	21,76	36,11	67,62	184,01	360,25	519,09	971,33	1.245,14	1.292,81	1.401,85	1.425,01
Puglia	5,67	7,55	10,97	22,38	27,46	49,43	105,23	174,78	391,68	635,36	1.094,57	1.424,30	1.938,19	1.712,82	1.499,22
Basilicata	—	9,46	18,93	19,10	45,84	102,10	93,40	153,98	455,93	408,15	640,90	1.307,60	893,18	1.755,55	1.108,12
Calabria	13,36	9,36	15,97	12,74	28,22	62,48	105,98	98,91	383,25	518,77	924,84	988,08	1.349,93	1.272,05	1.581,82
Sicilia	2,92	8,26	8,01	12,74	24,78	38,98	79,07	162,22	288,54	600,32	867,87	1.232,72	1.432,27	1.640,30	1.049,68
Sardegna	—	—	23,98	10,71	7,02	44,21	66,16	116,24	322,48	384,34	586,05	953,06	1.303,66	1.425,33	1.014,02
<b>ITALIA</b>	<b>3,18</b>	<b>5,54</b>	<b>8,47</b>	<b>14,28</b>	<b>30,48</b>	<b>56,72</b>	<b>113,66</b>	<b>208,53</b>	<b>417,94</b>	<b>750,34</b>	<b>1.175,19</b>	<b>1.646,90</b>	<b>1.927,46</b>	<b>2.067,74</b>	<b>1.935,82</b>

Tav. 12 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI DI MORTE PER 100.000 PER MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO NEL PERIODO 1960-62, PER REGIONE ED ALCUNE CLASSI DI ETÀ

REGIONI	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	90 +
MASCHI															
Piemonte e V.A.	57,61	61,87	130,13	227,59	421,96	704,59	1.199,06	3.663,77	5.573,03	5.419,08	8.693,04	14.293,95	21.937,28	28.927,96	30.321,86
Liguria	42,70	62,82	86,88	210,22	304,24	686,32	1.061,29	2.101,06	3.549,66	5.218,18	7.518,57	12.728,76	19.970,68	29.183,31	36.688,86
Lombardia	36,17	61,71	143,46	268,49	468,63	870,84	1.405,24	2.394,93	3.808,94	5.944,81	9.775,38	16.143,95	24.435,80	32.533,03	28.992,42
Trentino-A.A.	43,03	74,74	134,04	221,23	428,04	720,80	1.163,21	2.355,65	4.011,16	5.914,58	8.640,19	14.898,81	22.550,63	28.835,83	32.114,90
Veneto	43,13	68,54	116,60	228,68	357,51	604,70	1.166,82	1.945,02	3.747,86	5.624,95	9.310,08	15.375,63	24.404,63	32.270,81	35.821,48
Friuli-Venezia G.	52,13	39,80	104,74	198,70	411,84	600,45	1.009,89	1.819,73	3.306,45	5.963,79	10.328,40	17.053,32	25.009,02	32.895,69	41.678,00
Emilia-Romagna	25,05	66,96	123,35	221,13	322,46	648,74	1.173,52	1.952,52	3.101,16	4.994,23	7.874,39	12.902,04	21.569,00	29.839,63	38.275,19
Marche	22,05	56,81	71,40	143,10	279,12	442,95	891,29	1.553,12	2.298,24	4.057,46	6.684,93	10.345,42	15.533,25	25.179,51	33.152,80
Toscana	34,86	53,40	91,80	186,42	288,09	491,77	874,76	1.489,14	2.541,63	3.894,41	6.224,24	11.209,12	18.434,22	27.130,82	34.895,48
Umbria	44,58	80,37	140,56	161,08	289,68	477,81	772,04	1.428,01	2.658,51	3.837,32	5.670,28	10.523,42	17.542,01	23.537,04	27.540,37
Lazio	64,50	51,86	111,07	181,51	347,09	597,67	1.001,86	1.853,79	2.967,37	4.814,94	7.413,41	12.321,86	18.800,18	25.555,11	26.912,67
Campania	69,39	90,85	117,30	223,80	346,81	664,95	1.186,68	1.969,16	3.612,84	5.438,27	9.175,56	13.677,08	22.404,57	29.092,38	38.394,88
Abruzzi e Molise	22,64	77,36	88,22	158,34	248,10	426,64	793,37	1.329,18	2.553,12	4.621,18	6.442,55	11.450,07	19.046,22	23.520,55	34.473,42
Puglia	60,35	63,54	83,45	156,59	349,07	434,63	934,81	1.588,72	2.591,12	4.697,39	7.121,42	11.793,32	18.807,93	26.369,06	30.812,88
Basilicata	72,29	140,98	106,47	239,68	321,35	456,24	580,23	1.380,67	2.659,98	3.872,46	6.161,27	10.721,10	16.282,34	23.232,23	19.805,55
Calabria	40,71	66,96	97,28	186,05	238,15	484,59	813,32	1.384,40	2.499,46	4.139,52	6.282,36	12.058,72	16.679,25	23.265,85	24.250,85
Sicilia	55,12	83,54	108,35	157,66	296,57	506,83	958,14	1.647,42	2.587,46	4.154,70	6.743,47	10.345,47	16.011,31	23.587,00	25.397,15
Sardegna	36,41	56,14	125,51	183,05	300,86	394,66	739,92	1.120,63	1.863,79	3.152,91	5.098,40	9.092,72	13.900,09	22.038,49	21.633,73
<b>ITALIA</b>	<b>47,00</b>	<b>67,63</b>	<b>114,35</b>	<b>206,66</b>	<b>351,53</b>	<b>619,00</b>	<b>1.083,34</b>	<b>1.883,47</b>	<b>3.168,55</b>	<b>4.984,98</b>	<b>7.928,89</b>	<b>13.002,49</b>	<b>20.209,04</b>	<b>27.562,55</b>	<b>31.311,18</b>
FEMMINE															
Piemonte e V.A.	53,78	47,30	87,39	126,84	211,77	385,44	586,69	1.035,98	1.941,66	3.821,73	6.978,02	13.197,06	20.530,03	29.330,88	35.068,78
Liguria	36,23	55,02	43,82	105,52	173,04	276,90	602,22	875,99	1.511,49	2.968,78	5.945,84	11.440,93	19.267,09	29.447,69	36.605,33
Lombardia	33,22	46,07	67,96	108,38	186,02	339,25	612,51	1.048,66	2.052,31	4.017,74	7.830,23	14.384,17	22.361,03	31.757,09	33.965,21
Trentino-A.A.	32,57	53,56	105,29	131,42	268,55	312,58	467,64	1.198,22	2.176,75	4.228,65	7.782,35	13.283,80	22.705,39	29.559,24	32.295,12
Veneto	23,89	31,28	61,17	124,26	178,71	268,99	500,34	949,49	1.852,20	3.818,17	7.549,37	14.554,60	22.724,02	32.689,47	38.446,82
Friuli-Venezia G.	70,46	43,01	78,83	124,86	240,75	295,31	520,91	915,42	1.785,08	3.964,67	7.073,55	13.752,10	22.095,97	32.192,19	38.059,96
Emilia-Romagna	35,63	59,16	61,67	94,65	185,01	334,07	510,77	785,80	1.466,19	2.989,39	5.952,54	11.231,21	19.702,43	28.949,89	36.906,02
Marche	23,14	19,22	66,91	115,84	164,19	245,20	404,38	774,50	1.389,95	2.737,55	5.513,13	11.267,55	16.340,35	24.243,16	32.906,28
Toscana	32,67	44,47	50,05	104,12	161,98	276,65	405,06	724,32	1.197,30	2.514,93	5.058,93	10.111,13	17.771,76	27.008,60	34.083,13
Umbria	16,01	66,50	71,13	81,77	139,18	226,74	440,13	770,35	1.476,65	3.109,83	5.634,26	10.855,21	16.571,96	23.330,28	23.862,32
Lazio	37,49	75,12	85,92	132,08	179,58	314,57	476,91	1.008,56	1.640,35	3.268,05	6.570,13	11.643,25	18.859,63	25.954,45	32.319,79
Campania	74,12	107,37	144,73	211,39	288,46	513,84	702,65	1.310,22	2.395,45	4.788,46	8.182,28	14.847,85	23.729,15	32.349,29	37.152,93
Abruzzi e Molise	74,09	57,74	87,29	155,00	283,78	264,30	626,15	1.049,15	1.720,78	3.693,52	6.634,85	12.511,01	18.667,94	26.489,31	30.532,98
Puglia	76,93	109,27	121,39	196,66	291,40	444,68	698,72	1.114,29	1.948,88	3.533,11	7.403,67	12.284,76	19.553,41	27.009,84	26.743,46
Basilicata	97,51	153,78	144,07	232,58	374,40	394,97	673,20	919,23	2.202,89	3.954,27	8.095,81	13.433,11	19.055,78	24.472,31	21.771,90
Calabria	75,98	82,66	177,07	209,64	291,49	358,25	581,85	913,59	1.877,82	3.558,61	6.951,04	11.317,15	18.563,03	22.586,89	23.991,25
Sicilia	71,41	109,46	140,50	179,32	316,98	387,66	601,16	1.013,14	1.794,59	3.391,17	6.465,35	11.416,15	17.354,91	23.532,48	24.920,51
Sardegna	17,62	72,93	104,23	105,82	142,88	279,09	361,10	738,60	1.430,68	2.489,90	4.991,57	9.767,32	16.182,72	22.921,22	22.938,25
<b>ITALIA</b>	<b>48,63</b>	<b>68,11</b>	<b>92,46</b>	<b>139,14</b>	<b>220,41</b>	<b>344,57</b>	<b>559,53</b>	<b>978,88</b>	<b>1.801,15</b>	<b>3.551,74</b>	<b>6.809,76</b>	<b>12.537,18</b>	<b>20.010,41</b>	<b>28.238,02</b>	<b>32.403,66</b>

Tav. 13 — PROBABILITÀ QUINQUENNALI DI MORTE PER 100.000 PER TUMORE MALIGNO PRIMITIVO DEI BRONCHI, DELLA TRACHEA E DEL POLMONE NEL PERIODO 1960-62, PER RIPARTIZIONE STATISTICA ED ALCUNE CLASSI DI ETÀ

## MASCHI

RIPARTIZIONI	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
I . . . . .	29,65	79,05	155,34	234,28	283,43	217,13	134,47	57,82
II . . . . .	25,03	51,15	119,84	245,36	238,19	219,52	133,25	126,63
III . . . . .	22,67	50,30	102,53	187,48	233,81	175,73	116,24	98,37
IV . . . . .	12,02	30,59	58,79	128,02	134,52	125,07	71,52	36,12
V . . . . .	46,88	11,72	49,41	46,55	77,54	111,05	78,99	59,69
ITALIA . . . .	<b>25,40</b>	<b>51,76</b>	<b>106,93</b>	<b>186,69</b>	<b>212,78</b>	<b>180,26</b>	<b>111,77</b>	<b>73,90</b>



Dott. EUGENIO GUARINIERI

*dell'Ufficio di Statistica Sanitaria del Pio Istituto di S. Spirito e OO.RR. di Roma*

LA CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI  
STUDIO CLINICO-STATISTICO SUI DATI  
DEGLI OO.RR. DI ROMA DAL 1892 AL 1966

PREMESSA

L'evoluzione che la vita umana ha subito nell'ultimo secolo ha dell'inimmaginabile: il miglioramento delle condizioni di vita che in alcuni Paesi ha del tutto trasformato il modo di vivere, le sempre più approfondite conoscenze medico-biologiche, l'allungarsi della vita umana; queste e tante altre modificazioni e dell'ambiente e del sistema di vita del genere umano non possono non aver lasciato una traccia profonda nella vita stessa dell'uomo. Per questi motivi ho ritenuto opportuno prendere in esame una malattia ampiamente conosciuta e studiata sotto ogni punto di vista per vedere se qualcosa si sia modificato come conseguenza di queste nuove situazioni ambientali e biologiche.

La calcolosi delle vie biliari, già descritta nel XIII secolo da Gentile da Foligno, fu in seguito ampiamente rilevata da Andrea Vesalio e da Falloppio in riscontri autopsici. Nel 1700 Federico Hoffmann scrisse che i calcoli delle vie biliari raramente si trovano nei giovani, ma spesso nei vecchi e con maggior frequenza nelle donne. Nel XVIII secolo Poulletier de Salle, prima, e Conradi, pochi anni dopo, isolarono il colesterolo da calcoli biliari. Vanno ricordati infine Bouchard, che nel 1882 sostenne l'etiologia diatesica della calcolosi delle vie biliari, e Naunyn, che alla fine dello stesso secolo contribuì allo studio di questa forma morbosa ipotizzandone l'etiologia infettiva. Per quanto riguarda la terapia chirurgica, va ricordato Bobbs, che nel 1867 eseguì le prime colecistostomie in un tempo, e Langenbuch, che nel 1882 praticò la prima colecistectomia. Credo opportuno, inoltre, ricordare, a riprova dell'ottima scuola chirurgica che sempre ha avuto dimora negli Ospedali del Pio Istituto di S. Spirito, che già alla fine del secolo scorso venivano effettuati uguali interventi a Roma.

Prima di riferire i risultati delle mie ricerche sui casi di calcolosi delle vie biliari osservati negli Ospedali Riuniti di Roma, desidero riportare alcuni dati tratti dalla letteratura sull'argomento.

*Frequenza* — La calcolosi delle vie biliari è una malattia molto diffusa ed i valori riportati dai singoli studiosi variano a seconda che venga considerata l'incidenza clinica, quella operatoria o quella autopistica. Negli USA, ad esempio, si ritiene che sia presente nel 10% della popolazione, con una maggiore frequenza nei bianchi che negli orientali e nei negri (Popper e Schaffner); è riscontrata nel 25% delle autopsie dei maschi di oltre 70 anni e nel 50% delle autopsie delle femmine della stessa età (Lichtmann); su tutte le autopsie si passa dal 5-10% di alcuni Autori (Cecil e Loeb) al 5-20% di altri (Lichtmann) e al 32% di Crump. In Germania si considera colpito un individuo su quattro al di là dei 60 anni di età (Heilmeyer) e nei riscontri autopsici la malattia incide dal 10 al 25% negli adulti (Gamna). In Svezia tale incidenza si aggira sul 10,5%, mentre frequenze minori si hanno in Russia, India e Giappone: in quest'ultimo Paese l'incidenza, secondo dati rilevati su 8.500 autopsie, è del 3,5% (Miyake), mentre in Russia si aggira sul 2% (Meu) e nello Amman su 30.000 autopsie furono trovati solo due casi (Massias). Inesistente o quasi è la malattia nelle Indie Olandesi, Cocincina e Giava (De Langen). In Italia è stata calcolata un'incidenza media del 5,5% circa nelle autopsie (Vanzetti). In Francia si ha invece un valore del 10% circa, mentre in base ad una statistica ospedaliera si è messa in evidenza una frequenza del 31,06% in campo clinico (Vachon). E' chiaro che per quanto riguarda l'incidenza clinica i valori riportati dai vari Autori differiscono anche notevolmente in considerazione delle difficoltà che il calcolo comporta.

*Età* — La colelitiasi è una malattia eccezionale nei primissimi anni di vita. Pochissimi sono stati i casi osservati tra i neonati: nella letteratura mondiale è descritto un solo caso nel feto; Spence ha segnalato il caso di un bambino morto 6 ore dopo il parto, Wendel quello di un bambino di 11 giorni e Still 19 casi nel primo mese di vita. Si ritiene che in complesso meno dell'1% dei casi si verifichi nei primi due anni di vita, spesso in individui affetti da malformazioni congenite delle vie biliari o da una malattia emolitica.

La malattia, rara prima dei 20 anni, ma più precoce nel sesso femminile, presenta nelle età successive un andamento crescente: nelle femmine si ha una *poussée* tra i 20 e i 30 anni ed un'altra intorno ai 50 (Bertrand; Piard), mentre nell'uomo la frequenza aumenta regolarmente raggiungendo i valori massimi a 50 anni od oltre (Cleland; Bertrand).

*Sesso* — La malattia colpisce di preferenza il sesso femminile: nelle statistiche autopsiche il rapporto M/F è di 1:2, mentre in quelle operatorie è di 1:4 (Gamna). In Germania le femmine sono colpite circa 4-5 volte più dei maschi e tra i giovani tale differenza è ancora maggiore (Heilmeyer). In Francia le statistiche riportano un'incidenza di 3-4 volte maggiore nelle femmine. Per spiegare tale maggiore frequenza molti Au-

tori considerano quale causa favorente la gravidanza con le sue modificazioni ormonali (aumento degli estrogeni, influenza tiroidea), modificazioni che avrebbero notevole importanza anche durante la menopausa (Hillemand; Vachon). Tra gli altri fattori favorenti durante la gestazione vanno ricordati l'ipercolesterolemia, che si ha negli ultimi mesi, il ritardo nello svuotamento della colecisti per l'aumento del tono vagale e per la compressione da parte dell'utero (Popper e Schaffner). Altri Autori invece sostengono che la maggior incidenza nelle femmine non è legata allo stato gravidico, come è dimostrato dalla presenza di nuovi casi dopo i 50 anni (Dochat e Robertson). E' indubbio che altri fattori abbiano importanza nell'etiopatogenesi della malattia e lo dimostra la minore differenza che si riscontra nella frequenza della colelitiasi nei due sessi in Giappone: 3,98% nelle femmine e 2,5% nei maschi.

*Razza e abitudini di vita* — La razza ha una notevole importanza: negli USA, ad esempio, in diverse statistiche la razza bianca è sempre la più rappresentata (Bloch; Curb; Windley); una minore incidenza della malattia si ha nei Paesi orientali, in Russia, ecc.

Un altro fattore di indubbio valore è rappresentato dalle abitudini alimentari: i regimi prevalentemente vegetariani dei popoli e dei ceti più poveri, con il conseguente minor tenore in colesterolo della bile, spiegano il loro minor contributo alla malattia.

*Altri fattori* — Tra gli altri fattori etiopatogenetici importanti ricordo il fattore ereditario e le malattie infettive (tifo, epatite, parassitosi) o emolitiche. Queste ultime, in conseguenza dell'aumento di pigmenti che non hanno subito il processo di glicuroconiugazione epatica e sono presenti in abbondanza nella bile, determinano la formazione di calcoli di bilirubinato di calcio. Per finire, non bisogna dimenticare le cause locali favorenti, quali le pancreatiti, la discinesia biliare, le malformazioni congenite delle vie biliari.

#### CASISTICA

Ho preso in esame il periodo 1892-1966. In tale periodo la popolazione ospedaliera romana è passata da 28.066 a 141.474 ricoverati, mentre la popolazione del Comune di Roma, che era di 385.467 abitanti nel 1892, ha raggiunto nel 1966 la cifra di 2.573.551. Poiché la classificazione delle malattie ha subito successive modificazioni e pertanto non è possibile confrontare tra loro i dati relativi a tutti gli anni del periodo, ho considerato separatamente i periodi 1892-1910, 1930-1950 e 1957-1966, nell'ambito dei quali i dati sono comparabili.

*Periodo 1892-1910* — I malati acuti sono passati da 26.867 a 47.194, con un incremento del 75,7%, e quelli cronici da 1.199 a 2.722, con un incremento del 127,0% (tav. 1). Tale maggior incremento è da attri-



buirsi almeno in parte al maggior numero di ospedali per cronici istituiti in questo periodo (4 contro 3 per malati acuti). In totale i ricoverati sono passati da 28.066 (7,3 per 100 abitanti) a 49.916 (9,8%). I ricoverati per calcolosi biliare complessivamente sono stati in tutto il periodo 1.384, di cui 937 femmine e 447 maschi, con un rapporto F/M uguale a

TAV. 1 — RICOVERATI NEGLI OSPEDALI ROMANI DAL 1892 AL 1910

ANNI	RICOVERATI (a)			POPOLAZIONE	
	Acuti	Cronici	Totale	Comune di Roma	Provincia di Roma
1892 . . . . .	26.867	1.199	28.066	385.467	440.496
1893 . . . . .	27.519	1.011	28.530	390.534	450.991
1894 . . . . .	26.720	1.399	28.119	398.502	463.786
1895 . . . . .	27.464	1.262	28.726	401.866	471.801
1896 . . . . .	23.407	1.337	24.744	402.969	476.917
1897 . . . . .	20.955	1.428	22.383	412.475	489.965
1898 . . . . .	24.091	1.433	25.524	420.066	500.610
1899 . . . . .	24.470	1.438	25.908	428.978	453.600
1900 . . . . .	29.224	1.784	31.008	435.215	462.000
1901 . . . . .	29.080	1.785	30.865	424.943	472.298
1902 . . . . .	28.300	2.020	30.320	435.432	482.906
1903 . . . . .	30.833	2.349	33.182	443.549	496.201
1904 . . . . .	34.803	2.102	36.905	451.680	506.840
1905 . . . . .	37.288	2.170	39.458	459.129	526.170
1906 . . . . .	37.505	2.380	39.885	471.435	540.150
1907 . . . . .	43.700	2.713	46.413	480.186	553.844
1908 . . . . .	47.038	2.761	49.799	488.421	565.323
1909 . . . . .	50.026	2.675	52.701	494.474	584.308
1910 . . . . .	47.194	2.722	49.916	508.159	593.110

(a) Negli Ospedali per malati acuti S. Spirito, S. Giovanni, S. Giacomo, Consolazione, S. Gallicano e negli Ospedali per cronici S. Antonio e S. Galla. Per i malati acuti hanno iniziato la loro attività nel 1904 il Policlinico, nel 1905 l'Ospizio Umberto I e nel 1907 l'Ospedale Bambin Gesù; per i malati cronici nel 1905 l'Ospedale SS. Trinità dei Pellegrini, nel 1907 l'Ospedale Maggiore di Viterbo, nel 1908 l'Ospedale di Civita Castellana e nel 1909 l'Ospedale Malabarba.

2,1 (tav. 2). Nei singoli anni il numero delle femmine ricoverate è stato superiore a quello dei maschi (con il massimo nel 1894, in cui il rapporto F/M è stato uguale a 5), ad eccezione del 1892, in cui si è avuto un ugual numero di malati dei due sessi, e del 1895, in cui i maschi furono 15 e le femmine 13. Per quanto riguarda la letalità, si hanno valori più alti per i maschi nei primi dieci anni, mentre nel periodo successivo si ha una situazione più equilibrata con lieve prevalenza femminile. La durata della degenza, infine, è stata sempre maggiore nelle femmine, tranne che negli anni 1894 e 1898.

TAV. 2 — RICOVERATI PER COLELITIASI NEGLI OSPEDALI ROMANI DAL 1892 AL 1910, PER SESSO ED ESITO; DURATA DELLA DEGENZA E LETALITÀ

ANNI	RICOVERATI						GIORNI DI DEGENZA		
	Guariti	Migliorati	Non migliorati	Morti		Totale	Presenti al 31 dicembre	N	per ricoverato
				N	per 100 malati				
<b>MASCHI</b>									
1892 . . .	4	3	1	3	27	11	1	377	34
1893 . . .	3	3	1	1	13	8	—	236	30
1894 . . .	1	1	—	2	50	4	—	116	29
1895 . . .	6	3	3	3	20	15	1	241	16
1896 . . .	8	8	—	—	—	16	1	286	18
1897 . . .	3	4	1	1	11	9	—	167	19
1898 . . .	2	1	—	2	40	5	—	282	56
1899 . . .	5	4	—	1	10	10	—	270	27
1900 . . .	2	10	1	—	—	13	—	199	15
1901 . . .	10	8	11	2	6	31	1	743	24
1902 . . .	9	14	3	1	4	27	—	454	17
1903 . . .	14	7	3	1	4	25	1	424	17
1904 . . .	11	15	5	1	3	32	1	680	21
1905 . . .	9	14	5	1	3	29	3	526	18
1906 . . .	11	19	2	2	6	34	2	663	20
1907 . . .	14	22	1	1	3	38	2	543	14
1908 . . .	17	16	1	4	11	38	2	830	22
1909 . . .	15	38	4	3	5	60	1	1.157	19
1910 . . .	13	27	1	1	2	42	3	762	18
<b>FEMMINE</b>									
1892 . . .	5	5	—	1	9	11	2	1.921	175
1893 . . .	7	9	—	1	6	17	1	605	36
1894 . . .	13	5	1	1	5	20	—	489	24
1895 . . .	1	12	—	—	—	13	1	395	30
1896 . . .	12	13	1	2	7	28	—	746	27
1897 . . .	5	6	4	3	17	18	—	679	38
1898 . . .	7	15	—	—	—	22	1	379	17
1899 . . .	9	10	4	—	—	23	4	714	31
1900 . . .	19	17	2	4	10	42	4	1.104	26
1901 . . .	12	19	2	—	—	33	2	1.100	33
1902 . . .	24	17	1	4	9	46	5	1.679	37
1903 . . .	13	19	3	2	5	37	3	900	24
1904 . . .	21	35	6	4	6	66	4	1.442	22
1905 . . .	22	33	3	5	8	63	5	1.590	25
1906 . . .	31	45	10	5	5	91	8	2.837	31
1907 . . .	31	37	5	6	8	79	4	2.559	32
1908 . . .	48	42	12	4	4	106	4	2.793	26
1909 . . .	43	55	7	7	6	112	10	3.327	30
1910 . . .	46	46	11	7	6	110	5	3.161	29
<b>TOTALE</b>									
1892 . . .	9	8	1	4	18	22	3	2.298	104
1893 . . .	10	12	1	2	8	25	1	841	34
1894 . . .	14	6	1	3	13	24	—	605	25
1895 . . .	7	15	3	3	11	28	2	636	23
1896 . . .	20	21	1	2	5	44	1	1.032	23
1897 . . .	8	10	5	4	15	27	—	846	31
1898 . . .	9	16	—	2	7	27	1	661	24
1899 . . .	14	14	4	1	3	33	4	984	30
1900 . . .	21	27	3	4	7	55	4	1.303	24
1901 . . .	22	27	13	2	3	64	3	1.843	29
1902 . . .	33	31	4	5	7	73	5	2.133	29
1903 . . .	27	26	6	3	5	62	4	1.324	21
1904 . . .	32	50	11	5	5	98	5	2.122	22
1905 . . .	31	47	8	6	7	92	8	2.116	23
1906 . . .	42	64	12	7	6	125	10	3.500	28
1907 . . .	45	59	6	7	6	117	6	3.102	27
1908 . . .	65	58	13	8	6	144	6	3.623	25
1909 . . .	58	93	11	10	6	172	11	4.484	26
1910 . . .	59	73	12	8	5	152	8	3.923	26

Nella tavola 3 ho preso in esame i primi 5 anni (1892-1896) del periodo, classificando i colelitiasici per sesso ed età. Complessivamente nel quinquennio nei maschi la classe di età più colpita è stata quella 40-50 anni, seguita da quella 60-70; i casi nel primo ventennio di vita sono stati scarsi: solo nel 1892 si sono osservati 2 casi tra i 10 e i 20 anni. Nelle femmine le classi di età più colpite sono state quelle tra i 30 e i 40 anni (complessivamente 26 casi), tra i 40 e i 50 (23 casi), tra i 60 e i 70 (11 casi), tra i 20 e i 30 (10 casi) e tra i 50 e i 60 anni (8 casi). Sono stati osservati complessivamente 3 casi nella classe di età 10-20 anni.

*Periodo 1930-1950* — In questo periodo i pazienti affetti da colelitiasi venivano raggruppati insieme con quelli che presentavano altre malat-

TAV. 3 — RICOVERATI PER COLELITIASI NEGLI OSPEDALI ROMANI NEL QUINQUENNIO 1892-1896, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

CLASSI DI ETÀ (anni)	1892	1893	1894	1895	1896
<b>MASCHI</b>					
Fino a 10 . . . . .	—	—	—	—	—
10-20 . . . . .	2	—	—	—	—
20-30 . . . . .	1	3	—	1	—
30-40 . . . . .	2	2	—	3	3
40-50 . . . . .	2	2	1	5	8
50-60 . . . . .	—	—	—	2	2
60-70 . . . . .	4	—	1	3	3
Oltre 70 . . . . .	—	1	2	1	—
n.i. . . . .	—	—	—	—	—
<b>TOTALE . . .</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
<i>Dimessi</i> . . . . .	8	7	2	12	16
<i>Morti</i> . . . . .	3	1	2	3	—
<b>FEMMINE</b>					
Fino a 10 . . . . .	—	—	—	—	—
10-20 . . . . .	1	2	—	—	—
20-30 . . . . .	2	4	2	1	1
30-40 . . . . .	2	6	4	3	11
40-50 . . . . .	2	3	7	4	7
50-60 . . . . .	2	—	2	1	3
60-70 . . . . .	—	1	5	3	2
Oltre 70 . . . . .	2	1	—	1	3
n.i. . . . .	—	—	—	—	1
<b>TOTALE . . .</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>28</b>
<i>Dimesse</i> . . . . .	10	16	19	13	26
<i>Morte</i> . . . . .	1	1	1	—	2

tie del fegato e delle vie biliari nel gruppo 57 della classificazione allora in uso. Nella tavola 4 sono riportati per tale gruppo i dati relativi agli anni 1934, 1936, 1941 e 1943. Il rapporto F/M risulta compreso tra 2,6 e 3,8, ma per la sola colelitiasi si doveva avere sicuramente un valore più

TAV. 4 — RICOVERATI PER IL GRUPPO NOSOLOGICO 57 (« ALTRE MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI, COMPRESI I CALCOLI BILIARI ») NEGLI OSPEDALI ROMANI NEGLI ANNI 1934, 1936, 1941 E 1943, PER SESSO, CLASSE DI ETÀ ED ESITO (a)

CLASSI DI ETÀ' (anni)	1934			1936			1941			1943		
	Dimessi	Morti	TOTALE	Dimessi	Morti	TOTALE	Dimessi	Morti	TOTALE	Dimessi	Morti	TOTALE
<b>MASCHI</b>												
Fino ad 1 . . .	—	—	—	—	—	—	2	1	3	2	—	2
1-5 . . . . .	1	—	1	—	—	—	4	—	4	2	—	2
5-10 . . . . .	3	—	3	3	—	3	6	1	7	5	—	5
10-20 . . . . .	20	1	21	22	—	22	23	—	23	41	2	43
20-30 . . . . .	86	4	90	59	3	62	50	3	53	50	—	50
30-40 . . . . .	89	6	95	59	3	62	89	2	91	81	5	86
40-50 . . . . .	80	4	84	54	4	58	122	14	136	86	8	94
50-60 . . . . .	31	5	36	46	7	53	57	12	69	41	8	49
60-70 . . . . .	17	6	23	17	5	22	30	13	43	35	7	42
Oltre 70 . . . .	10	3	13	8	2	10	17	3	20	12	3	15
<b>Totale . . . . .</b>	<b>337</b>	<b>29</b>	<b>366</b>	<b>268</b>	<b>24</b>	<b>292</b>	<b>400</b>	<b>49</b>	<b>449</b>	<b>355</b>	<b>33</b>	<b>388</b>
<b>FEMMINE</b>												
Fino ad 1 . . .	1	—	1	—	—	—	1	—	1	3	—	3
1-5 . . . . .	—	—	—	—	—	—	3	1	4	5	1	6
5-10 . . . . .	1	1	2	2	—	2	5	—	5	6	—	6
10-20 . . . . .	57	—	57	62	—	62	75	1	76	70	2	72
20-30 . . . . .	230	—	230	289	3	292	224	8	232	241	5	246
30-40 . . . . .	395	7	402	299	4	303	309	6	315	248	3	251
40-50 . . . . .	192	6	198	240	9	249	256	12	268	215	8	223
50-60 . . . . .	129	10	139	139	4	143	153	15	168	131	8	139
60-70 . . . . .	55	4	59	46	7	53	70	15	85	42	9	51
Oltre 70 . . . .	21	1	22	16	4	20	15	6	21	12	2	14
<b>Totale . . . . .</b>	<b>1.081</b>	<b>29</b>	<b>1.110</b>	<b>1.093</b>	<b>31</b>	<b>1.124</b>	<b>1.111</b>	<b>64</b>	<b>1.175</b>	<b>973</b>	<b>38</b>	<b>1.011</b>
<b>TOTALE</b>												
Fino ad 1 . . .	1	—	1	—	—	—	3	1	4	5	—	5
1-5 . . . . .	1	—	1	—	—	—	7	1	8	7	1	8
5-10 . . . . .	4	1	5	5	—	5	11	1	12	11	—	11
10-20 . . . . .	77	1	78	84	—	84	98	1	99	111	4	115
20-30 . . . . .	316	4	320	348	6	354	274	11	285	291	5	296
30-40 . . . . .	484	13	497	358	7	365	398	8	406	329	8	337
40-50 . . . . .	272	10	282	294	13	307	378	26	404	301	16	317
50-60 . . . . .	160	15	175	185	11	196	210	27	237	172	16	188
60-70 . . . . .	72	10	82	63	12	75	100	28	128	77	16	93
Oltre 70 . . . .	31	4	35	24	6	30	32	9	41	24	5	29
<b>Totale . . . . .</b>	<b>1.418</b>	<b>58</b>	<b>1.476</b>	<b>1.361</b>	<b>55</b>	<b>1.416</b>	<b>1.511</b>	<b>113</b>	<b>1.624</b>	<b>1.328</b>	<b>71</b>	<b>1.399</b>

(a) La letalità è stata: nel 1934 del 3,93%, nel 1936 del 3,88%, nel 1941 del 6,96% e nel 1943 del 5,07%.

alto poiché nel gruppo, come si è detto, venivano comprese altre malattie di cui alcune, come ad esempio la cirrosi, sono molto più frequenti nei maschi. La classe di età più colpita è stata quella 30-40 anni, nella quale il rapporto F/M risulta compreso tra 2,9 e 4,9. Complessivamente nei quattro anni sono stati osservati 10 malati di età inferiore ad un anno (5 maschi e 5 femmine).

*Periodo 1957-1966* — Complessivamente i casi di calcolosi biliare sono stati 18.677, di cui 4.484 maschi e 14.193 femmine con un rapporto F/M uguale a 3,2. Nel 1961 tale rapporto ha raggiunto il valore massimo di 4,0 (tav. 5). Nella tavola 6 i ricoverati negli anni dal 1957 al 1960 sono stati classificati per sesso ed età. Nei maschi le classi di età più colpite sono state nell'ordine quelle 40-50 anni (complessivamente nel quin-

TAV. 5 — RICOVERATI PER CALCOLOSI BILIARE NEGLI OSPEDALI ROMANI NEL DECENNIO 1957-1966, PER SESSO (a)

ANNI	MASCHI	FEMMINE	TOTALE	POPOLAZIONE OSPEDALERA
1957 . . . . .	194	670	864	118.048
1958 . . . . .	204	800	1.004	121.131
1959 . . . . .	296	935	1.231	130.102
1960 . . . . .	351	1.256	1.607	137.832
1961 . . . . .	375	1.501	1.876	143.832
1962 . . . . .	522	1.689	2.211	153.214
1963 . . . . .	494	1.591	2.085	128.247
1964 . . . . .	598	1.750	2.348	142.743
1965 . . . . .	654	1.927	2.581	154.217
1966 . . . . .	796	2.074	2.870	141.474
<b>TOTALE . . .</b>	<b>4.484</b>	<b>14.193</b>	<b>18.677</b>	<b>1.370.840</b>

(a) Fino al 1962 sono compresi anche i ricoverati nelle Cliniche Universitarie.

quennio 244 casi), 50-60 (238 casi), 30-40 (187) e 60-70 anni (185); nella classe di età fino ad un anno vi è stato un solo caso (nel 1960) e un solo

TAV. 6 — RICOVERATI PER CALCOLOSI BILIARE NEGLI OSPEDALI E NELLE CLINICHE UNIVERSITARIE DI ROMA, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ

CLASSI DI ETÀ (anni)	MASCHI				FEMMINE			
	1957	1958	1959	1960	1957	1958	1959	1960
Fino ad 1 . . . .	—	—	—	1	—	—	—	1
1-10 . . . . .	—	1	—	—	—	—	1	1
10-20 . . . . .	4	2	5	4	10	9	10	24
20-30 . . . . .	18	17	21	31	73	84	111	174
30-40 . . . . .	32	42	47	66	152	163	181	247
40-50 . . . . .	55	50	72	67	162	171	191	233
50-60 . . . . .	35	48	73	82	147	203	234	286
60-70 . . . . .	44	38	52	51	94	118	135	182
70-80 . . . . .	4	5	18	28	30	47	53	80
Oltre 80 . . . .	2	1	1	6	2	3	6	11
n.i. . . . .	—	—	7	15	—	2	13	17
<b>TOTALE . . .</b>	<b>194</b>	<b>204</b>	<b>296</b>	<b>351</b>	<b>670</b>	<b>800</b>	<b>935</b>	<b>1.256</b>

caso si è osservato nella classe 1-10 anni (nel 1958). Nelle femmine la classe di età maggiormente rappresentata è stata quella 50-60 anni (870 casi nel quinquennio), seguita dalle classi 40-50 (757 casi), 30-40 (743), 60-70 (529) e 20-30 anni (442); nella classe di età fino ad un anno vi è stato un solo caso (nel 1960) ed in quella 1-10 due casi (uno nel 1959 e uno nel 1960).

### CONCLUSIONI

In base al raffronto dei dati relativi ai singoli periodi presi in esame si può concludere che l'incidenza della calcolosi delle vie biliari tra i ricoverati è andata aumentando con il passar degli anni sia in valore assoluto che relativo. Infatti si è passati da 22 casi nel 1892 (0,78 per 1.000 ricoverati per tutte le cause) a 152 nel 1910 (3,05‰), a 864 nel 1957 (7,32‰) e a 2.870 casi nel 1966 (20,29‰). Se una parte di questo incremento è senz'altro in rapporto con l'affinamento della tecnica diagnostica e con l'aumentato numero dei ricoveri ospedalieri, è innegabile però che la malattia ha subito un aumento reale negli ultimi anni. Ciò è dimostrato sia dall'immutato rapporto tra maschi e femmine sia dalla quasi immutata incidenza della malattia nelle varie classi di età. Infatti il rapporto F/M, che era circa 2 nel periodo 1892-1910, si è mantenuto in media intorno a 3 negli anni 1934, 1936, 1941 e 1943 e nell'ultimo periodo considerato (1957-1966). Per quanto riguarda le classi di età più colpite nei tre periodi presi in esame, sui ricoverati di sesso maschile quelli tra i 30 e i 60 anni rappresentano rispettivamente il 59,3, il 61,1 e il 64,0%; su quelli di sesso femminile quelli tra i 30 e i 50 anni da soli rappresentano rispettivamente il 55,1, il 50,0 e il 41,0%.

In definitiva, in base ai dati raccolti negli ospedali romani, si può affermare che la calcolosi delle vie biliari è una malattia in fase di aumento e che non esistono sensibili differenze tra le statistiche riportate da studiosi italiani e stranieri e quelle da me elaborate, per quanto riguarda l'incidenza sia nei due sessi che nelle varie classi di età.

### RIASSUNTO

L'Autore ha voluto esaminare il problema della calcolosi delle vie biliari quale causa di ricovero nei reparti ospedalieri romani nel periodo che va dal 1892 al 1966. In dettaglio ha considerato tre gruppi di anni, il primo dei quali va dal 1892 al 1910 compreso, il secondo dal 1934 al 1943, considerato solo parzialmente per modifiche della classificazione allora in atto, ed il terzo dal 1957 al 1966 compreso. Nella prima parte considera gli aspetti più importanti della malattia secondo le ricerche e le statistiche dei maggiori studiosi del problema (frequenza, età, sesso, razza e abitudini di vita, altri fattori ambientali, patologici e fisiologici). Passa infine alla discussione delle varie tavole e dei dati in esse contenute. Ricorda come dai 22 casi ricoverati nell'anno 1892 si è arrivati ai 2.870 casi del 1966 con una incidenza, rispetto alla popolazione ospedaliera, rispettivamente dello 0,78‰ e del 20,29‰. Conclude affermando che non vi sono notevoli differenze tra i valori riportati in Italia ed all'estero sull'argomento e quelli da lui riscontrati negli Ospedali romani, mentre il notevole incremento sia assoluto che relativo dimostra come la malattia sia in progressivo, costante aumento.

## RESUME

L'Auteur a examiné le problème de la calculose des voies biliaires comme cause de hospitalisation chez les hôpitaux de Rome pendant la période 1892-1966. Il a considéré trois groupes d'années, dont le premier de 1892 jusqu'à 1910; le deuxième de 1934 jusqu'à 1943 (considéré partiellement à cause des modifications apportées à la classification en vigueur en ce temps-là) et le troisième de 1957 jusqu'à 1966. Dans la première partie il considère les aspects les plus importants de la maladie suivant les recherches et les statistiques des principaux spécialistes (fréquence, âge, sexe, race, habitudes de vie, autres facteurs pathologiques, physiologiques et du milieu). Il effectue enfin un examen critique des divers tableaux. Il rappelle que de 22 cas hospitalisés pendant l'année 1892 on est arrivé aux 2.870 cas de 1966 avec une incidence par rapport à la population des hôpitaux de 0,78‰ et 20,29‰ respectivement. Il termine en soulignant qu'il n'y a pas des différences marquées entre les données relevées en Italie et à l'étranger à ce sujet et celles dénombrées chez les hôpitaux de Rome. L'augmentation considérable du nombre total si bien que du pourcentage indique que la maladie fait enregistrer une augmentation continuelle et progressive.

## SUMMARY

The Author studied the problem of calculosis of bilious tracts as a cause of hospitalization: the data covered the hospitals of Rome during the period from 1892 to 1966. He examined, in detail, three year groups: the first from 1892 to 1910 included, the second, from 1934 to 1943, (studied only partially because of some changes in the classification in force at that time) and the third, from 1957 to 1966 included. In the first part he dealt with the most characteristic aspects of the disease, according to the researches and the statistics made by some important scholars of this problem (frequency, age, sex, race, and life customs, other background, pathological and physiological factors). Successively he discussed the data shown in the different tables, and in this connection he underlined that, in 1892, 22 cases entered the hospitals in respect of the 2,870 cases of 1966, with a change in the incidence on total hospital population from 0.78‰ to 20.29‰. Finally, the writer emphasized that no remarkable differences exist between Italian and foreign data, and those collected in the Hospitals of Rome. The considerable rise in total amount and in percent shows that the said disease is increasing progressively and constantly.

Dott. ELIO GUZZANTI - Dott. SANDRO FABRI  
*dell'Ospedale S. Spirito in Sassia di Roma*

LA CALCOLOSI BILIARE  
ALLA LUCE DI ALCUNI DATI STATISTICI  
RELATIVI ALL'OSPEDALE DI S. SPIRITO IN ROMA

Secondo quanto è dato di leggere nella recente letteratura internazionale sull'argomento, la calcolosi biliare appare come una condizione morbosa in aumento, in modo particolare presso le popolazioni bianche appartenenti alla civiltà occidentale, ma anche in quei Paesi i cui costumi e l'alimentazione tendono ad « occidentalizzarsi », così come attestano le ricerche effettuate in Giappone da Maki e Kameda. Abbiamo voluto verificare la validità di queste asserzioni presso l'Ospedale « S. Spirito » di Roma, che bene si presta ad un'indagine comparativa nel tempo; nel corso degli ultimi trent'anni, infatti, non si sono registrate che insignificanti variazioni nel numero dei posti-letto, circa 500, nella loro distribuzione tra medicina e chirurgia generali e nella loro ripartizione tra reparti femminili e maschili.

Per rilevare se, e come, fosse variata nel tempo l'incidenza della calcolosi biliare presso la popolazione ospedaliera considerata in primo luogo abbiamo costituito dei gruppi di anni seguendo il criterio che ciascuno di tali gruppi fosse rappresentativo di una determinata epoca, ad esempio in rapporto con il periodo relativo alla seconda guerra mondiale. Abbiamo quindi esaminato la statistica operatoria allo scopo di rilevare il numero degli interventi chirurgici per calcolosi biliare effettuati nelle diverse epoche e ciò per ricavare la percentuale relativa a questo particolare settore dell'attività chirurgica rispetto al totale generale degli interventi effettuati.

Come si rileva dalla tavola 1, il numero degli interventi effettuati per calcolosi biliare è venuto crescendo nel tempo in modo progressivo, fatta eccezione per gli anni legati al secondo conflitto mondiale e alle sue conseguenze. Si potrebbe obiettare che l'incremento registrato dalla chirurgia biliare può essere espressione, più che di un reale aumento della calcolosi, delle migliorate condizioni diagnostiche e di nuovi orientamenti terapeutici; esso inoltre potrebbe essere conseguente, almeno in parte, alle particolari attitudini e tendenze dei chirurghi responsabili del Reparto. Per tali motivi abbiamo ritenuto opportuno estendere l'indagi-



ne verso la statistica autoptica poiché, come è noto, essa appare come l'unica in grado di testimoniare sulla reale incidenza della calcolosi biliare in una determinata popolazione. I relativi dati sono stati da noi raccolti in condizioni particolarmente vantaggiose circa l'accuratezza e l'uniformità dei rilevamenti autoptici, in quanto nel trentennio considerato il Primario anatomo-patologo del nostro Ospedale è stato sempre il Prof. Francesco Bignami, che qui ci è grato ricordare per gli insegnamenti ed i suggerimenti fornitici.

Tav. 1 — INTERVENTI OPERATORI E AUTOPSIE IN TOTALE E CASI DI CALCOLOSI BILIARE OPERATI E RISCONTRATI ALL'AUTOPSIA, IN ALCUNI PERIODI DAL 1938 AL 1966

ANNI	INTERVENTI OPERATORI			AUTOPSIE		
	Totale	per calcolosi bil.		Totale	con calcolosi bil.	
		N	%		N	%
1938 - 1940 . . . . .	4.884	24	0,49	1.708	149	8,72
1942 - 1943 . . . . .	2.913	28	0,96	817	66	8,08
1944; 1947-1949 (a) . .	7.003	44	0,63	2.510	187	7,45
1952 - 1954 . . . . .	4.574	75	1,64	1.182	114	9,64
1958 - 1960 . . . . .	5.192	183	3,52	1.092	151	13,83
1961 - 1966 . . . . .	11.200	829	7,40	2.694	533	19,78
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>35.766</b>	<b>1.183</b>	<b>3,31</b>	<b>10.003</b>	<b>1.200</b>	<b>12,00</b>

(a) Le autopsie si riferiscono a tutto il periodo 1944-1949.

Dalla tavola 1 si rileva anche che, rispetto al totale dei deceduti sottoposti al riscontro diagnostico, la percentuale dei casi di calcolosi biliare riscontrati è venuta crescendo nel tempo; l'aumento però non si può dire progressivo perché negli anni relativi alla seconda guerra mondiale e alle sue conseguenze, si è notata una certa regressione.

A questo punto abbiamo voluto verificare la validità di un altro dato riportato nella letteratura e cioè che il reperimento di calcoli biliari cresce progressivamente con l'età così che, in sede autoptica, all'età di 90-100 anni la frequenza della litiasi ascende al 32,9% (Torvick). Questo dato non è privo di importanza visto che nel nostro Paese, ad esempio, i soggetti di oltre 60 anni, che non raggiungevano il 3% del totale della popolazione nel censimento del 1901, sono passati al 12,1% nel 1951 per toccare il 14% nel censimento del 1961.

I dati in nostro possesso si riferiscono alle 1.423 autopsie effettuate negli anni 1964, 1965 e 1966 presso il nostro Ospedale; attraverso la ripartizione in classi decennali di età dei casi di litiasi biliare riscontrati si è voluto studiare come questa condizione morbosa tenda a distribuirsi nelle varie classi (tav. 2).

Tav. 2 — DECEDUTI CON CALCOLOSI BILIARE ALL'AUTOPSIA, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ, NEGLI ANNI 1964, 1965 E 1966

CLASSI DI ETÀ (anni)	1964		1965		1966	
	N	Distrib. percent.	N	Distrib. percent.	N	Distrib. percent.
<b>MASCHI</b>						
30-40 . . . . .	—	—	—	—	—	—
40-50 . . . . .	1	0,9	2	2,2	3	2,7
50-60 . . . . .	5	4,7	4	4,3	6	5,3
60-70 . . . . .	11	10,4	6	6,5	16	14,3
70-80 . . . . .	22	20,8	15	16,2	9	8,0
80-90 . . . . .	4	3,8	8	8,6	12	10,8
90-100 . . . . .	—	—	1	1,0	1	0,9
TOTALE . . . . .	<b>43</b>	<b>40,6</b>	<b>36</b>	<b>38,7</b>	<b>47</b>	<b>42,0</b>
<b>FEMMINE</b>						
30-40 . . . . .	2	1,8	—	—	—	—
40-50 . . . . .	—	—	1	1,0	—	—
50-60 . . . . .	7	6,7	4	4,3	2	1,7
60-70 . . . . .	13	12,3	8	8,6	21	18,8
70-80 . . . . .	20	18,9	24	25,8	22	19,6
80-90 . . . . .	19	17,9	19	20,5	19	17,0
90-100 . . . . .	2	1,8	1	1,0	1	0,9
TOTALE . . . . .	<b>63</b>	<b>59,4</b>	<b>57</b>	<b>61,3</b>	<b>65</b>	<b>58,0</b>
<b>TOTALE</b>						
30-40 . . . . .	2	1,8	—	—	—	—
40-50 . . . . .	1	0,9	3	3,2	3	2,7
50-60 . . . . .	12	11,4	8	8,6	8	7,0
60-70 . . . . .	24	22,7	14	15,1	37	33,1
70-80 . . . . .	42	39,7	39	41,9	31	27,6
80-90 . . . . .	23	21,7	27	29,1	31	27,8
90-100 . . . . .	2	1,8	2	2,1	2	1,8
TOTALE . . . . .	<b>106</b>	<b>100,0</b>	<b>93</b>	<b>100,0</b>	<b>112</b>	<b>100,0</b>

Dalla distribuzione percentuale dei casi secondo l'età si rileva subito che il valore più elevato si riscontra nella classe 70-80 anni, alla quale segue, con un certo distacco, la classe 80-90 seguita a breve distanza da quella 60-70 anni. Va però subito precisato che non è stato calcolato il rapporto tra il numero dei deceduti appartenenti alle varie classi di età e la frequenza della colelitiasi in esse riscontrata.

I nostri dati ci sembrano in accordo con quanto in genere viene affermato circa il crescente peso della litiasi biliare nell'età avanzata, almeno in sede autoptica; ha importanza, nell'interpretazione del riscontrato incremento nel tempo della calcolosi biliare presso il nostro Ospedale, ricordare che l'età media dei soggetti sottoposti a riscontro autoptico era di 56,85 anni nel 1940 e di 68,72 nel 1966.

Per quanto riguarda la ripartizione percentuale secondo il sesso dei casi di calcolosi biliare, bisogna fare una distinzione tra le statistiche relative agli interventi chirurgici e quelle riguardanti i riscontri autoptici. In sede operatoria infatti, come si nota dalla tavola 3, la prevalenza delle femmine rispetto ai maschi è stata ed è tuttora marcata; va notato tuttavia che il rapporto F : M è venuto decrescendo nel tempo così che dall'11 : 1 degli anni 1938-40 si è discesi al 3,43 : 1 degli anni 1961-66.

Tav. 3 — OPERATI DI CALCOLOSI BILIARE E DECEDUTI AI QUALI È STATA RISCONTRATA LA MALATTIA ALL'AUTOPSIA, IN ALCUNI PERIODI DAL 1938 AL 1966  
(Distribuzione percentuale per sesso)

ANNI	OPERATI		DECEDUTI	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
1938 - 1940 . . . .	8,3	91,7	30,2	69,8
1942 - 1943 . . . .	10,7	89,3	39,4	60,6
1944; 1947 - 1949 (a) .	15,9	84,1	27,8	72,2
1952 - 1954 . . . .	9,3	90,7	32,5	67,5
1958 - 1960 . . . .	20,2	79,8	39,1	60,9
1961 - 1966 . . . .	22,6	77,4	37,5	62,5

(a) I deceduti si riferiscono a tutto il periodo 1944-1949.

Va qui ricordato che un'analogia tendenza si riscontra nella statistica relativa al complesso dei casi dimessi con la diagnosi di calcolosi biliare dagli Ospedali Riuniti di Roma negli anni più recenti; negli anni 1957-62 il rapporto F : M era infatti di 3,53 : 1, mentre negli anni 1963-66 il rapporto stesso è di 2,89 : 1.

Per quanto riguarda le statistiche autoptiche, il divario tra femmine e maschi è stato sempre decisamente inferiore a quanto è dato osservare in campo clinico; il rapporto F : M, già non elevato negli anni 1938-1940 quando era di 2,31 : 1, è di 1,67 : 1 negli anni 1961-66.

In conclusione, dall'indagine da noi effettuata presso l'Ospedale di « S. Spirito » in Roma si può ricavare che:

— la litiasi biliare come problema di interesse chirurgico ha subito un deciso aumento nel corso dell'ultimo trentennio così che la percentuale degli interventi effettuati per questa causa, rispetto al totale de-

gli interventi eseguiti, è passata dallo 0,49 degli anni 1938-40, al 7,40 degli anni 1961-66;

— la litiasi biliare ha mostrato un marcato incremento per quanto riguarda i rilievi effettuati in sede autoptica; rispetto al totale degli individui sottoposti alla necropsia, infatti, la percentuale dei casi di calcolosi è ascesa dall'8,72 degli anni 1938-40 al 19,78 degli anni 1961-66;

— la litiasi biliare, in sede autoptica, si riscontra tanto più frequentemente quanto più avanzata è l'età del soggetto;

— la litiasi biliare in sede autoptica è presente, nei nostri dati, con una percentuale che si pone tra le più elevate fra quelle riferite dal Bockus per le popolazioni bianche occidentali e cioè fra il 7,50 e il 22%;

— la litiasi biliare, anche nella statistica operatoria del nostro Ospedale, appare come un problema di prevalente interesse femminile; il rapporto F : M negli interventi effettuati nel periodo 1961-66 è infatti di 3,43 : 1;

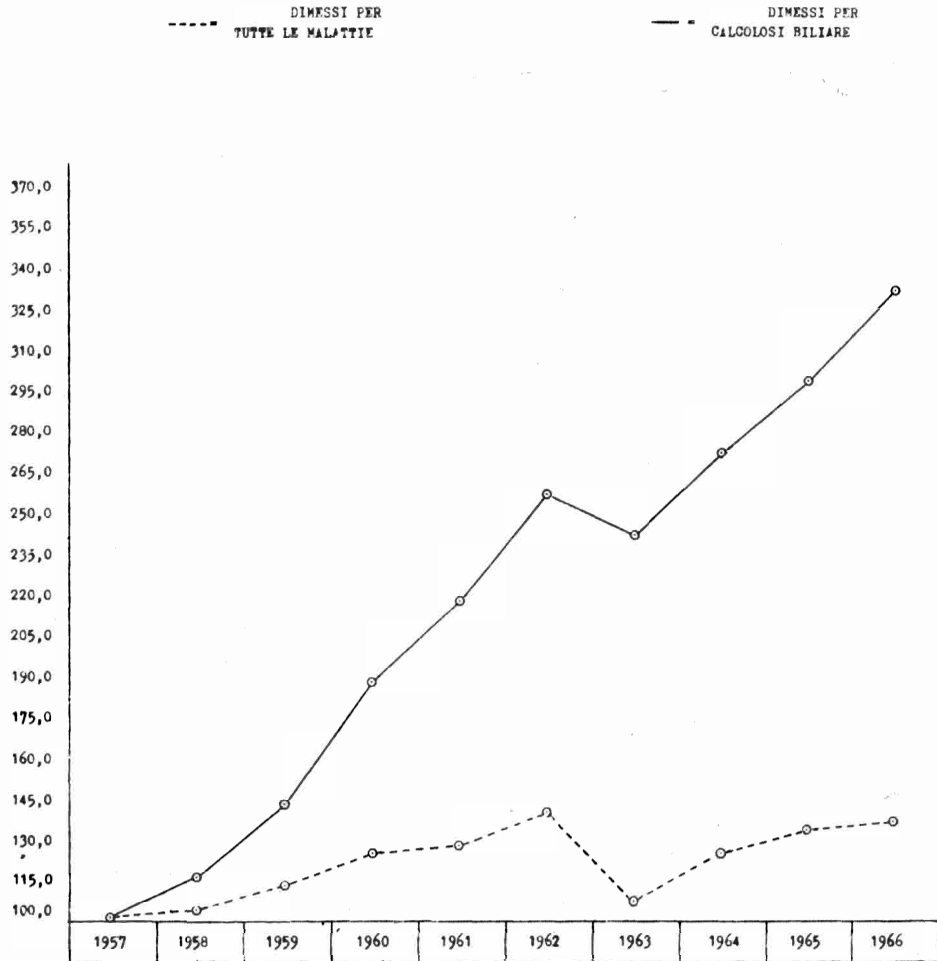
— la litiasi biliare nei nostri dati autoptici sembra invece prevalere nelle femmine rispetto ai maschi in misura assai più modesta; il rapporto F : M nelle autopsie effettuate tra il 1961 e il 1966 appare, infatti, di 1,67 : 1.

Ovviamente le nostre conclusioni, per essere state tratte da osservazioni che riguardano solo uno dei sette Ospedali Riuniti di Roma, non possono avere che un valore indicativo, ma un dato di interesse più generale conforta le nostre osservazioni. Infatti dal grafico 1 si rileva che tra il 1957 e il 1966 negli Ospedali Riuniti di Roma (per il periodo 1957-62 sono comprese però anche le Cliniche Universitarie) l'incremento del numero degli infermi affetti da calcolosi biliare è stato decisamente superiore a quello relativo ai ricoverati per tutte le cause: i soggetti dimessi con la diagnosi di colelitiasi sono stati 864 nel 1957 e 2.870 nel 1966.

Merita ora qualche parola di commento una nozione comunemente ammessa e cioè che la calcolosi biliare durante la vita passa inosservata nella grande maggioranza dei casi; il suo frequente riscontro in sede autoptica verrebbe così ad assumere il valore di un dato accessorio, quasi una curiosità anatomica. Questo concetto meglio si riassume con le parole scritte da Osler nel 1902: « Nella maggioranza dei casi i calcoli della colecisti non danno sintomi; la cistifellea tollera la presenza di un gran numero di essi per un periodo indefinito e le autopsie mostrano che essi sono presenti in ogni donna oltre i 60 anni ».

E' nostra opinione che tali considerazioni meritino una qualche revisione critica alla luce della realtà odierna e delle nuove conoscenze. Vogliamo intanto ricordare che nei 1.423 protocolli delle autopsie effettuate presso l'Ospedale « S. Spirito » nel triennio 1964-66 abbiamo potuto notare come la calcolosi biliare autopticamente riscontrata non figurasse nella diagnosi clinica:

- nel 91,51% delle 106 litiasi rilevate nel 1964;
- nell'88,18% delle 93 litiasi rilevate nel 1965;
- nel 96,43% delle 112 litiasi rilevate nel 1966.



Graf. 1 — Numeri indici dei dimessi per tutte le cause e per calcolosi biliare nel periodo 1957-1966 (1957 = 100).

Questi dati, a prima vista, sembrerebbero confermare la supposta innocuità dei calcoli biliari; basterà però sottolineare che in queste percentuali sono compresi anche 25 casi (cioè l'1,76% del totale delle autopsie e ben l'8,71% delle 287 calcolosi giunte indagnosticate al tavolo anatomico) nei quali la calcolosi biliare, non diagnosticata in vita, si poteva ritenere l'unica responsabile della morte dell'infermo per dubitare di tale innocuità e per indurre, al contrario, ad un maggiore affinamento delle procedure diagnostiche. A tal proposito non sarà inutile ricordare che queste 25 osservazioni si riferiscono tutte a soggetti di

oltre 60 anni e che esse riguardano per il 52% le femmine e per il 48% i maschi.

A nostro giudizio i dati relativi alla mortalità per calcolosi biliare non riconosciuta evocano, avvalorandoli, gli studi di Bock e Henning (1959), di Lund (1960), di Wenckert e Robertson (1966), Autori tutti che concordano, mediante osservazioni praticate per molti anni su soggetti affetti da calcolosi biliari non operate, nel rilevare che la sintomatologia si aggrava col tempo nel 50-60% dei casi e che gravi complicazioni si riscontrano almeno nel 10-20% dei soggetti.

Non ci sembra poi del tutto giustificata una corrente di pensiero che voglia legare la litiasi biliare al sesso femminile con assoluta predilezione poiché, se è vero che le statistiche di ordine clinico parlano abitualmente in tal senso, taluni dati più recenti inducono a più cauti giudizi. Va poi ricordato che in sede autoptica la prevalenza delle femmine rispetto ai maschi viene grandemente riducendosi: nella statistica di Enderling (Zurigo 1958), il rapporto F : M è di 1,84 : 1; in quella di Kozoll, effettuata negli USA nel 1959 sulla scorta di 29.618 autopsie, è di 1,21 : 1; noi stessi, sulla base dei protocolli relativi alle 2.694 autopsie effettuate presso il nostro Ospedale negli anni compresi tra il 1961 ed il 1966, abbiamo rilevato un rapporto F : M di 1,67 : 1.

In definitiva la frequenza, l'importanza ed il comportamento della litiasi biliare nei due sessi e nelle varie classi di età meritano, a nostro avviso, studi più approfonditi allo scopo di risalire verso una migliore conoscenza dei possibili fattori etiologici, di cui noi stessi ci siamo occupati in altra sede, e con l'obiettivo finale di stabilire quelle misure che si riterranno più opportune per la prevenzione di questa condizione morbosa che appare sempre più diffusa.

#### RIASSUNTO

Gli Autori espongono alcuni dati statistici rilevati presso l'Ospedale di « S. Spirito » in Roma e relativi agli anni compresi tra il 1938 ed il 1966. Sulla scorta delle osservazioni effettuate su 35.766 interventi operatori e su 10.003 autopsie, affermano che la calcolosi biliare è una condizione morbosa in reale e progressivo aumento e auspicano più approfonditi studi sul comportamento di questa malattia nei due sessi e nelle varie classi di età.

#### RESUME

Les Auteurs illustrent quelques données statistiques recueillies chez l'Hôpital « S. Spirito » à Rome et relatives aux années comprises entre 1938 et 1966. Sur la base des observations effectuées sur 35.766 interventions chirurgicales et 10.003 autopsies, ils affirment que la calculose biliaire est une condition morbide en cours d'accroissement réel et progressif et ils souhaitent des études plus approfondies sur cette maladie chez les deux sexes et les diverses classes d'âge.

**SUMMARY**

The Authors refer on some statistical data recorded at the Hospital « S. Spirito » in Rome, in the years from 1938 to 1966. On the basis of some inquiries carried out on 35,776 operations and 10,003 autopsies they affirm that the calculosis of liver is increasing actually and progressively in the time, and emphasize the necessity of deeper studies on the behaviour of this disease as to both sexes and the various age classes.

Prof. PAOLO E. LUCHELLI - Prof. ANGELO AGOSTONI - Prof. G. CARLO SECCHI  
degli Istituti di Biometria e Statistica Medica e di Clinica Medica  
dell'Università di Milano

## RICERCHE PER UN'ANALISI QUANTITATIVA DELLA CIRROSI EPATICA

### STUDIO BIOMETRICO DELLA PROGNOSE

#### PREMESSA

Una casistica di oltre duecento soggetti affetti da cirrosi epatica, ricoverati nella Clinica Medica dell'Università di Milano negli anni 1960-1966, è stata sottoposta ad un'indagine retrospettiva che ha preso in esame l'anamnesi, il decorso, l'esame obiettivo, i risultati delle prove funzionali. In base ai dati così raccolti in una prima fase sono stati studiati alcuni aspetti diagnostici della cirrosi epatica nel tentativo di porre in evidenza, mediante la costruzione di un indice diagnostico, la correlazione fra alcuni rilevanti fenomeni clinici, la presenza di ascite, il volume del fegato e le loro caratteristiche biochimiche. Al lavoro in cui sono riferiti i risultati di queste ricerche (Lucchelli e Maccacaro, 1966) rimandiamo anche per la descrizione degli aspetti organizzativi e pratici dell'indagine condotta.

In una seconda fase è stata considerata la possibilità di utilizzare i dati disponibili come strumento ausiliario per la formulazione della prognosi. Nel caso della cirrosi epatica la prognosi, invariabilmente sfavorevole per quanto riguarda la vita, si riduce sostanzialmente ad una previsione della durata di sopravvivenza, la cui tempestiva stima ha una importanza sociale che non occorre sottolineare. Una precisa valutazione prognostica risulta spesso difficile, dal punto di vista clinico, se non nel periodo preterminale nel quale, oltre al quadro clinico rapidamente ingravescente, si verificano alterazioni profonde di vari indici funzionali, espressione di un'irreversibile meiotropia epatica (Villa e Dioguardi, 1966). E' osservazione comune che prima di questo periodo la sintomatologia clinica ed il complesso delle prove funzionali, tradizionalmente considerate, non sono generalmente sufficienti per un'attendibile *previsione prognostica*, tanto più che in una malattia come la cirrosi epatica è possibile che la morte sopraggiunga per eventi di cui

---

L'analisi numerica è stata eseguita dal Dott. A. Colombi dell'Istituto di Biometria e Statistica Medica dell'Università di Milano.



non si può prevedere l'epoca di comparsa (ad esempio, emorragia esofagea).

Scopo di questa indagine è stato di accertare la possibilità di formulare, sulla base del quadro funzionale presente all'ingresso in clinica, una previsione sull'evoluzione della forma morbosa nel periodo di ricovero. A tal fine ci siamo serviti di un tipo particolare di analisi multivariata parametrica, l'analisi discriminativa lineare secondo Fisher (Fisher, 1936; 1948). Tale analisi è stata impiegata, oltre che per risolvere problemi di classificazione secondo la proposta originale di Fisher (vedi una recente rassegna in Healy, 1965), anche in ricerche di carattere diagnostico (Charbonnier, Cyffers, Schwartz e Vessereau, 1956; Barbensi, 1959; Crooks, Murray e Waine, 1959; Martin, Apostolakos e Roazen, 1960; Maccacaro, 1961; Overall e Hollister, 1964; Robotti, Parini e Palminello, 1965; Colombi, Vitali e Carta, 1965; Lucchelli e Maccacaro, 1966; Maccacaro, 1967) ed in qualche esperimento clinico-terapeutico (Kiloh e Garside, 1962; Lasky e altri, 1962; Grizzle, 1964; Micheli, 1964; Cattaneo, Lucchelli, Bona e Maccacaro, 1966; The Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association, 1967; Hill ed altri, 1967), oltre che in altri problemi non tassonomici di interesse clinico (a).

In campo prognostico l'analisi discriminante ha già avuto alcune applicazioni (Oyama e Tasuoka, 1956; Gertler e altri, 1959; Ward e Hook, 1962; Hughes, Kalbfleisch, Brandt e Costiloe, 1963; Bulbrook, Greenwood e Hayward, 1965; Parenti e Robotti, 1965) che hanno dimostrato come, in appropriate occasioni, una funzione discriminante possa essere di valido aiuto nella formulazione della prognosi.

#### PIANO DELLO STUDIO

La degenza media dei circa duecento pazienti da noi studiati è stata calcolata in circa un mese e mezzo. Essi sono stati divisi in un gruppo ad esito sfavorevole (morti durante il ricovero o dimessi in condizioni preagoniche) ed in uno ad esito favorevole (dimessi con sintomatologia clinica e funzionale in fase di miglioramento). Per brevità questi gruppi saranno denominati « peggiorati » e « migliorati » (b).

Obiettivo della ricerca è stato quello di studiare la capacità discriminativa fra « migliorati » e « peggiorati » di un indice che tenesse in considerazione i risultati di varie prove di laboratorio eseguite all'in-

---

(a) Per una rassegna delle applicazioni generali dell'analisi discriminativa in campo medico, vedi: Colombi, 1966. - (b) Era giudicato « migliorato » un paziente in cui, accanto alla diminuzione dell'ascite e al miglioramento delle condizioni generali, si osservavano valori di esami funzionali uguali o migliori di quelli presenti all'ingresso.

gresso in ospedale: questo indice, se efficiente, ci avrebbe fornito un valido strumento per la previsione delle condizioni alla dimissione, cioè delle condizioni alla distanza media di un mese e mezzo dal rilievo. Per fare di questo indice uno strumento di pratica utilità è stato deciso di non prendere in considerazione quelle prove che, ancorché indicative della funzionalità epatica, fossero di esecuzione meno comune. Vennero pertanto in prima istanza scelte le seguenti prove ematochimiche: velocità di eritrosedimentazione, glicemia, tasso di emoglobina, numero dei globuli rossi, numero dei globuli bianchi, azotemia, bilirubinemia diretta ed indiretta, elettroforesi delle proteine, attività protrombinica. Come sarà meglio precisato in seguito, queste si ridussero in via definitiva a: tasso di emoglobina, numero dei globuli bianchi, bilirubinemia indiretta, frazioni elettroforetiche (in numero di cinque), attività protrombinica.

Per il calcolo delle funzioni discriminanti ci siamo serviti di un programma (GZC 007) esistente presso l'Istituto di Biometria dell'Università di Milano, idoneo per l'uso con il calcolatore funzionante presso il Centro di Calcolo della stessa Università.

## RISULTATI

Nella tabella 1 sono riportati i dati relativi alle singole prove funzionali, effettuate all'ingresso in ospedale, nei due gruppi di pazienti classificati poi al momento della dimissione come « peggiorati » o « migliorati ». Un'analisi preliminare (*t* di Student) sulle differenze fra le singole medie ha dato i risultati esposti nella tabella.

Nessuna delle prove, anche quelle le cui medie differiscono fra di loro nei due gruppi in maniera altamente significativa, consente di per sé sola una soddisfacente discriminazione. La più efficiente si è rivelata la determinazione elettroforetica dell'albumina per la quale si ha un errore di classificazione (cioè un'attribuzione errata di gruppo) nel 36% dei casi.

Una prima analisi discriminante è stata eseguita combinando le seguenti tredici variabili: indice di Katz, emoglobina, globuli rossi, globuli bianchi, azotemia, bilirubinemia indiretta, bilirubinemia diretta, albumine, globuline alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>, beta, gamma, attività protrombinica. La scelta delle prove è stata effettuata seguendo due criteri limitativi: che si trattasse, per i motivi indicati più sopra, di analisi eseguibili in laboratori non particolarmente attrezzati e che fosse disponibile un sufficiente numero di risultati.

TAB. 1 — RISULTATI DELLE PROVE DI LABORATORIO ED ANALISI DELLE DIFFERENZE FRA I SINGOLI VALORI

PROVE DI LABORATORIO	NEI PEGGIORATI			NEI MIGLIORATI			t	P
	N esami	Media	S. D. (a)	N esami	Media	S. D. (a)		
Indice di Katz . . . . .	59	47,29	23,840	133	39,96	25,067	1,90	n. s.
Glicemia (mg/100 ml) . . . .	41	115,6	100,8	77	99,5	57,7	1,17	n. s.
Hb (%) . . . . .	60	73,12	12,572	134	78,25	14,091	2,42	< 0,02
G. R. (milioni) . . . . .	60	3,61	0,621	134	3,79	0,735	1,65	n. s.
G. B. (migliaia) . . . . .	60	6,81	2,193	134	5,67	1,835	3,76	< 0,001
Azotemia (mg/100 ml) . . . .	60	39,5	20,3	131	36,6	35,8	0,61	n. s.
Ammoniemia (gamma/100 ml)	27	77,4	57,7	55	58,4	53,7	1,47	n. s.
Bilirubinemia indiretta (mg/100 ml) . . . . .	61	2,20	1,857	134	1,31	0,694	4,86	< 0,001
Bilirubinemia diretta (mg/100 ml) . . . . .	61	2,18	2,516	134	1,11	1,497	3,70	< 0,001
Albumine (mg/100 ml) . . . .	60	2,72	0,409	129	3,06	0,514	4,50	< 0,001
Alfa <sub>1</sub> Globuline (mg/100 ml) .	60	0,20	0,047	129	0,19	0,057	1,19	n. s.
Alfa <sub>2</sub> Globuline (mg/100 ml) .	60	0,50	0,147	129	0,54	0,151	1,71	n. s.
Beta Globuline (mg/100 ml) .	60	0,86	0,168	129	0,93	0,219	1,60	n. s.
Gamma Globuline (mg/100 ml)	60	2,67	0,553	129	2,42	0,529	2,98	< 0,02
Attività protrombinica (%) .	61	38,23	18,229	133	52,95	23,271	4,36	< 0,001
Attività protrombinica dopo vitamina K (%) . . . . .	33	33,76	18,148	78	47,87	19,153	3,60	< 0,001
Colinoesterasi (ml NaOH N/10) . . . . .	35	1,10	0,381	68	1,26	0,365	2,08	< 0,05
Colesterolo totale (mg/100 ml)	35	205,7	127,36	83	175,5	41,24	1,94	≈ 0,05
Colesterolo esterificato (mg/100 ml) . . . . .	21	115,7	54,77	48	122,7	88,14	0,34	n. s.
BSF 45' (%) . . . . .	15	40,53	16,633	55	27,31	14,502	3,03	< 0,005
Fosfatasi alcalina (Unità K.A.)	47	9,35	6,593	90	9,60	5,664	0,23	n. s.
SGOT (Unità per ml) . . . . .	31	61,19	30,005	65	59,37	26,699	0,30	n. s.
SGPT (Unità per ml) . . . . .	31	28,68	29,131	65	24,58	18,016	0,85	n. s.
UCKO (grado) . . . . .	35	2,34	1,027	87	2,26	0,956	0,41	n. s.
Maclagan (Unità Timolo) . . .	34	14,73	8,223	88	12,85	10,342	0,95	n. s.
Kunkel (Unità Timolo) . . . .	34	26,0	8,983	88	24,91	12,687	0,46	n. s.

(a) S. D. = Deviazione Standard.

I risultati dell'analisi a tredici variabili sono esposti nella tabella 2, da cui si desume quanto segue:

— i « peggiorati » differiscono in maniera altamente significativa dai « migliorati » per quanto riguarda il complesso delle variabili prese in esame;

TAB. 2 — ANALISI DISCRIMINANTE SUI RISULTATI DI 13 PROVE DI LABORATORIO

PROVE DI LABORATORIO	VALORI MEDI		Coefficienti della funzione $\times 10,000$	Contributo % alla discriminazione
	NEI PEGGIORATI (Casi 56)	NEI MIGLIORATI (Casi 117)		
Indice di Katz . . . . .	48,03	40,29	+ 0,44	3,3
Emoglobina . . . . .	73,61	78,18	— 2,11	9,4
Globuli rossi . . . . .	3,65	3,81	+ 9,75	— 1,6
Globuli bianchi . . . . .	6,94	5,69	+ 16,09	19,5
Azotemia . . . . .	40,00	37,18	— 0,05	— 0,1
Bilirubinemia indiretta . . . . .	2,22	1,33	+ 30,38	26,3
Bilirubinemia diretta . . . . .	2,25	1,13	— 5,90	— 6,4
Albumina . . . . .	2,72	3,07	— 41,61	14,1
Alfa 1 Globuline . . . . .	0,20	0,19	+ 402,27	5,1
Alfa 2 Globuline . . . . .	0,50	0,54	— 33,60	1,4
Beta Globuline . . . . .	0,86	0,93	— 145,78	10,0
Gamma Globuline . . . . .	2,70	2,46	+ 27,69	6,5
Attività protrombinica . . . . .	38,59	52,53	— 0,92	12,5

*Differenza fra i valori medi della funzione discriminante per ciascun gruppo: 102,92*  
*Soglia discriminante ottimale: — 124,89*

*Significatività della funzione discriminante con 13 e 159 gradi di libertà:*

$$F = 4,77 \quad P < 0,001$$

*Precisione prognostica: 129 su 173 = 72,3%*

— l'importanza di alcune variabili nel contribuire alla discriminazione totale (fatta uguale a 100) è particolarmente rilevante, mentre altre danno addirittura una partecipazione negativa, cioè contribuiscono a confondere anziché a separare i due gruppi. Fra le variabili più discriminanti vi è la bilirubinemia indiretta (26%) e i globuli bianchi (20%), che sono più alti nei peggiorati, il tasso di albumina (14%) e l'attività protrombinica (13%) che sono più bassi nei peggiorati;

— qualora si utilizzasse soltanto questa funzione discriminante per formulare la prognosi di pazienti con cirrosi epatica al loro ingresso in ospedale, si formulerebbe una previsione esatta settantadue volte su cento. Nel nostro campione l'errore di classificazione è stato infatti del 28% (limiti fiduciali al 95% = 21,5-35,0%), in quanto 17 pazienti su 56 « peggiorati » sono stati classificati come « migliorati », mentre 31 su 117 « migliorati » hanno ricevuto un'errata attribuzione prognostica. Non siamo stati in grado di scoprire caratteristiche comuni e specifiche dei pazienti classificati erroneamente.

Sulla scorta dei risultati ottenuti nella prima analisi ne è stata eseguita una seconda nella quale le variabili che avevano dato un apporto negativo o scarso alla discriminazione (globuli rossi, azotemia, bilirubinemia diretta, indice di Katz) sono state eliminate, ottenendo così una

funzione discriminante a 9 anziché a 13 variabili. Tutti i contributi sono ora positivi, le quattro prove risultate in precedenza come le maggiormente discriminanti (bilirubinemia indiretta, globuli bianchi, albumina, protrombina) hanno conservato la loro posizione. Come risulta dalla tabella 3, la significatività della funzione è sempre molto alta ( $F = 7,33$ ), a dimostrare una buona separazione fra i due gruppi, mentre la precisione prognostica è passata dal 72 al 71 per cento (limiti fiduciali al  $95\% = 64,0-87,5\%$ ): questo calo nella precisione prognostica, irrilevante dal punto di vista pratico, è dovuto a fluttuazioni marginali dei valori della funzione di qualche caso attorno alla soglia ottimale.

La seconda funzione, sostanzialmente sovrapponibile alla prima, quanto ad efficienza, è stata scelta in via definitiva poiché richiede l'impiego di un più piccolo numero di variabili: per verificarne con un esempio pratico la validità, ci siamo serviti dei dati di una casistica di cirrotici raccolta da Crosti, Sirchia, Ferrone e Sironi e pubblicata in uno studio sul glutatione ridotto eritrocitario (1966). Di 54 pazienti esistono i dati delle nove variabili da noi prese in considerazione, i cui valori caratteristici sono descritti nella tabella 4. Grazie alla cortesia degli Autori (a) abbiamo potuto conoscere l'esito di ogni paziente: dodici sono « peggiorati », quarantadue sono « migliorati », nel senso da noi precedentemente precisato.

TAB. 3 — ANALISI DISCRIMINANTE SUI RISULTATI DI 9 PROVE DI LABORATORIO

PROVE DI LABORATORIO	VALORI MEDI		Coefficienti della funzione $\times 10.000$	Contributo % alla discriminazione
	NEI PEGGIORATI (Casi 59)	NEI MIGLIORATI (Casi 122)		
Emoglobina . . . . .	73,00	77,68	— 0,17	8,5
Globuli bianchi . . . . .	6,81	5,66	+ 14,15	16,8
Bilirubinemia indiretta . . . . .	2,19	1,32	+ 21,74	19,6
Albumina . . . . .	2,71	3,06	— 44,45	16,0
Alfa <sub>1</sub> Globuline . . . . .	0,20	0,19	+ 366,41	5,0
Alfa <sub>2</sub> Globuline . . . . .	0,49	0,54	— 83,99	0,3
Beta Globuline . . . . .	0,85	0,93	— 147,76	11,5
Gamma Globuline . . . . .	2,68	2,45	+ 35,13	8,5
Attività protrombinica . . . . .	38,31	52,16	— 0,97	13,8

*Differenza fra i valori medi della funzione discriminante per ciascun gruppo: 96,96*

*Soglia discriminante ottimale: —157,22*

*Significatività della funzione discriminante con 9 e 171 gradi di libertà:*

$$F = 7,33 \quad P < 0,001$$

*Precisione prognostica: 129 su 181 = 71,3%*

(a) Ringraziamo in particolare il prof. P. F. Crosti per la collaborazione prestataci.

Applicando a questi dati la funzione ricavata dalla nostra indagine, abbiamo ottenuto un'esatta classificazione nel 68% dei casi: in pratica di due pazienti su tre sarebbe stato possibile prevedere esattamente l'esito. Tenuto conto della diversa provenienza della casistica, i risultati ottenuti sono da ritenere soddisfacenti e tali da far concludere per una buona efficienza della funzione sul piano pratico.

TAB. 4 — RISULTATI DI 9 PROVE DI LABORATORIO IN UN GRUPPO DI CASI STUDIATI DA CROSTI E ALTRI NEL 1966: MEDIA E DEVIATIONE STANDARD

PROVE DI LABORATORIO	NEI PEGGIORATI (Casi 12)		NEI MIGLIORATI (Casi 42)	
	MEDIA	S D	MEDIA	S D
Emoglobina . . . . .	70,83	19,34	80,31	12,98
Globuli bianchi . . . . .	6,47	2,11	6,07	2,15
Bilirubinemia indiretta . . . . .	2,37	1,26	1,92	1,18
Albumina . . . . .	2,71	0,76	3,07	0,59
Alfa <sub>1</sub> Globuline . . . . .	0,22	0,094	0,23	0,071
Alfa <sub>2</sub> Globuline . . . . .	0,40	0,14	0,43	0,11
Beta Globuline . . . . .	0,73	0,25	0,86	0,27
Gamma Globuline . . . . .	2,82	0,76	2,44	0,62
Attività protrombinica . . . . .	49,08	12,74	57,38	14,44

#### CONCLUSIONI

L'applicazione di una funzione discriminante lineare, calcolata sui dati di nove esami ematochimici praticati all'ingresso in ospedale in un gruppo di pazienti affetti da cirrosi epatica, ha permesso di avanzare con esattezza una previsione prognostica in oltre il 70% dei casi considerati. La precisione prognostica della funzione è superiore a quella di una qualsiasi delle variabili singolarmente valutata. Assieme alla storia clinica ed ai rilievi dell'esame obiettivo la funzione discriminante da noi calcolata può permettere una considerevole esattezza nella prognosi a breve termine di un paziente affetto da cirrosi epatica.

A costo di esprimere un concetto banale, vorremmo insistere sul fatto che non si tratta con questo metodo di sostituire ad una prognosi coscientemente e responsabilmente formulata dal medico una previsione matematica eseguita meccanicamente: la tecnica statistica da noi adottata è un semplice « strumento » che si affianca a quelli già in possesso del medico. Ciò che la funzione discriminante è chiamata ad effettuare non è se non una naturale estensione di ciò che già il medico compie nel suo ragionamento prognostico, quando associa i valori di vari esami funzionali con il ricordo della sua passata esperienza e ne « pesa » la relativa importanza: la funzione opera automaticamente, sulla base delle

informazioni che le sono state fornite dalla casistica di origine (che ovviamente dev'essere la più vasta e la più omogenea possibile), assegnando ad ogni variabile il peso che le compete e senza nulla trascurare. Il dato che essa offre deve poi essere attivamente valutato dal medico in rapporto a ciò che egli rileva esaminando il paziente e sulla scorta della sua esperienza clinica.

Il vantaggio offerto dal metodo è tuttavia a nostro parere rilevante, se si considera la scarsa efficienza dei criteri attualmente a disposizione del medico per formulare una previsione prognostica in un paziente affetto da cirrosi epatica.

#### RIASSUNTO

Viene calcolata una funzione discriminante lineare sui dati di nove esami di laboratorio praticati ad un gruppo di pazienti affetti da cirrosi epatica al loro ingresso in ospedale. I pazienti, in base all'esito alla dimissione, erano stati divisi in « peggiorati » e « migliorati ». La funzione discriminante ha effettuato una corretta classificazione nel 71% dei casi. Viene discussa l'applicazione di tale metodo ai problemi generali della prognosi.

#### RESUME

On calcule une fonction discriminante linéaire sur les données de neuf examens de laboratoire effectués sur un groupe de malades atteints de cirrhose hépatique à leur entrée à l'hôpital. Les malades, sur la base des résultats obtenus au moment de la sortie, avaient été subdivisés en « aggravés » et « améliorés ». La fonction discriminante a effectué une classification correcte dans 71% des cas. On débat l'application de cette méthode aux problèmes généraux de la prognose.

#### SUMMARY

A linear discriminant function is calculated on the data concerning nine laboratory tests carried out on a group of patients affected by cirrhosis of liver at their admission in the hospital. According to the result at the discharge, two groups were set up: « worsened » and « improved ». The discriminant function made a correct classification as to 71% of cases. The application of this method is discussed also in connection with general problems of prognosis.

#### BIBLIOGRAFIA

- BARBENSI G.: *Possibilità di applicazioni dell'analisi discriminante ai problemi della clinica*. Statistica, maggio-giugno 1959.
- BULBROOK R.D., GREENWOOD F.C., HAYWARD J.L.: citato in *Discrimination in breast cancer*. Brit. Med. J., 20 nov. 1965, pag. 1198.
- CATTANEO A.D., LUCHELLI P.E., BONA N., MACCARO G.A.: *Sequential experimentation and multivariate analysis in the evaluation of a treatment for postoperative intestinal symptoms*. Clin. Pharmacol. Therap., 7, 429, 1966.
- CHARBONNIER A., CYFFERS B., SCHWARTZ D., VESSEREAU A.: *Discrimination entre ictères médicaux et chirurgicaux à partir des résultats de l'analyse électrophorétique des protéines du serum*. Revue Internat. Hépatol., 5, 1039, 1955.

- COLOMBI A.: *Alcuni esempi di applicazione dell'analisi discriminatoria*. Applicaz. biomediche calc. elettron., 1, 75, 1966.
- COLOMBI A., VITALI G., CARTA F.: *Impiego di una funzione discriminante nella valutazione della capacità diagnostica delle tavole di Ishihara*. Ann. Oftalm. Clin. Ocul., 91, 954, 1965.
- CROOKS J., MURRAY I. P. C., WAYNE E. J.: *Statistical methods applied to clinical diagnosis of thyrotoxicosis*. Quart. J. Med., 28, 211, 1959.
- CROSTI P. F., SIRCHIA G., FERRONE S., SIRONI A. M.: *Il glutatione ridotto eritrocitario nella cirrosi epatica*. Riforma Medica, 80, 1098, 1966.
- FISHER R. A.: *The use of multiple measurement in taxonomic problems*. Ann. Eugenics, 7, 179, 1936.
- FISHER R. A.: *Metodi statistici ad uso dei ricercatori*. UTET, Torino, 1948.
- GERTLER M. A., WOODBURY M. A., GOTTSCH L., WHITE P. S., RUSK H. A.: *The candidate for coronary heart disease*. JAMA, 170, 150, 1959.
- GRIZZLE J.: *Multivariate comparison of result of treatment in chronic lymphocytic and chronic granulocytic leukaemia*. J. Chron. Dis., 17, 127, 1964.
- HEALY M. J. R.: *Descriptive uses of discriminant functions*, in *Mathematics and computer science in biology and medicine*. H. M. Stationery Office, London 1965.
- HILL G. B., LOAN W. e DUNDEE J. W.: *The use of a discriminant function in the assessment of analgesic drugs*. Clin. Pharmacol. Therap., 8, 543, 1967.
- HUGHES W. L., KALBFLEISCH J. M., BRANDT E. N., COSTILOE J. P.: *Myocardial infarction prognosis by discriminant analysis*. Arch. Int. Med., 111, 339, 1963.
- KILOH L. G., GARSIDE R. F.: *Prognostic factors in treatment of depressive states with imipramine*. Brit. Med. J., 1, 122, 1962.
- LASKY J. J., KLETT C. J., CAFFEY E. M., BENNETT J. L., ROSENBLUM M. P., HOLLISTER L. E.: *Drug treatment of schizophrenic patients*. Dis. Nerv. Syst., 23, 698, 1962.
- LUCHELLI P. E., MACCAGARO G. A.: *Prospettive di una analisi quantitativa della clinica delle epatopatie croniche*. Gazz. Sanit., 37, 23, 1966.
- MACCAGARO G. A.: *Le funzioni discriminanti*. In LISON L.: *Statistica applicata alla biologia sperimentale*. CEA, Milano 1961, pag. 313 e seg.
- MACCAGARO G. A.: *Esperienze di impiego di elaboratori elettronici nello studio di problemi medici*. Applicaz. biomediche calc. elettron., 2, 55, 1967.
- MARTIN W. B., APOSTOLAKOS D. C., ROAZEN H.: *Clinical versus actuarial prediction in the differential diagnosis of jaundice*. Amer. J. Med. Sci., 74, 571, 1960.
- MICHELI E.: *Analisi biometrica dell'attività della 2-(sulfanilamido) 5-metil-pirimidina nel trattamento dei processi broncopneumonici acuti*. Clin. Terap., 31, 451, 1964.
- OVERALL J. E., HOLLISTER L. E.: *Computer procedures for psychiatric classification*. JAMA, 187, 583, 1964.
- OYAMA T., TASUOKA M.: *Prediction of relapse in pulmonary tuberculosis*. Amer. Rev. Tuberculosis, 73, 472, 1956.
- PARENTI G., ROBOTTI E.: *Prognosi a breve termine della cardioversione nel trattamento delle aritmie atriali: studio mediante analisi discriminatoria*. L'Ospedale Maggiore, 60, 1392, 1965.
- ROBOTTI E., PARINI F., PALMINIELLO A.: *Analisi multivariata delle correlazioni tra lesioni istologiche e dati clinici in una casistica di pazienti sottoposti a commissurotomia*. Chirurg. Patol. Speriment., dicembre 1965.
- The Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association: *A three-months trial of indomethacin in rheumatoid arthritis, with special reference to analysis and inference*. Clin. Pharmacol. Therap., 8, 11, 1967.
- VILLA L., DIOGUARDI N.: *Enzimologia del coma epatico*. Metabolismo, 1, 275, 1965.
- WARD J. H., HOOK M.: *Use of regression analysis and electronic computers in the prediction of coronary artery disease*. Behavioral Sci., 7, 120, 1962.





Prof. GINO MACCHIORO - Dott. VINCENZO ZUCCONI - Dott. DARIO MAGRIS  
DOTT. ENRICO STORICI  
*dell'Ospedale Maggiore di Trieste*

## SIGNIFICATO STATISTICO DELL'EPATOMEGALIA IN ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE

Qualsiasi ricerca per poter essere giudicata statisticamente valida deve soddisfare le seguenti condizioni:

- rigorosa attendibilità dei dati raccolti;
- sufficiente ampiezza e rappresentatività del campione;
- buona rispondenza ai vari tests di significatività.

In campo gastroenterologico numerose ricerche di carattere statistico hanno come principale dato di riferimento la presenza di un'epatomegalia, ma non sempre viene fornita una chiara definizione del dato oggettivo in esame. I risultati, spesso contrastanti, sono pertanto difficilmente confrontabili fra loro. Scopo della presente nota è quello di richiamare l'attenzione sul problema attraverso una revisione critica di alcuni lavori compiuti precedentemente nel nostro Reparto in tema di epatomegalia (7-8-9-12).

L'aumento del volume del fegato, se può essere esattamente misurato in un esame autoptico, non lo è altrettanto in un esame clinico, dove diverse condizioni (conformazione della gabbia toracica, enfisema polmonare, tono e spessore delle pareti addominali, eventuale ptosi dell'organo, ecc.) possono talvolta falsare o rendere difficile una precisa valutazione del dato oggettivo. Non staremo qui a ricordare tutti i canoni della semeiotica classica che permettono di determinare il volume del fegato; accenniamo soltanto come sia opportuno delimitare il margine superiore con un'accurata percussione e come la palpazione del margine inferiore debba esser fatta durante una profonda inspirazione del paziente, appoggiando la mano sull'emiclaveare destra per il lobo destro e sulla xifo-ombelicale per il lobo sinistro. Come è noto, in condizioni di normalità il fegato non è palpabile a livello della linea emiclaveare; quindi da un punto di vista clinico è giustificato, tenute sempre presenti le possibili cause di errore sopra menzionate, parlare di epatomegalia quando il fegato deborda dall'arcata costale. Quando invece viene condotta un'indagine statistica, è necessario che la valutazione del dato oggettivo sia più precisa e siano fissati dei limiti ben netti per poter evitare errori legati alla valutazione soggettiva dell'esaminatore.

Nelle ricerche eseguite presso il IV Reparto Medico dell'Ospedale Maggiore di Trieste ci si è sempre attenuti ai seguenti criteri:

— considerare ancora « normale » un fegato palpabile sull'emilclaveare ma debordante meno di 1 cm dall'arcata costale alla fine della inspirazione;

— definire « di volume lievemente aumentato » un fegato il cui margine debordi di circa 1 cm;

— parlare di « epatomegalia » se il margine epatico, nelle condizioni di cui sopra, è debordante di più di 1 cm.

Se da un punto di vista clinico hanno grande importanza anche i caratteri qualitativi desunti dalla palpazione dell'organo (consistenza, caratteri della superficie e del margine, dolorabilità, ecc.), la raccolta di questi dati mal si presta ad un'indagine di tipo statistico, essendo la valutazione degli stessi troppo legata all'interpretazione soggettiva di chi conduce l'esame. Per questo motivo in questa sede sarà esaminato solo il dato « epatomegalia » con i criteri ed i limiti sopra esposti.

Nelle ricerche citate è stata presa in considerazione l'incidenza dell'epatomegalia in alcune condizioni morbose e precisamente in soggetti che avevano superato un'epatite virale o affetti da diabete mellito o infine che erano stati sottoposti a un intervento di gastroresezione per malattia ulcerosa (gruppo A).

#### *Casi con pregressa epatite*

Come è noto il riscontro di un'epatomegalia è un reperto frequente nei soggetti in precedenza affetti da virus-epatite (Kuehn e Hitzelberger-5; Klatskin e Rappaport-4; Malaguzzi Valeri-10, ecc.). Nel nostro reparto è stata condotta un'indagine clinico-statistica in soggetti che avevano sofferto un'epatite acuta: di 621 casi di probabile virus-epatite, contratta nel trentennio 1920-1950, si sono presentati al controllo 274 soggetti che sono stati esaminati da un punto di vista clinico-laboratorio. I dati sono stati raccolti su schede perforate ed elaborati statisticamente. La presenza di una epatomegalia è stata riscontrata nel 50,73% dei casi. Essa si accompagnava o meno a disturbi soggettivi o ad altre manifestazioni cliniche di rilievo o ad alterazioni delle varie prove funzionali tanto da poter essere diversamente interpretata. Rimandiamo per i dettagli al lavoro originale (12). Quello che ci preme sottolineare è l'alta frequenza dell'epatomegalia come dato a sè stante, indipendentemente dalla natura della lesione (epatite cronica, cirrosi, steatosi epatica, fegato cicatriziale, ecc.). Qualche riserva potrebbe esser fatta sul campione esaminato: l'indagine è stata fatta per chiamata ed è pertanto possibile che, per un meccanismo di autoselezione, si siano presentati più facilmente al controllo i soggetti che avevano qualche disturbo e che quindi erano maggiormente interessati a sottoporsi allo esame. C'è ancora da dire che si trattava in tutti i casi di pazienti che,

un certo carattere di gravità. Non si è pertanto autorizzati ad estendere a suo tempo, erano stati ospedalizzati e perciò in genere rivestivano i risultati ottenuti alla generalità dei casi di epatite virale. Si può soltanto concludere che in un'alta percentuale dei casi l'epatite virale lascia a distanza di anni una sequela costituita da un aumento di volume del fegato, la cui interpretazione patogenetica non è sempre facile e chiara.

#### *Casi affetti da diabete mellito*

Anche nei diabetici l'epatomegalia è di frequente riscontro (Joslin-6; Klak-3; Goodman-2; Gigante-1; ecc.). Sono stati presi in esame tutti i diabetici ricoverati nel nostro reparto durante il periodo 1961-1964: 268 casi su 525 (51,05%) presentavano un fegato di volume aumentato. La natura e le cause dell'epatomegalia sono state discusse nel lavoro originale (7) in base ai risultati dei dati clinici, bioptici e di laboratorio. L'alta frequenza dell'epatomegalia non sorprende se si pensa che si tratta di pazienti ospedalizzati per malattie di varia natura, fra cui anche affezioni epatiche e colecistiche. E' evidente perciò che un diverso campione, scelto, ad esempio, fra diabetici che affluiscono ad un centro ambulatoriale, avrebbe dato con tutta probabilità risultati sensibilmente diversi.

#### *Gastroresecati*

Il comportamento del fegato nei pazienti sottoposti a gastroresezione per malattia ulcerosa è stato studiato da molti Autori: rimandiamo ad esempio alla relazione del Patrassi al Congresso di Medicina Interna del 1963 (11). Nel nostro reparto sono stati sottoposti a controllo clinico-laboratoristico, e in un certo numero di casi anche bioptico, 100 pazienti che avevano subito un intervento di gastroresezione per malattia ulcerosa. In questo caso il campione era formato da due sottogruppi: un primo, di 66 casi, era composto da pazienti ospedalizzati per varie cause, il secondo, di 34 casi, era invece costituito da soggetti chiamati a controllo ambulatoriale mediante cartolina. Anche la composizione per età e per periodo trascorso dall'intervento era diversa nei due sottogruppi. E' interessante tuttavia rilevare come l'incidenza della epatomegalia sia risultata analoga: 54,5% negli ospedalizzati e 55,9% negli ambulatoriali.

Il problema che si poneva a questo punto, per poter avere un termine di paragone, era quello di conoscere l'incidenza dell'epatomegalia nella popolazione normale. Era necessario ottenere un campione della popolazione normale che fosse sufficientemente rappresentativo da poter servire da controllo (gruppo B): questo lavoro è stato fatto in due occasioni diverse con criteri leggermente differenti. In un primo campione abbiamo ricercato la frequenza dell'epatomegalia in 217 soggetti ricoverati nel reparto Ortopedico del nostro Ospedale per traumi

accidentali. In questa maniera, essendo l'occasione dell'esame determinata dal trauma e non da una malattia, si poteva considerare rispettato il criterio di scelta casuale. In tali casi la frequenza dell'epatomegalia è stata dell'11,98% (26 casi). In un'altra occasione abbiamo invece sottoposto ad esame 358 donatori di sangue secondo l'ordine con cui essi si presentavano alla Banca del sangue del nostro Ospedale. In questo secondo campione la frequenza dell'epatomegalia è stata del 2,51% (9 casi).

Nella tavola 1 sono esposti in sintesi i dati generali della casistica sopra illustrati.

TAV. 1 — FREQUENZA DELL'EPATOMEGALIA NELLA POPOLAZIONE CON PARTICOLARI CONDIZIONI MORBOSE (GRUPPO A) E IN QUELLA DI CONTROLLO (GRUPPO B)

CONDIZIONI	CASI CONTROLLATI	CASI CON EPATOMEGALIA	
		N	%
<b>GRUPPO A</b>			
Pregressa epatite . . . . .	274	139	50,73
Diabete mellito . . . . .	525	268	51,05
Gastroresecati . . . . .	100	55	55,00
TOTALE . . . . .	<b>899</b>	<b>462</b>	<b>51,39</b>
<b>GRUPPO B</b>			
Soggetti con traumi accidentali . . . . .	217	26	11,98
Donatori di sangue . . . . .	358	9	2,51
TOTALE . . . . .	<b>575</b>	<b>35</b>	<b>6,09</b>

E' stato eseguito un controllo statistico della sistematicità delle differenze fra le frequenze dell'epatomegalia nei sottogruppi del gruppo A da un lato e nella popolazione di controllo dall'altro.

Va rilevato innanzi tutto che la differenza fra le due percentuali della popolazione di controllo, cioè quella relativa ai soggetti con traumi accidentali (11,98%) e quella relativa ai donatori di sangue (2,51%), non può essere considerata casuale. Infatti lo scarto standardizzato di tale differenza (pari a 4,24) è troppo grande per poter essere assimilato a quello di una variabile casuale normale. Come ulteriore controllo di questa asserzione abbiamo analizzato il gruppo A con il  $\chi^2$ . Il valore sperimentale del test (22,0) è risultato significativo ad un livello di probabilità superiore al 99%, cioè abbiamo un'ulteriore conferma della diversità dei due gruppi di controllo. I confronti da instaurare saranno pertanto sei: le frequenze nei campioni relativi alle tre condizioni morbose andranno, cioè, poste a raffronto con ciascuno dei due gruppi di controllo.

Gli scarti standardizzati delle differenze di percentuali sono dati dal seguente prospetto:

## CONDIZIONI MORBOSE

## POPOLAZIONE DI CONTROLLO

*Sogg. con traumi accidentali      Donatori di sangue*

Pregressa epatite	9,0	14,2
Gastroresecati	8,2	13,4
Diabete mellito	11,4	15,2

Tali scarti standardizzati sono troppo grandi e non possono provenire da una distribuzione normale. Dobbiamo quindi ammettere che le differenze riscontrate sono significative ad un livello di probabilità superiore al 99%.

Per quanto riguarda l'influenza dei possibili fattori concausali, riportiamo a titolo di esempio nella tavola 2 l'incidenza degli stessi nel gruppo dei pazienti con pregressa epatite.

TAV. 2 — FREQUENZA DELL'EPATOMEGALIA IN PAZIENTI AFFETTI DA PREGRESSA EPATITE, SECONDO LA CONCAUSA

CONCAUSA	CASI	CON EPATOMEGALIA	
		N.	%
Lues . . . . .	12	7	58,33
Malaria . . . . .	12	7	58,33
Tbc . . . . .	46	23	50,00
Etilismo . . . . .	14	8	57,14
Concause associate . . . . .	11	8	72,73
TOTALE . . . . .	95	53	57,79

Per l'analisi statistica relativa ai 95 casi in cui oltre alla virus epatite pregressa erano presenti altre concause, si è proceduto:

— al confronto statistico delle percentuali di epatomegalia riscontrate nell'insieme dei soggetti con epatite pregressa da un lato e in quelli nei quali all'azione dell'epatite si associava quella di particolari concause;

— alla verifica dell'ipotesi del solo influsso del caso sulla determinazione delle predette differenze.

Per illustrare lo schema da noi adottato per questo controllo statistico, consideriamo la percentuale dei casi di epatomegalia riscontrata nel gruppo in cui l'epatite pregressa ha come concausa il fattore etilismo (57,14) e confrontiamola con la percentuale rilevata nell'insieme dei soggetti con epatite pregressa (50,73%). La differenza di percentuale

$$(57,14 - 50,73 = 6,41) \% = 0,0641$$

può essere dovuta al solo influsso del caso (ipotesi da verificare) o può essere indicativa di una reale differenza attribuibile all'azione della con-

causa. Ora la quantità 0,0641 può essere assimilata alla determinazione di una variabile casuale normale con media zero e scarto quadratico medio pari a 0,137 (la stima dello scarto quadratico medio è fatta in base alle percentuali riscontrate e al numero dei casi considerati). Lo scarto standardizzato di tale variabile casuale è quindi pari a

$$\frac{0,0641 - 0}{0,137} = 0,47$$

Uno scarto grande come il precedente si verifica 64 volte su 100 come effetto di una fluttuazione casuale e quindi non possiamo respingere l'ipotesi della sola influenza del caso. I calcoli effettuati, in base al precedente schema, hanno dato i seguenti valori per gli scarti standardizzati, che non autorizzano a respingere la suddetta ipotesi:

Lues . . . . .	0,44
Malaria . . . . .	0,44
Tbc . . . . .	0,09
Etilismo . . . . .	0,47
Concause associate .	1,40

La precedente affermazione può essere verificata ulteriormente, in maniera complessiva, mediante l'impiego del test *t* di Student. In questo caso si tratterà di controllare la significatività delle differenze tra la percentuale di epatomegalia riscontrata nell'insieme dei soggetti con epatite pregressa (50,73%) e quelle relative al complesso dei gruppi particolari in cui accanto all'epatite pregressa sussistono le altre cause. Il valore sperimentale di *t* (pari a 0,58) risulta inferiore a quello tabulato ad un livello di probabilità del 50%: pertanto, anche per il complesso delle concause, siamo autorizzati a respingere l'ipotesi dell'esistenza di una reale differenza sistematica.

Da questa breve rassegna possiamo trarre le seguenti considerazioni conclusive:

— il dato epatomegalia per poter essere valutato statisticamente deve essere esattamente definito;

— il campione in esame deve esser valutato per quello che esso rappresenta e si debbono evitare arbitrarie estrapolazioni;

— le differenze percentuali riscontrate devono essere sempre valutate con criteri statistici perchè in molti casi l'applicazione del calcolo di significatività dimostra che quella che si poteva ritenere una differenza attendibile non era altro che una variazione dovuta al caso.

## RIASSUNTO

Gli Autori prendono in considerazione, da un punto di vista statistico, il valore del dato oggettivo « epatomegalia » in una casistica comprendente 525 diabetici, 100 soggetti sottoposti in passato a gastroscezione per malattia ulcerosa e 274 soggetti che avevano in precedenza sofferto di un'epatite acuta. Viene rilevata l'alta frequenza del riscontro dell'epatomegalia in tutti e tre i gruppi in esame. Gli Autori fanno però rilevare che, onde evitare errori, il dato oggettivo « epatomegalia » deve essere esattamente definito e che le differenze percentuali riscontrate devono essere sempre valutate con criteri statistici, poiché in molti casi l'applicazione dei calcoli di significatività dimostra che quella che si poteva ritenere una differenza attendibile non era altro che una variazione dovuta al caso.

## RESUME

Les Auteurs considèrent du point de vue statistique la valeur de la donnée objective « hépatomégalie » dans une casuistique qui comprend 525 diabétiques, 100 personnes soumises pour le passé à la gastro-résection pour maladie ulcéreuse et 274 personnes ayant souffert précédemment d'une hépatite aiguë. On souligne la haute fréquence de l'hépatomégalie chez les trois groupes en question. Les Auteurs, toutefois, font remarquer que, afin d'éviter des erreurs, la donnée objective « hépatomégalie » doit être exactement définie et qu'il faut évaluer toujours par des critères statistiques les différences pourcentuelles relevées, car dans plusieurs cas l'application des calculs de significativité montre que ce qu'on pourrait considérer une différence significative était seulement une variation due à l'hasard.

## SUMMARY

The Authors take into consideration, from a statistical view point, the value of the objective datum « hepatomegaly » in a casuistry covering 525 diabetics, 100 patients submitted to gastro-resection for ulcerous disease, and 274 persons who previously suffered from an acute hepatitis. A high frequency of the hepatomegaly is found in the three considered groups. The Authors emphasize, however, that, in order to avoid mistakes, the objective datum « hepatomegaly » has to be exactly defined, and the observed percent differences must be always evaluated with statistical criteria. In fact, the application of the significance calculations shows that, in many cases, a difference, which could be regarded as important, was on the contrary a variation due only to chance.

## BIBLIOGRAFIA

- ( 1 ) GIGANTE D.: *Apparato digerente e diabete*. Ed. Universo, 1949.
- ( 2 ) GOODMAN S.I.: *Ann. Int. Med.*, 1953, 39, 1077.
- ( 3 ) KALK H.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 1959, 84, 1899.
- ( 4 ) KLATSKIN G., RAPPAPORT E.M.: *Ann. Int. Med.*, 1947, 30, 13.
- ( 5 ) KUEHN A.H., HITZELBERGER A.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, 77, 1562.
- ( 6 ) JOSLIN E., ROOT H., WHITE P., MARBLE A., BAILEY C.: *Treatment of diabetes mellitus*. Ed. 8<sup>a</sup>, Philadelphia, Lea Febiger, 554, 1946.
- ( 7 ) MACCHIORO G., ZUCCONI V., MAGRIS D., PAVLIDIS N.: *Min. Med. Giuliana*, 1965, V, 65.
- ( 8 ) MACCHIORO G., ZUCCONI V., MAGRIS D., PRELOG M.: *Atti del XIV Congresso Nazionale della Soc. It. di Gastroenterologia*, Stresa, ottobre 1961.
- ( 9 ) MACCHIORO G., ZUCCONI V., MAGRIS D., GUARINI L.: *Settimana degli Ospedali*, 1966, 8, 11.
- ( 10 ) MALAGUZZI VALERI C.: *Atti del Congresso della Soc. It. di Med. Int.*, Milano, 1956; Ed. Pozzi, Roma, 1956.
- ( 11 ) PATRASSI G., LEONARDI P.: *Atti del 64<sup>o</sup> Congresso Soc. It. di Med. Int.*, Padova, 1963; Ed. Pozzi, Roma, 1963.
- ( 12 ) ZUCCONI V., BALESTRA F., MAGRIS D., PAVLIDIS N.: *Arch. It. Mal. App. Dig.*, 1962, 29, 364.





Prof. AGOSTINO A. MALTARELLO - Dott. MARTA CERVI - Dott. GUGLIELMO PESCE  
*del Servizio Sanitario della Federazione Nazionale Casse Mutue di Malattia  
per i Coltivatori Diretti*

## OSSERVAZIONI SULLA MORBOSITA' OSPEDALIERA PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI COLTIVATORI DIRETTI

I dati statistici pubblicati dalla Federazione Nazionale Casse Mutue di Malattia per i Coltivatori Diretti riguardano i ricoveri ospedalieri, classificati in base ai settori e alle classi della classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte. I ricoveri effettuati dalle Casse Provinciali per le malattie della 6<sup>a</sup> classe (fegato, vescichetta biliare e pancreas) del IX settore (apparato digerente) sono stati 18.126 nel 1965 e 19.101 nel 1966, con una frequenza rispettivamente del 3,5 e del 3,7% rispetto al numero degli assistibili e del 21,4 e del 22,4% rispetto ai ricoveri per malattie dell'apparato digerente. Tali cifre andrebbero leggermente corrette sia perché la 6<sup>a</sup> classe comprende anche le malattie del pancreas, che in questa sede non dovrebbero essere prese in considerazione, sia perché, come è noto, i dati pubblicati si riferiscono ai ricoveri e non alle persone effettivamente ricoverate. Le frequenze relative alle persone dovrebbero perciò essere, sia pure leggermente, inferiori, potendo la stessa persona essere ricoverata più volte durante l'anno.

Nella presente comunicazione prendiamo in esame i dati relativi ai ricoveri per malattie epatobiliari avvenuti nel 1966, documentati dalle schede di dimissione dalle quali abbiamo potuto ricavare notizie intorno al sesso e all'età dei ricoverati, alla durata del ricovero, agli interventi operatori effettuati e alle malattie associate a quella per la quale il ricovero è stato disposto.

Una prima osservazione riguarda la netta prevalenza delle donne sugli uomini: 8.029 ricoveri contro 4.471, cioè quasi il doppio (tav. 1). Ciò non può che attribuirsi ad una maggiore morbosità femminile perché il numero delle donne assistite dall'Ente è soltanto leggermente superiore a quello degli uomini (52,4%).

Per quanto riguarda l'età, la tavola 1 mostra chiaramente un aumento progressivo dei ricoveri con l'aumentare dell'età dei ricoverati, con il massimo nel 6<sup>o</sup> decennio di vita e senza differenze evidenti tra maschi e femmine. Anche la durata media del ricovero aumenta progressivamente con l'età dei pazienti senza differenze sostanziali fra i due sessi; nelle femmine, peraltro, l'aumento segue un ritmo più costante.

Tav. 1 — RICOVERI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL 1966, SECONDO LA DURATA DELLA DEGENZA, L'EVENTUALE INTERVENTO OPERATORIO E LA PRESENZA DI MALATTIE ASSOCIATE, PER CLASSE DI ETÀ DEI DEGENTI

CLASSI DI ETÀ' (anni)	RICOVERI IN TOTALE			CON INTERVENTO CHIRURGICO			CON MALATTIE ASSOCIATE		
	N	Giorni di degenza	Durata media della degenza	N	Giorni di degenza	Durata media della degenza	N	Giorni di degenza	Durata media della degenza
<b>MASCHI</b>									
0-10 . . . . .	3	34	11,3	—	—	—	—	—	—
11-20 . . . . .	48	549	11,4	—	—	—	5	58	11,6
21-30 . . . . .	136	2.543	18,7	9	229	25,4	11	170	15,5
31-40 . . . . .	387	6.937	17,9	34	933	27,4	32	593	18,5
41-50 . . . . .	559	9.981	17,9	46	1.128	24,5	58	1.076	18,6
51-60 . . . . .	1.331	26.349	19,8	83	2.251	27,1	161	3.369	20,9
61-70 . . . . .	1.250	27.331	21,9	64	2.138	33,4	177	4.184	23,6
71 e + . . . . .	757	16.646	22,0	28	1.123	40,1	108	2.626	24,3
<b>TOTALE . .</b>	<b>4.471</b>	<b>90.370</b>	<b>20,2</b>	<b>264</b>	<b>7.802</b>	<b>29,6</b>	<b>552</b>	<b>12.076</b>	<b>21,9</b>
<b>FEMMINE</b>									
0-10 . . . . .	7	74	10,6	—	—	—	—	—	—
11-20 . . . . .	132	1.932	14,6	21	463	22,0	10	114	11,4
21-30 . . . . .	458	7.368	16,1	133	2.704	20,3	31	698	22,5
31-40 . . . . .	894	15.644	17,5	255	5.839	22,9	85	1.736	20,4
41-50 . . . . .	1.286	22.931	17,8	336	8.335	24,8	121	2.468	20,4
51-60 . . . . .	2.264	46.143	20,4	508	14.301	28,2	236	5.329	22,6
61-70 . . . . .	1.819	37.466	20,6	326	10.455	32,1	232	4.802	20,7
71 e + . . . . .	1.169	25.474	21,8	83	3.116	37,5	174	3.657	21,0
<b>TOTALE . .</b>	<b>8.029</b>	<b>157.032</b>	<b>19,6</b>	<b>1.662</b>	<b>45.213</b>	<b>27,2</b>	<b>889</b>	<b>18.804</b>	<b>21,2</b>
<b>TOTALE</b>									
0-10 . . . . .	10	108	10,8	—	—	—	—	—	—
11-20 . . . . .	180	2.481	13,8	21	463	22,0	15	172	11,5
21-30 . . . . .	594	9.911	16,7	142	2.933	20,7	42	868	20,7
31-40 . . . . .	1.281	22.581	17,6	289	6.772	23,4	117	2.329	19,9
41-50 . . . . .	1.845	32.912	17,8	382	9.463	24,8	179	3.544	19,8
51-60 . . . . .	3.595	72.492	20,2	591	16.552	28,0	397	8.698	21,9
61-70 . . . . .	3.069	64.797	21,1	390	12.593	32,3	409	8.986	22,0
71 e + . . . . .	1.926	42.120	21,9	111	4.239	38,2	282	6.283	22,3
<b>TOTALE . .</b>	<b>12.500</b>	<b>247.402</b>	<b>19,8</b>	<b>1.926</b>	<b>53.015</b>	<b>27,5</b>	<b>1.441</b>	<b>30.880</b>	<b>21,4</b>

Tav. 2 — RICOVERI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL 1966, SECONDO L'EVENTUALE INTERVENTO OPERATORIO E LA PRESENZA DI MALATTIE ASSOCIATE, PER CATEGORIA NOSOLOGICA

CATEGORIA NOSOLOGICA	RICOVERI IN TOTALE		CON INTERV. CHIRURGICO		CON MALATTIE ASSOCIATE	
	N	Distrib. percent.	N	per 100 ricoveri	N	per 100 ricoveri
<b>MASCHI</b>						
Atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato (580) . . . . .	115	2,6	1	0,9	12	10,4
Cirrosi del fegato (581) . . . . .	1.354	30,3	9	0,7	167	12,3
Epatite purulenta ed ascesso del fegato (582) . . . . .	9	0,2	2	22,2	—	—
Altre malattie del fegato (583) . . . . .	877	19,6	—	—	117	13,3
Litiasi biliare (584) . . . . .	1.062	23,8	189	17,8	102	9,6
Colecistite senza menzione di calcoli (585)	996	22,3	63	6,3	146	14,7
Altre malattie epatobiliari (586) . . . . .	58	1,2	—	—	8	13,7
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>4.471</b>	<b>100,0</b>	<b>264</b>	<b>5,9</b>	<b>552</b>	<b>12,3</b>
<b>FEMMINE</b>						
Atrofia giallo acuta e sub-acuta del fegato (580) . . . . .	91	1,1	—	—	11	12,1
Cirrosi del fegato (581) . . . . .	579	7,2	3	0,5	71	12,3
Epatite purulenta ed ascesso del fegato (582) . . . . .	5	0,1	1	20,0	—	—
Altre malattie del fegato (583) . . . . .	552	6,9	1	0,2	92	16,7
Litiasi biliare (584) . . . . .	4.209	52,4	1.460	34,7	366	8,7
Colecistite senza menzione di calcoli (585)	2.307	28,7	183	7,9	311	13,5
Altre malattie epatobiliari (586) . . . . .	286	3,6	14	4,9	38	13,3
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>8.029</b>	<b>100,0</b>	<b>1.662</b>	<b>20,7</b>	<b>889</b>	<b>11,1</b>
<b>TOTALE</b>						
Atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato (580) . . . . .	206	1,6	1	0,5	23	11,2
Cirrosi del fegato (581) . . . . .	1.933	15,5	12	0,6	238	12,3
Epatite purulenta ed ascesso del fegato (582) . . . . .	14	0,1	3	21,4	—	—
Altre malattie del fegato (583) . . . . .	1.429	11,4	1	0,1	209	14,6
Litiasi biliare (584) . . . . .	5.271	42,2	1.649	31,3	468	8,9
Colecistite senza menzione di calcoli (585)	3.303	26,4	246	7,4	457	13,8
Altre malattie epatobiliari (586) . . . . .	344	2,8	14	4,1	46	13,4
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>12.500</b>	<b>100,0</b>	<b>1.926</b>	<b>15,4</b>	<b>1.441</b>	<b>11,5</b>

Nel 15,4% dei ricoveri è stata necessaria una terapia chirurgica: ciò è avvenuto più frequentemente per le donne e ha comportato naturalmente una durata media della degenza più lunga rispetto a quella dei ricoveri nel loro insieme. Analoghe osservazioni possono essere fatte per i ricoveri (11,6%) nei quali accanto alla malattia principale erano presenti altri fatti morbosi, rappresentati per lo più da affezioni dell'apparato digerente (duodeniti, gastro-duodeniti), da miocardiosclerosi e da diabete.

Le malattie epatobiliari che ricorrono con maggiore frequenza come causa di ricovero (tav. 2) sono quelle contrassegnate con i numeri nosologici 581 (cirrosi epatica), 584 (litiasi biliare), 585 (colecistite senza menzione di calcoli). Anche il numero 583 (altre malattie del fegato) presenta una frequenza notevole, ma non lo prendiamo in considerazione per la sua indeterminatezza. La cirrosi colpisce con maggiore frequenza gli uomini, mentre la colecistite e ancor più la litiasi biliare risultano di gran lunga più frequenti nelle donne. Nei ricoveri per litiasi biliare l'intervento operatorio è stato più frequente (31,3%) e più nelle donne che negli uomini (34,7 contro 17,8%). Nel caso di ricoveri in cui è stato effettuato l'intervento chirurgico, a quasi tutte le malattie epatobiliari si associavano in misura pressoché uguale altre affezioni.

Non abbiamo preso in considerazione i ricoveri per malattie del fegato compresi in altri settori della classificazione internazionale. Tra queste vogliamo ricordare l'epatite virale, per la quale risulta particolarmente difficile raccogliere dati sicuri, non essendo essa menzionata come tale nella classificazione. E' auspicabile che in sede di revisione della classificazione una denominazione più precisa sostituisca quella in uso di epatite infettiva che dà luogo a qualche incertezza.

#### RIASSUNTO

Gli Autori espongono alcune osservazioni circa il sesso, l'età, la durata del ricovero, gli interventi operatori e le malattie associate a quella principale su un complesso di ricoveri per alcune malattie del fegato e delle vie biliari, riguardanti soggetti appartenenti alla categoria dei coltivatori diretti.

#### RESUME

Les Auteurs exposent quelques observations sur le sexe, l'âge, la durée de l'hospitalisation, les interventions chirurgicales et les maladies associées à la maladie principale sur un ensemble d'hospitalisations à cause des maladies hépatiques et des voies biliaires, relatives à de personnes appartenant à la catégorie des exploitants agricoles.

#### SUMMARY

The Authors deal with some observations about sex, age, duration of the stay at the hospital, operations performed, and diseases associated to the principal one, on a group of persons staying at the hospital for some diseases of liver and bilious tracts, and belonging to the category of agricultural holders.

Prof. MARIO MARLETTA - Dott. MARIO LEONI  
*del Ministero della Sanità*

## ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'EPATITE VIRALE IN SICILIA

Se una premessa è opportuna per la trattazione di ogni argomento, per il tema dell'epatite virale si rende indispensabile, talmente complessa, insicura e discutibile appare tuttora la problematica di questa malattia infettiva, ancora non abbastanza nota. Sebbene infatti il termine di epatite virale sia entrato nell'uso corrente, i diversi Autori non concordano sulla proprietà di tale denominazione e ritengono più pertinente quella di epatite epidemica o infettiva o contagiosa o epatopatia acuta primitiva, appunto perché l'agente etiologico virale è di là dall'essere dimostrato, isolato ed identificato. Riteniamo pertanto opportuno un rapido accenno a quelli che sono gli aggiornamenti più recenti dell'etiopatogenesi della malattia in esame.

Appare ancora oggi utile far riferimento alle due forme con cui si caratterizza epidemiologicamente l'epatite virale: la forma spontanea, infettiva, epidemica, causata quasi sempre dal virus A (infection hepatitis: IH) e la forma provocata, epatite da siero (serum hepatitis: SH), provocata con maggior frequenza dal virus B; mentre la prima sarebbe più frequente appannaggio dell'età infantile, la seconda sarebbe più osservata nell'età adulta. Questa distinzione epidemiologica ed etiopatogenetica non è tuttavia sempre sostenibile, in quanto è spesso arduo definire la spontaneità o la primitività o l'infettività o l'epidemicità della prima forma e d'altra parte sia l'epatite spontanea che quella provocata o secondaria in generale a trasfusioni possono essere causate sia dal virus A che dal virus B.

Ma dopo avere formulato le definizioni che precedono, abbiamo subito il dovere di mettere in discussione e di dubitare non solo degli studi che sostengono l'esistenza dei due virus A e B, ma anche della natura virale dell'epatite epidemica, che non può essere sempre sostenuta, giacché questo « inafferrabile virus specifico dell'epatite virale » non è stato tuttora sicuramente identificato, coltivato, descritto (M. Coppo). Ecco perché M. Coppo, che fra i cultori della materia costi-

tuisce senza dubbio un'autorità illustre, afferma che tuttora si è indotti a confermare l'antica dizione di « epatite epidemica » ed aggiunge che « l'identificazione dell'agente dell'epatite virale è davvero una singolare storia di speranze e di delusioni ». E siamo ancora quasi fermi alla definizione data fin dal 1945 da Frugoni e Coppo e cioè che « l'epatite epidemica è una malattia infettiva verosimilmente da ultravirus, spontaneamente contagiosa, per contatto diretto o per inquinamento delle ingesta; trasmissibile artificialmente da uomo a uomo; con decorso difasico, poiché alla fase iniziale, abitualmente febbrile con disturbi generali e gastrici, segue la fase propriamente epatitica con ittero facoltativo; con decorso nella grande maggioranza dei casi benigno e successiva immunità ». Inoltre — come afferma ancora Coppo — per dare una definizione etiologica dell'epatite virale occorre escludere ogni altra etiologia nota dimostrabile o probabile dell'epatite; così quella batterica (da bacillo tubercolare o da salmonelle), da leptospire o da treponemi (*treponema pallidum*), da attinomiceti, da toxoplasmosi (*toxoplasma gondii*); l'etiologia da farmaci (da tetracloruro di carbonio, da steroidi anabolizzanti, da cloropromazina, da iproniazide, da tetraciclina) o da sostanze tossiche (così il 4-4' difenilmetano dell'episodio dell'Ospedale S. Margherita di Epping descritto da Kopelman H. e Coll. e citato da M. Coppo).

Ma anche per restare nel campo dell'etiologia virale, vasta e complessa si rileva l'attribuzione ai diversi virus della etiologia epatitica. Così sono riportati da Coppo i casi di epatite infettiva attribuiti ora al virus dell'epatite epidemica, ora al virus dell'epatite contagiosa del cane, ora ai virus Coxakie ed in particolare al virus Coxakie B tipo 3. Né mancano casi attribuiti ad adenovirus, a mixovirus parainfluenzali, al virus citomegalico, ecc.

Su tutto questo emergono importanti indagini scientifiche e di laboratorio riportate sempre da M. Coppo e dai suoi Collaboratori M.T. Agnolucci e F. Manenti. Così quella effettuata nel 1958 da H. Braunsteiner e Collaboratori, che descrissero delle particelle virali di varia grandezza nel citoplasma di epatociti di epatite epidemica e di epatite da siero, e quella effettuata da W.A. Rightsel, J.D. Boggs e Collaboratori nel 1961-1962, che hanno identificato, con fotografia elettrone-microscopica, un agente virale purificato di forma sferoidale con un diametro di circa 35 m $\mu$ , isolato da feci di pazienti e coltivabile su cellule Detroit ed idoneo a riprodurre l'epatite sull'uomo volontario.

Ma in conclusione — sottolinea Coppo — mentre in altre infezioni l'impegno virale è sicuramente dimostrato, come nella febbre gialla, l'ectromelia, l'epatite acuta murina e l'epatite erpetica della scimmia

marmoset, per l'epatite virale umana l'agente etiologico (o gli agenti?) resta elusivo.

Sull'epatite virale non mancano studi, anche di molto rilievo, diretti ad evidenziarne l'andamento epidemiologico sia su base locale o nazionale sia con confronto di Paesi esteri, allo scopo di apportare contributi di notizie e di dati, atti ad approfondire i complessi problemi inerenti a tale malattia.

Per restare nel nostro Paese, ci sembra di dover citare i lavori di L. Bevere e C. Cocchini sull'epatite da virus, come problema di sanità pubblica, che costituì oggetto di relazione al 23° Congresso Nazionale di Igiene, svoltosi a Catania dal 10 al 12 ottobre 1963; di A. Turchetti e di L. Pagliaro sulla clinica e diagnostica dell'epatite virale, relazione svolta in occasione dello stesso Congresso; di Turchetti ancora sulla epatite nella Sicilia occidentale; di F. Graziano e C. Cocchini sull'andamento epidemiologico dell'epatite virale in Italia, svolto al Simposio promosso dalla Carlo Erba nell'aprile del 1967 a Napoli; di F. De Ritis sull'epatite virale, relazione svolta al Convegno Farmitalia tenuto a Milano nel 1966.

A noi è sembrato di molta utilità porre allo studio, col presente lavoro, l'andamento epidemiologico dell'epatite virale in Sicilia, non soltanto per esaminare più da vicino il fenomeno della regione a noi più cara, ma poiché la Sicilia, in quanto geograficamente isolata, con caratteristiche etniche e di popolazione più omogenee, con particolari usi alimentari e forse anche per fattori virologici particolari — come venne approfondito nello studio di Turchetti e recentemente sottolineato da Coppo — può fornire utili confronti per la formulazione di opportune considerazioni, anche ai fini dell'adozione di provvedimenti di carattere igienico-sanitario. Perché certamente l'epatite virale ha assunto oggi un tale incremento, in dati assoluti ed in percentuali, presso la popolazione del nostro Paese, da farla ritenere, a giusta ragione, con Bevere e Cocchini, un problema fondamentale di sanità pubblica.

In questo studio pertanto vorremmo partire da premesse già sottolineate da Turchetti (1960) per osservare se sugli attuali aspetti epidemiologici si siano verificati fatti nuovi negli anni che decorrono dal periodo antecedente il 1960 a quello successivo fino al 1967. Ebbene, nell'arco di tempo 1955-1967 si osserva che da un numero esiguo di casi denunciati di appena 24 (1955) si è passati a ben 1.079 casi nel 1967 e da un quoziente di 0,5 per centomila abitanti si è passati a 22,1. Nel 1960, epoca a cui si riferisce lo studio del Turchetti vennero denunciati soltanto 70 casi (1,4).

Certamente l'obbligatorietà della denuncia per l'epatite virale, di cui al decreto dell'ACIS del 13 ottobre 1947, pubblicato nella G.U. del



Tav. 1 — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE IN ITALIA NEGLI ANNI 1956-1967, PER REGIONE DI PROVENIENZA

REGIONI	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967
CASI DENUNCIATI												
Piemonte . . . . .	28	54	122	97	261	322	464	434	662	1.431	2.478	2.530
Valle d'Aosta . . . . .	5	5	1	4	4	33	47	10	35	68	62	74
Liguria . . . . .	56	253	68	168	166	277	251	264	627	1.059	1.718	1.438
Lombardia . . . . .	167	278	318	452	848	1.132	986	1.125	2.660	5.081	6.349	7.171
Trentino-Alto Adige . . . . .	6	47	64	57	111	271	193	123	162	442	769	934
Veneto . . . . .	148	208	362	590	926	509	389	567	2.086	5.250	5.064	5.391
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	85	80	56	118	239	316	138	83	221	466	739	987
Emilia-Romagna . . . . .	137	126	283	532	748	1.012	583	458	501	1.448	2.324	2.650
ITALIA SETTENTRIONALE . . . . .	<b>632</b>	<b>1.051</b>	<b>1.274</b>	<b>2.018</b>	<b>3.303</b>	<b>3.872</b>	<b>3.051</b>	<b>3.064</b>	<b>6.954</b>	<b>15.245</b>	<b>19.503</b>	<b>21.175</b>
Marche . . . . .	46	103	97	113	216	370	122	89	231	455	1.020	1.495
Toscana . . . . .	75	91	82	139	365	431	435	374	477	1.418	3.586	3.434
Umbria . . . . .	115	109	64	131	128	236	185	98	100	477	1.187	1.084
Lazio . . . . .	146	233	342	391	498	162	479	597	1.902	2.094	4.777	5.976
ITALIA CENTRALE . . . . .	<b>382</b>	<b>536</b>	<b>585</b>	<b>774</b>	<b>1.207</b>	<b>1.199</b>	<b>1.221</b>	<b>1.158</b>	<b>2.710</b>	<b>4.444</b>	<b>10.570</b>	<b>11.989</b>
Campania . . . . .	107	186	156	274	330	735	734	1.114	1.272	2.257	2.944	3.555
Abruzzi e Molise . . . . .	19	17	28	36	26	108	70	53	279	828	1.652	1.037
Puglia . . . . .	31	54	67	84	107	108	116	135	180	641	1.276	1.604
Basilicata . . . . .	2	11	7	4	7	18	17	42	72	86	146	166
Calabria . . . . .	1	8	23	27	45	21	57	23	54	109	382	589
ITALIA MERIDIONALE . . . . .	<b>160</b>	<b>276</b>	<b>281</b>	<b>425</b>	<b>515</b>	<b>990</b>	<b>994</b>	<b>1.367</b>	<b>1.857</b>	<b>3.921</b>	<b>6.400</b>	<b>6.951</b>
Sicilia . . . . .	25	81	52	68	70	106	91	124	224	279	670	1.079
Sardegna . . . . .	16	33	18	26	100	45	59	70	119	165	817	857
ITALIA INSULARE . . . . .	<b>41</b>	<b>114</b>	<b>70</b>	<b>94</b>	<b>170</b>	<b>151</b>	<b>150</b>	<b>194</b>	<b>343</b>	<b>444</b>	<b>1.487</b>	<b>1.936</b>
ITALIA (a) . . . . .	<b>1.215</b>	<b>1.977</b>	<b>2.210</b>	<b>3.311</b>	<b>5.195</b>	<b>6.212</b>	<b>5.416</b>	<b>5.783</b>	<b>11.864</b>	<b>24.054</b>	<b>37.960</b>	<b>42.051</b>
QUOZIENTI PER 100.000 ABITANTI												
Piemonte . . . . .	0,8	1,5	3,3	2,6	6,9	8,2	11,7	10,7	16,9	34,5	63,3	60,2
Valle d'Aosta . . . . .	5,1	5,1	1,0	4,0	3,9	32,7	46,4	9,8	34,7	65,2	61,4	69,9
Liguria . . . . .	3,4	15,5	4,1	10,0	9,8	16,0	15,1	14,8	36,1	57,6	99,0	77,6
Lombardia . . . . .	2,4	4,0	4,6	6,4	11,9	15,3	13,2	14,7	35,9	64,3	85,7	89,3
Trentino-Alto Adige . . . . .	0,8	6,2	8,3	7,3	14,2	34,5	24,4	15,4	20,6	54,1	97,8	113,0
Veneto . . . . .	3,8	5,3	9,3	15,1	23,7	13,2	10,1	14,6	54,2	132,5	131,6	134,5
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	6,8	6,4	4,5	9,5	19,2	26,2	11,4	6,8	18,4	38,0	60,6	80,4
Emilia-Romagna . . . . .	3,8	3,5	7,8	14,5	20,4	27,6	15,8	12,3	13,7	38,5	63,4	70,1
ITALIA SETTENTRIONALE . . . . .	<b>2,9</b>	<b>4,8</b>	<b>5,8</b>	<b>9,1</b>	<b>14,8</b>	<b>17,1</b>	<b>13,4</b>	<b>11,7</b>	<b>30,7</b>	<b>64,1</b>	<b>86,0</b>	<b>88,1</b>
Marche . . . . .	3,3	7,5	7,0	8,2	15,7	27,5	9,1	6,6	17,1	33,6	75,6	110,1
Toscana . . . . .	2,3	2,8	2,5	4,2	11,0	13,1	13,2	11,3	14,5	42,1	109,2	101,1
Umbria . . . . .	14,0	13,3	7,8	15,8	15,6	29,7	23,3	12,4	12,6	12,6	149,3	137,3
Lazio . . . . .	4,1	6,4	9,3	10,4	13,1	4,1	11,9	14,5	48,0	48,5	120,7	134,8
ITALIA CENTRALE . . . . .	<b>4,2</b>	<b>5,9</b>	<b>6,4</b>	<b>8,4</b>	<b>13,0</b>	<b>12,8</b>	<b>12,9</b>	<b>12,1</b>	<b>28,9</b>	<b>13,2</b>	<b>112,6</b>	<b>120,2</b>
Campania . . . . .	2,3	4,0	3,3	5,7	6,9	15,4	15,3	23,0	26,7	45,4	61,8	70,2
Abruzzi e Molise . . . . .	1,1	1,0	1,7	2,1	1,5	6,9	4,5	3,4	17,8	52,7	105,6	66,0
Puglia . . . . .	0,9	1,6	1,9	2,4	3,1	3,2	3,4	3,9	5,3	18,1	37,3	44,6
Basilicata . . . . .	0,3	1,7	1,1	0,7	1,1	2,8	2,6	6,6	11,2	13,4	22,7	25,8
Calabria . . . . .	0,1	0,4	1,1	1,4	2,1	1,0	2,8	1,1	2,6	5,3	18,7	28,3
ITALIA MERIDIONALE . . . . .	<b>1,3</b>	<b>2,2</b>	<b>2,2</b>	<b>3,3</b>	<b>4,0</b>	<b>8,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,9</b>	<b>14,9</b>	<b>30,6</b>	<b>51,4</b>	<b>53,7</b>
Sicilia . . . . .	0,5	1,7	1,1	1,4	1,4	2,2	1,9	2,6	4,3	5,8	14,2	22,1
Sardegna . . . . .	1,2	2,4	1,3	1,8	7,0	3,2	4,1	4,9	8,4	11,3	57,5	57,8
ITALIA INSULARE . . . . .	<b>0,7</b>	<b>1,9</b>	<b>1,1</b>	<b>1,5</b>	<b>4,0</b>	<b>2,5</b>	<b>2,4</b>	<b>3,1</b>	<b>5,6</b>	<b>7,1</b>	<b>24,2</b>	<b>30,4</b>
ITALIA (a) . . . . .	<b>2,5</b>	<b>4,0</b>	<b>4,4</b>	<b>6,6</b>	<b>10,2</b>	<b>12,3</b>	<b>10,6</b>	<b>11,2</b>	<b>23,4</b>	<b>45,7</b>	<b>75,0</b>	<b>78,8</b>

(a) Non compresi i provenienti dall'Estero.

9 dicembre 1947, n. 282, non venne subito recepita dalla classe sanitaria, tuttavia l'anno 1955, a cui ci siamo riferiti per iniziare la nostra rilevazione, appare ragionevolmente idoneo a far ritenere già applicate le disposizioni legislative della denuncia in argomento. Alla luce dei dati sopraesposti si può quindi affermare che l'andamento epidemio-  
logico dell'epatite virale in Sicilia è stato progressivo e mentre nel 1955 il quoziente della Sicilia (0,5) era circa un sesto di quello dell'Italia (3,1), nel 1967 (rispettivamente 22,1 e 78,8) era poco meno di un terzo (tavole 1 e 2). Tuttavia la Sicilia, rispetto alle altre regioni d'Italia, è quella che presenta il più basso quoziente. Infatti il quoziente medio del nostro Paese è salito dal 2,5 per centomila abitanti del 1956 al 78,8 del 1967. Nel 1967, rispetto a tale quoziente medio nazionale, presentano un quoziente medio regionale superiore: l'Umbria (137,3), il Lazio (134,8), il Veneto (134,5), il Trentino-Alto Adige (113,0), le Marche (110,1), la Toscana (101,1), la Lombardia (89,3) e il Friuli-Venezia Giulia (80,4). La Sicilia appartiene invece alle regioni che presentano un più basso quoziente medio, anzi il più basso, in quanto viene preceduta dalla Calabria (28,3), dalla Basilicata (25,8), dalla Puglia (44,6). Tale quoziente si è rilevato costantemente fra i più bassi, pur potendosi ragionevolmente affermare che le regioni sopracitate, ed in particolare

Tav. 2 — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE NEGLI ANNI 1955-1967 IN SICILIA, PER PROVINCIA, E IN ITALIA

PROVINCE	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967
CASI DENUNCIATI													
Trapani . . . . .	2	—	—	—	3	2	2	16	7	23	15	15	37
Palermo . . . . .	6	8	15	8	3	7	8	25	31	124	158	293	385
Messina . . . . .	9	2	7	13	13	16	12	10	13	19	8	56	270
Agrigento . . . . .	—	2	35	12	24	20	42	19	15	14	45	54	110
Caltanissetta . . . . .	3	9	22	11	7	9	7	4	6	6	6	91	78
Enna . . . . .	—	—	—	—	2	1	16	5	29	12	6	38	48
Catania . . . . .	1	—	—	—	2	3	2	3	6	10	6	46	73
Ragusa . . . . .	—	—	2	—	2	1	3	1	3	9	22	65	45
Siracusa . . . . .	3	4	—	7	12	11	14	8	14	7	13	12	33
SICILIA . . . . .	24	25	81	52	68	70	106	91	124	224	279	670	1.079
ITALIA (a) . . . . .	1.495	1.215	1.977	2.210	3.311	5.195	6.212	5.416	5.783	11.864	24.054	37.960	42.051
QUOZIENTI PER 100.000 ABITANTI													
Trapani . . . . .	0,5	—	—	—	0,7	0,5	0,5	3,7	1,6	5,3	3,4	3,4	8,4
Palermo . . . . .	0,6	0,7	1,4	0,7	0,3	0,6	0,7	2,2	2,8	10,9	13,7	25,3	33,1
Messina . . . . .	1,3	0,3	1,0	1,9	1,9	2,3	1,8	1,5	1,9	2,8	1,2	8,1	39,1
Agrigento . . . . .	—	0,4	7,1	2,4	4,8	4,0	8,9	4,0	3,2	2,9	9,3	11,2	22,8
Caltanissetta . . . . .	1,0	2,9	7,0	3,5	2,2	2,8	2,3	1,3	2,0	2,0	2,0	30,0	25,7
Enna . . . . .	—	—	—	0,4	0,8	0,4	7,0	2,2	12,9	5,4	2,7	16,9	18,2
Catania . . . . .	0,1	—	—	—	0,2	0,3	0,2	0,3	0,7	1,1	0,6	4,9	7,7
Ragusa . . . . .	—	1,6	0,8	—	0,8	—	1,2	0,4	1,2	3,5	8,6	18,2	12,6
Siracusa . . . . .	0,9	—	—	2,1	3,5	3,2	4,0	2,3	4,0	2,0	3,6	3,3	9,1
SICILIA . . . . .	0,5	0,5	1,7	1,1	1,4	1,4	2,2	1,9	2,6	4,7	5,8	14,2	22,1
ITALIA (a) . . . . .	3,1	2,5	4,0	4,4	6,6	10,2	12,3	10,6	11,2	23,4	45,7	75,0	78,8

(a) Non compresi i provenienti dall'Estero.

la Calabria e la Basilicata, dispongono di una attrezzatura tecnico-sanitaria ed ospedaliera meno rilevante e pertanto le possibilità diagnostiche sono più notevoli in Sicilia.

Sulla base dei casi denunciati si può ben a ragione ribadire che l'andamento epidemiologico dell'epatite virale in Sicilia, sotto il profilo della morbosità ed in base ai casi denunciati, è fra i più bassi fra le regioni del nostro Paese. A tale assunto, d'altra parte, pervenne anche lo studio a suo tempo effettuato da Bevere e Cocchini nel 1963. Più analiticamente, per quanto attiene alle province della Sicilia, osserviamo che mentre nel periodo 1955-1961 in genere le province più colpite furono quelle di Agrigento, di Caltanissetta e di Messina, mentre le altre presentavano una casistica piuttosto scarsa (fenomeno già osservato e studiato da Turchetti e da Siggia), dal 1962 in poi e fino al 1967 si è osservato un aumento dei casi di epatite virale nella provincia di Palermo (la quale è balzata dal quoziente 0,7 nel 1961 a quello di 33,1) ed a quella di Messina (da 1,8 a 39,1).

Nell'anno decorso avevamo quindi nell'ordine fra le più colpite la provincia di Messina seguita da quelle di Palermo, di Caltanissetta (25,7), di Agrigento (22,8), che superano il quoziente medio della Sicilia che è stato di 22,1.

Una menzione particolare merita la distribuzione per mese dei casi di epatite virale denunciati (tav. 3). Si osserva infatti che l'*andamento stagionale* nel triennio 1963-1965, per tutto il nostro Paese, ha fatto rilevare che si verifica una maggiore concentrazione nei mesi autunnali (ottobre, novembre e dicembre), mentre si avverte una certa flessione talora nei mesi estivi, talora nei mesi primaverili, per esempio nei mesi di marzo e aprile nel 1963, nei mesi di giugno, luglio e agosto nel 1964 e marzo e aprile nel 1965.

Per quanto concerne le contrazioni dell'endemia in Sicilia esse si verificarono nei mesi di maggio, giugno, luglio (1963) o in febbraio, marzo, aprile, maggio (1964) e infine nel periodo febbraio-marzo e giugno-luglio (1965). Per quanto attiene invece alla maggiore incidenza, essa si è verificata principalmente nel periodo ottobre-dicembre, pur essendosi manifestate cuspidi in agosto (1963), in settembre (1964) ed in maggio (1965).

Esaminiamo adesso la *morbosità per età, sesso e professione*.

Com'è noto l'incidenza dell'epatite virale risulta molto più accentuata nel gruppo di età compreso fra i 1-6 anni e 6-10 anni. A questi risultati sono pervenuti studi condotti all'estero: Raska (in Cecoslovacchia), Solt (Ungheria), Davies (Israele), citati da Bevere e Cocchini; così negli Stati Uniti d'America, in Olanda, Belgio, ecc. Parimenti in Italia Bevere e Cocchini hanno evidenziato detto fenomeno, con dati epidemiologici che si riferiscono al periodo 1960-1962, e così più recen-

Tav. 3 — CASI DENUNCIATI DI EPATITE VIRALE NEGLI ANNI 1963-1965, IN ITALIA E NELLE PROVINCE DELLA SICILIA, PER MESE

PROVINCE	GEN	FEB	MAR	APR	MAG	GIU	LUG	AGO	SET	OTT	NOV	DIC	ANNO
<b>1963</b>													
Trapani . . . . .	1	—	1	—	—	—	—	—	—	1	2	2	7
Palermo . . . . .	1	5	2	1	—	—	2	—	—	9	5	6	31
Messina . . . . .	1	1	—	—	1	4	—	—	2	2	—	2	13
Agrigento . . . . .	2	2	1	1	1	—	—	2	1	1	2	2	15
Caltanissetta . . . . .	1	1	—	1	—	1	—	—	—	—	1	1	6
Enna . . . . .	—	—	1	2	—	—	—	14	6	1	4	1	29
Catania . . . . .	—	—	1	1	—	—	1	—	—	1	1	1	6
Ragusa . . . . .	1	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	3
Siracusa . . . . .	1	—	—	—	1	1	—	4	2	1	4	—	14
SICILIA . . . . .	8	10	6	6	3	6	3	20	12	16	19	15	124
ITALIA (a) . . . .	504	422	356	374	424	379	427	399	439	631	729	699	5.783
<b>1964</b>													
Trapani . . . . .	—	—	—	2	2	—	2	1	1	1	4	10	23
Palermo . . . . .	12	3	5	6	1	10	11	10	17	16	17	16	124
Messina . . . . .	3	—	2	—	1	—	—	—	4	3	5	1	19
Agrigento . . . . .	3	2	1	—	—	1	—	—	3	2	—	2	14
Caltanissetta . . . . .	—	—	1	3	2	—	—	—	—	—	—	—	6
Enna . . . . .	—	—	1	1	4	—	—	2	1	1	—	2	12
Catania . . . . .	—	—	1	—	—	2	—	—	—	5	1	1	10
Ragusa . . . . .	—	1	—	—	—	—	—	1	—	1	1	5	9
Siracusa . . . . .	—	1	—	—	—	2	3	—	1	—	—	—	7
SICILIA . . . . .	18	7	11	12	10	15	16	14	27	29	28	37	224
ITALIA (a) . . . .	922	807	927	947	903	848	893	741	893	1.268	1.469	1.246	11.864
<b>1965</b>													
Trapani . . . . .	3	2	—	—	6	1	—	2	1	—	—	—	15
Palermo . . . . .	12	10	17	7	7	1	3	9	12	25	39	16	158
Messina . . . . .	—	—	—	—	—	1	—	3	—	1	2	1	8
Agrigento . . . . .	3	—	—	9	8	4	1	6	3	6	4	1	45
Caltanissetta . . . . .	—	—	—	1	—	—	1	—	2	—	1	1	6
Enna . . . . .	1	3	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	6
Catania . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	4	—	6
Ragusa . . . . .	2	1	—	3	3	3	3	1	—	1	—	5	22
Siracusa . . . . .	—	—	2	2	—	2	1	1	—	1	3	1	13
SICILIA . . . . .	21	16	19	22	24	12	10	22	20	35	53	25	279
ITALIA (a) . . . .	1.719	1.546	1.474	1.373	1.766	1.726	2.042	1.942	1.999	2.573	2.952	2.942	24.054

(a) Non compresi i provenienti dall'Estero.

temente Graziano e Cocchini, con dati epidemiologici che abbracciano tutto il periodo 1955-59 e 1960-64. Ad analoghi risultati sono pervenuti Vezzoso e Molese per la provincia di Milano (maggiore incidenza nel gruppo d'età compreso fra i 5 ed i 9 anni). Così Laudati e Fracasso per la provincia di Roma e Franco per la provincia di Pescara.

Secondo lo studio da noi condotto (tav. 4), per l'Italia l'età più colpita si rileva compresa fra i 6 ed i 10 anni: 29,9% nel 1960, 26,9% nel 1961, 23,5% nel 1962; nel 1963 invece l'età più colpita risulta quella compresa fra 1 e 6 anni (24,8%) e così nel 1964 (27,0%), mentre per il

Tav. 4 — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE IN ITALIA NEGLI ANNI 1960-1965 E IN SICILIA NEL 1966, PER CLASSI DI ETÀ

CLASSI DI ETÀ (Anni)	I T A L I A (a)							SICILIA (1966)
	1960	1961	1962	1963	1964	1965	Totale	
CASI DENUNCIATI								
1- 6 . . . . .	1.300	1.515	1.125	1.436	3.210	5.692	14.278	265
6-10 . . . . .	1.556	1.675	1.276	1.197	2.809	5.879	14.392	121
10-15 . . . . .	955	1.208	917	781	1.891	3.739	9.491	47
15-20 . . . . .	316	401	338	445	892	2.108	4.500	33
20-30 . . . . .	376	484	681	687	1.089	2.396	5.713	59
30-50 . . . . .	412	544	624	682	1.154	2.320	5.736	91
Oltre 50 . . . . .	258	339	384	530	759	1.719	3.989	54
Non indicata . . . . .	27	52	79	31	72	240	501	—
TOTALE . . . . .	5.200	6.218	5.424	5.789	11.876	24.093	58.600	670
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE								
1- 6 . . . . .	25,0	24,4	20,7	24,8	27,0	23,6	24,4	39,6
6-10 . . . . .	29,9	26,9	23,5	20,7	23,7	24,4	24,6	18,0
10-15 . . . . .	18,4	19,4	16,9	13,5	15,9	15,5	16,2	7,0
15-20 . . . . .	6,1	6,5	6,2	7,7	7,5	8,8	7,7	4,9
20-30 . . . . .	7,2	7,8	12,6	11,9	9,2	10,0	9,7	8,8
30-50 . . . . .	7,9	8,7	11,5	11,8	9,7	9,6	9,8	13,6
Oltre 50 . . . . .	5,0	5,5	7,1	9,1	6,4	7,1	6,8	8,1
Non indicata . . . . .	0,5	0,8	1,5	0,5	0,6	1,0	0,8	—
TOTALE . . . . .	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

(a) Compresi i provenienti dall'Estero.

1965 i due gruppi 1-6 e 6-10 anni quasi si equivalgono. Comunque la media complessiva dei 6 anni considerati (1960-1965) fornisce una percentuale pressappoco analoga (24,4%) da 1 a 6 anni, (24,6%) da 6 a 10 anni.

Per quanto concerne la Sicilia, il gruppo di età più colpito risulta quello compreso fra 1 e 6 anni (39,6%), seguito da quello fra 6 e 10 anni (18,0%). La rilevazione da noi effettuata, con lo spoglio di tutte le denunce pervenute al Ministero della Sanità (670), si riferisce al 1966. Va inoltre detto, a convalida di quanto già osservato da Turchetti, che il gruppo d'età compreso fra i 30 ed i 50 anni e quello di oltre i 50, in Sicilia, appare notevolmente più colpito rispetto a quanto è possibile osservare per l'Italia in toto. Infatti, contro una percentuale media, per gli anni 1960-1965, del 9,8 e 6,8 per l'Italia, si osserva una percentuale del 13,6 e 8,1 per la Sicilia per il 1966. Certamente un più preciso confronto si potrà stabilire una volta che si potrà disporre dei dati che saranno forniti per lo stesso anno dall'Istituto Centrale di Statistica.

Per quanto attiene al quoziente per sesso, che secondo Graziano e Cocchini, per l'Italia risulta superiore di un quinto per i maschi (12,2 per centomila abitanti) rispetto alle femmine (10,0), noi abbiamo rilevato per il 1966 in Sicilia una percentuale del 56,9 per i maschi e 43,1 per le femmine. Nel 1965 per l'Italia la percentuale era rispettivamente di 53,8 e di 46,2 (tav. 5).

Tav. 5 — CASI DI EPATITE VIRALE DENUNCIATI NELLE PROVINCE DELLA SICILIA E IN ITALIA, PER SESSO

PROVINCE ANNI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE
	N	%	N	%	
SICILIA (1966)					
Trapani . . . . .	11	73,3	4	26,7	15
Palermo . . . . .	163	55,6	130	44,4	293
Messina . . . . .	40	71,4	16	28,6	56
Agrigento . . . . .	30	55,5	24	44,5	54
Caltanissetta . . . . .	47	51,7	44	48,3	91
Enna . . . . .	15	39,4	23	60,6	38
Catania . . . . .	30	65,2	16	34,8	46
Ragusa . . . . .	35	53,9	30	46,1	65
Siracusa . . . . .	10	83,3	2	16,7	12
<b>SICILIA . . . . .</b>	<b>381</b>	<b>56,9</b>	<b>289</b>	<b>43,1</b>	<b>670</b>
ITALIA (a)					
1956 . . . . .	640	52,7	575	47,3	1.215
1957 . . . . .	1.077	54,5	900	45,5	1.977
1958 . . . . .	1.155	52,3	1.055	47,7	2.210
1959 . . . . .	1.789	54,0	1.526	46,0	3.315
1960 . . . . .	2.746	52,8	2.454	47,2	5.200
1961 . . . . .	3.302	53,1	2.916	46,9	6.218
1962 . . . . .	3.009	55,5	2.415	44,5	5.424
1963 . . . . .	3.205	55,4	2.584	44,6	5.789
1964 . . . . .	6.506	54,8	5.370	45,2	11.876
1965 . . . . .	12.964	53,8	11.129	46,2	24.093

(a) Compresi i provenienti dall'Estero.

Per quanto attiene alla professione (tav. 6), dal controllo delle 670 denunce concernenti la Sicilia nel 1966, abbiamo rilevato che in 379 non veniva precisata la professione del malato (in queste evidentemente vanno comprese anche le denunce che si riferiscono ai minori di anni 6 e che non figurano come scolari). Per le rimanenti 291 schede la maggior concentrazione di casi di epatite virale, in ordine alla professione, si rilevò fra gli scolari (68) e le casalinghe (58); risultano poi più colpiti i contadini (29), manovali (22), gli impiegati (16), i militari (15) e gli studenti (15). Da segnalare 2 medici, 2 infermieri e 4 insegnanti. Certamente, come hanno osservato Graziano e Cocchini, uno studio approfondito sull'incidenza dell'epatite virale nelle varie categorie professionali per tutto il Paese avrebbe un notevole valore e ci potrebbe fornire utili elementi di valutazione circa il genio epidemiologico.

Se la morbosità, in base ai casi denunciati, si è mantenuta in Sicilia ad un livello piuttosto basso rispetto alle altre regioni, la mortalità si è rilevata piuttosto sostenuta (tav. 7). Tale fenomeno era stato già osservato e sottolineato da Turchetti fin dal 1960, in occasione della proiezione svolta al corso di Clinica Medica all'Università di Palermo, e da Bevere e Cocchini nella relazione svolta al 23° Congresso Nazionale di Igiene di Catania nel 1963. Secondo questi ultimi Autori, nel biennio

TAV. 6 — CASI DI EPATITE VIRALE DENUNCIATI NELLE PROVINCE DELLA SICILIA, SECONDO LA PROFESSIONE, NEL 1966

PROFESSIONE O CONDIZIONE NON PROFESS.	TRA- PANI	PALER- MO	MES- SINA	AGRI- GENTO	CALTA- NISSETTA	ENNA	CATANIA	RAGUSA	SIRA- CUSA	SICILIA
Insegnanti . . . . .	—	1	—	1	1	—	—	1	—	4
Suore . . . . .	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
Medici . . . . .	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2
Ostetriche . . . . .	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Impiegati . . . . .	—	5	1	2	4	—	1	1	2	16
Contadini . . . . .	2	7	4	6	4	—	3	3	—	29
Addetti industrie . . . . .	1	1	—	—	2	2	1	—	—	7
Fornai . . . . .	—	—	2	—	—	—	—	—	—	2
Pasticcieri . . . . .	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Minatori . . . . .	—	—	—	2	—	—	—	—	—	2
Meccanici . . . . .	—	—	—	—	—	5	2	—	1	8
Manovali . . . . .	1	3	2	6	4	2	3	—	1	22
Ferrovieri . . . . .	—	—	2	—	—	—	—	—	—	2
Barbieri . . . . .	—	1	3	—	—	3	1	—	—	8
Camerieri . . . . .	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
Militari . . . . .	2	3	2	—	—	—	2	—	6	15
Infermieri . . . . .	1	1	—	—	—	—	—	—	—	2
Venditori ambulanti . . . . .	—	—	2	—	—	—	—	—	—	2
Varie . . . . .	4	4	—	—	—	2	2	3	—	15
Scolari . . . . .	3	16	10	4	19	2	7	6	1	68
Studenti . . . . .	—	1	4	—	5	—	4	1	—	15
Casalinghe . . . . .	—	15	6	6	13	10	4	4	—	58
Pensionati . . . . .	1	3	—	3	—	2	—	1	—	10
Non precisato . . . . .	—	230	18	23	36	10	16	45	1	379
TOTALE . . . . .	15	293	56	54	91	38	46	65	12	670

Tav. 7 — MORTALITÀ PER EPATITE VIRALE IN ITALIA NEGLI ANNI 1963-1965, PER REGIONE (Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1963		1964		1965	
	Morti	Mortalità	Morti	Mortalità	Morti	Mortalità
Piemonte . . . . .	13	0,32	8	0,19	23	0,55
Valle d'Aosta . . . . .	—	—	1	0,96	1	0,95
Liguria . . . . .	11	0,61	10	0,54	11	0,59
Lombardia . . . . .	29	0,37	41	0,52	58	0,73
Trentino-Alto Adige . . . . .	2	0,33	5	0,61	5	0,61
Veneto . . . . .	8	0,20	15	0,38	26	0,65
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	1	0,08	4	0,32	6	0,48
Emilia-Romagna . . . . .	10	0,26	11	0,29	25	0,66
ITALIA SETTENTRIONALE . . . . .	74	0,32	95	0,40	155	0,65
Marche . . . . .	4	0,29	—	—	7	0,51
Toscana . . . . .	22	0,66	17	0,50	27	0,80
Umbria . . . . .	5	0,63	3	0,37	4	0,50
Lazio . . . . .	27	0,65	27	0,63	20	0,46
ITALIA CENTRALE . . . . .	58	0,60	47	0,48	58	0,58
Campania . . . . .	35	0,72	38	0,77	40	0,80
Abruzzi e Molise . . . . .	7	0,44	3	0,19	10	0,63
Puglia . . . . .	21	0,60	23	0,65	35	0,98
Basilicata . . . . .	2	0,31	2	0,31	—	—
Calabria . . . . .	9	0,43	8	0,38	5	0,24
ITALIA MERIDIONALE . . . . .	74	0,59	74	0,58	90	0,70
Sicilia . . . . .	29	0,60	28	0,58	23	0,47
Sardegna . . . . .	11	0,76	6	0,41	14	0,96
ITALIA INSULARE . . . . .	40	0,64	34	0,54	37	0,58
ITALIA . . . . .	246	0,47	250	0,47	340	0,64

1960-1962, rispetto ad un quoziente medio nazionale dello 0,5 per centomila abitanti, la Sicilia figurava al 6° posto fra le regioni italiane, con un quoziente di 0,6. In testa figurava la Basilicata con 1,2, seguita dalla Campania (1,0) e dalla Valle d'Aosta (1,0). Le ultime regioni, in ordine all'incidenza di mortalità, erano rappresentate dal Veneto (0,3), Friuli-Venezia Giulia (0,2), Calabria (0,2) e infine dall'Umbria (0,1).

Secondo la rilevazione da noi effettuata, per il triennio 1963-1965 la Sicilia presenta un quoziente medio di mortalità di 0,55: rispettivamente 0,60 (1963), 0,58 (1964), 0,47 (1965), con una lenta, ma significativa flessione. Il quoziente medio nazionale per il triennio 1963-1965 di 0,53 si è rilevato leggermente superiore a quello del triennio 1960-62 che fu di 0,49. In testa per le regioni figurano la Valle d'Aosta (0,96), la Campania (0,76), la Puglia (0,74), la Toscana (0,65). Le regioni con più basso quoziente di mortalità risultano il Piemonte (0,35), la Calabria (0,55), l'Emilia (0,37).

Comunque quello che è possibile osservare è un graduale aumento del quoziente di mortalità per tutto il nostro Paese nel 1965 (0,64), aumento che è stato notato pure nel Piemonte (0,55), Lombardia (0,73), Veneto (0,65), Emilia (0,66), Toscana (0,80), Campania (0,80), Puglia (0,98); mentre per la Sicilia nel 1965 è stata osservata una lieve flessione del quoziente di mortalità, portatosi da 0,60 del 1963 a 0,58 per il 1964 ed a 0,47 nel 1965.

Per quanto attiene alla *letalità* (tav. 8), osserviamo che, mentre Bevere e Cocchini avevano rilevato una percentuale di 4,4 per tutto il Paese per il biennio 1960-62, noi abbiamo rilevato una percentuale nazionale di 4,3 per il 1963, di 2,1 per il 1964, di 1,4 per il 1965.

Infatti, mentre il numero dei casi si è portato da 5.195, per il 1960 a 6.212 (1961), 5.416 (1962), 5.783 (1963), 11.864 (1964), 24.054 (1965), il numero dei morti è rimasto pressoché stazionario, tranne per il 1965: 244 (1960), 254 (1961), 245 (1962), 246 (1963), 250 (1964) e 340 (1965).

Nel 1965, anno in cui è possibile effettuare un più preciso confronto per l'elevato numero di casi di epatite virale verificatisi, le regioni si configurano nel modo seguente: il più basso quoziente di letalità si rileva nel Veneto (0,5) in Umbria (0,8), Lazio e Liguria (1,0), Lombardia e Trentino-Alto Adige (1,1), Abruzzi e Molise (1,2) e Friuli-Venezia Giulia (1,3). La più alta percentuale di letalità si osserva invece in Sardegna (8,5), Sicilia (8,2), Puglia (5,5).

Appare pertanto evidente l'alta incidenza della letalità in Sicilia, già rilevata da Turchetti nel 1960 e da Bevere e Cocchini nel 1963.

La particolare malignità con cui l'epatite virale decorre nelle province della Sicilia fu illustrata da Turchetti, il quale fece osservare che la mortalità, in fase itterica, era stata del 3% fra i non ricoverati e dell'11% fra i ricoverati. Ciò è dovuto secondo l'Autore all'elevata per-



TAV. 8 — CASI DENUNCIATI, MORTI E LETALITÀ PER EPATITE VIRALE IN ITALIA NEGLI ANNI 1963-1965, PER REGIONE (a)  
(Quozienti per 100 casi denunciati)

REGIONI	1963			1964			1965		
	Casi denunciati	Morti	Letalità	Casi denunciati	Morti	Letalità	Casi denunciati	Morti	Letalità
Piemonte . . . . .	434	13	3,0	662	8	1,2	1.431	23	1,6
Valle d'Aosta . . . . .	10	—	—	35	1	2,9	68	1	1,5
Liguria . . . . .	264	11	4,2	627	10	1,6	1.059	11	1,0
Lombardia . . . . .	1.125	29	2,6	2.660	41	1,5	5.081	58	1,1
Trentino-Alto Adige . . . . .	123	2	1,6	162	5	3,1	442	5	1,1
Veneto . . . . .	567	8	1,4	2.086	15	0,7	5.250	26	0,5
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	83	1	1,2	221	4	1,8	466	6	1,3
Emilia-Romagna . . . . .	458	10	2,2	501	11	2,2	1.448	25	1,7
ITALIA SETTENTRIONALE . . . . .	3.064	74	2,4	6.954	95	1,4	15.245	155	1,0
Marche . . . . .	89	4	4,5	231	—	—	455	7	1,5
Toscana . . . . .	374	22	5,9	477	17	3,6	1.418	27	1,9
Umbria . . . . .	98	5	5,1	100	3	3,0	477	4	0,8
Lazio . . . . .	597	27	4,5	1.902	27	1,4	2.094	20	1,0
ITALIA CENTRALE . . . . .	1.158	58	5,0	2.710	47	1,7	4.444	58	1,3
Campania . . . . .	1.114	35	3,1	1.272	38	3,0	2.257	40	1,8
Abruzzi e Molise . . . . .	53	7	13,2	279	3	1,1	828	10	1,2
Puglia . . . . .	135	21	15,5	180	23	12,8	641	35	5,5
Basilicata . . . . .	42	2	4,8	72	2	2,8	86	—	—
Calabria . . . . .	23	9	39,1	54	8	14,8	109	5	4,6
ITALIA MERIDIONALE . . . . .	1.367	74	5,4	1.857	74	4,0	3.921	90	2,3
Sicilia . . . . .	124	29	23,4	224	28	12,5	279	23	8,2
Sardegna . . . . .	70	11	15,7	119	6	5,0	165	14	8,5
ITALIA INSULARE . . . . .	194	40	20,6	343	34	9,9	444	37	8,3
ITALIA . . . . .	5.783	246	4,3	11.864	250	2,1	24.054	340	1,4

(a) Non compresi i provenienti dall'Estero.

centuale di evoluzione in cirrosi che era dell'8,3% fra i malati ricoverati e del 5,4% fra i malati non ricoverati. Inoltre, fra le cause addotte dall'illustre Clinico, bisogna ricordare l'età dei pazienti (maggior numero di anziani fra i colpiti) e l'alimentazione incongrua.

Lo studio da noi condotto ha toccato soltanto alcuni aspetti della epidemiologia dell'epatite virale in Sicilia. Anche l'isola in questi ultimi anni ha fatto registrare una maggiore incidenza di casi e pertanto l'epatopatia infettiva è divenuta anche per la regione siciliana un importante problema di sanità pubblica.

Appare pertanto opportuno che, in analogia con quanto è stato effettuato in sede nazionale, anche in sede regionale vengano nominate e rese operanti apposite Commissioni costituite da clinici, igienisti, funzionari, ecc., che in collaborazione con gli Organi sanitari provinciali e comunali possano, non soltanto approfondire gli aspetti epidemiologici del problema, ma anche quelli nosologici, clinici, terapeutici e profilattici.

Sembra infatti che taluni aspetti dell'epidemiologia dell'epatite virale in Sicilia, quali la mortalità, ma soprattutto la letalità, abbiano dei caratteri di particolare gravità. Si ritiene, pertanto, necessario l'approfondimento della tematica trattata da parte degli studiosi ed in particolare degli Istituti Universitari dell'Isola e l'adozione da parte degli Organi sanitari responsabili di tutti i provvedimenti atti a prevenire, controllare e combattere tale malattia infettiva, che, avendo assunto in questi ultimi anni nel nostro Paese proporzioni vistose, appare come un problema igienico-sanitario e medico-sociale abbisognevole del maggiore impegno e della più fattiva attenzione da parte degli Organi dell'Amministrazione Sanitaria.

#### RIASSUNTO

Vengono esaminati gli aspetti epidemiologici più significativi (morbosità, età, sesso, professione, mortalità, letalità) relativi all'epatite virale in Sicilia. E' stata scelta la regione siciliana nella considerazione che, come isola, possa fornire elementi epidemiologici particolari.

Viene rilevato l'aspetto epidemiologico di una più alta letalità nei colpiti, dato già osservato da altri Autori. Viene sottolineata l'esigenza di lavoro da parte di qualificate commissioni per lo studio dell'epatite virale in Sicilia in analogia con quanto viene effettuato in sede nazionale e per l'adozione da parte degli Organi sanitari responsabili di opportuni provvedimenti.

#### RESUME

On examine les aspects épidémiologiques les plus significatifs (morbidity, âge, sexe, profession, mortalité, létalité) relatifs à l'hépatite à virus en Sicile. On a choisi la Sicile car, é tant une île, elle peut présenter des éléments épidémiologiques particuliers.

On relève l'aspect épidémiologique d'une plus haute létalité parmi les personnes frappées, une donnée déjà observée par d'autres Auteurs. On souligne la nécessité d'une commission qualifiée pour l'étude de l'hépatite à virus en Sicile d'une manière analogue à ce qu'on fait au niveau national et de l'adoption de mesures opportunes de la part des organes sanitaires responsables.

#### SUMMARY

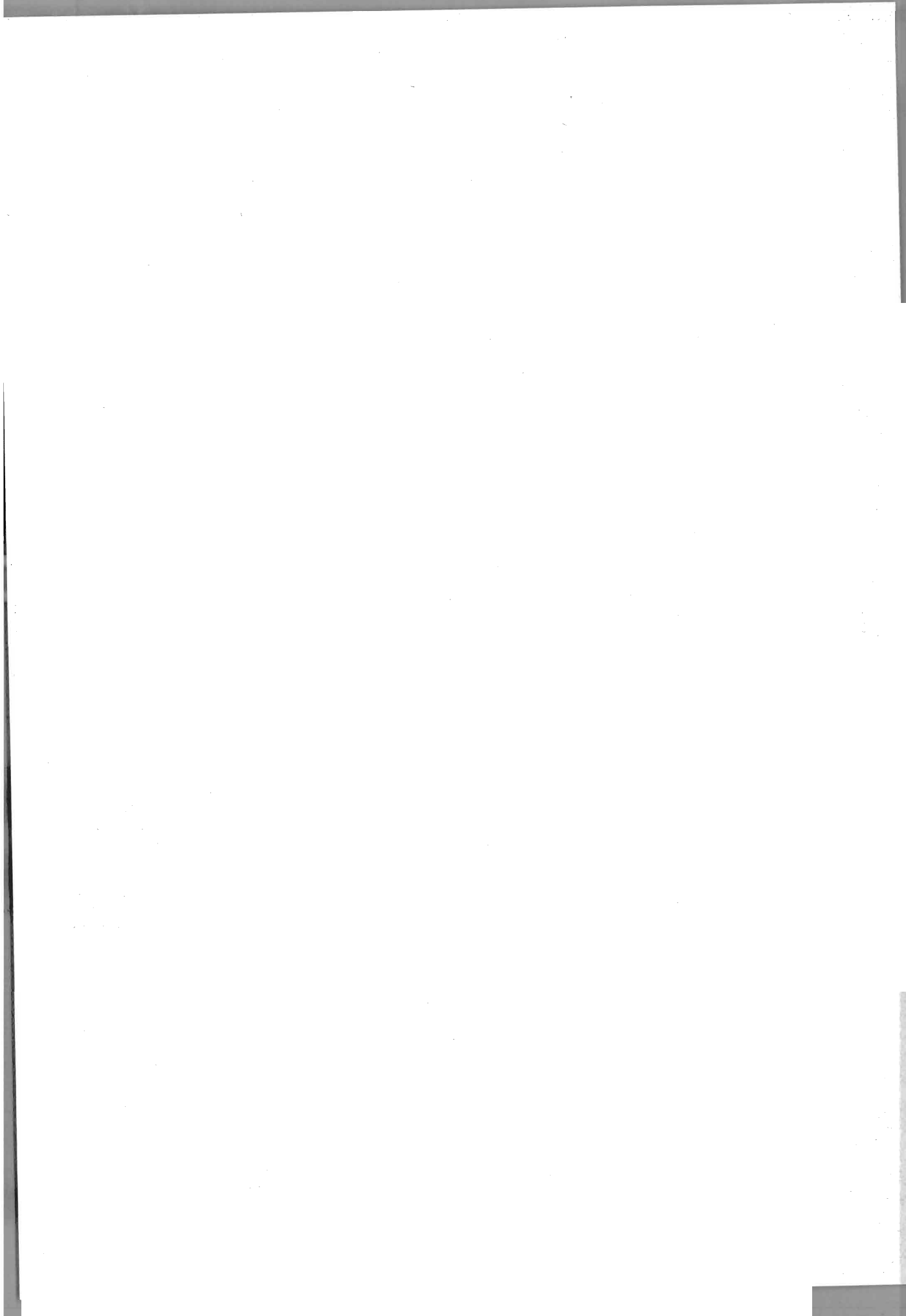
The most significant epidemiological aspects are examined (morbidity, age, sex, occupation, mortality, lethality) relating to viral hepatitis in Sicily. Sicily was chosen because, being an isle, it can record particular epidemiological aspects.

The epidemiological aspect is pointed out of a higher lethality among persons affected, a datum already observed by other Authors. The need is stressed of the study of viral hepatitis in Sicily by a qualified commission, as it is done at national level, and of suitable measures taken by the responsible sanitary agencies.

## BIBLIOGRAFIA

- ANDERS W., GASSLEIN F.: *Une épidémie d'hépatite infectieuse provoquée par les aliments*. Conseil de l'Europe, 11ème session, 1964.
- ANTELITANO G., LAMURA R.: *Epidemiologia dell'epatite virale nella Provincia di Bergamo dal 1957 al 1964*. Giornale delle malattie infettive e parassitarie, XVI, 590-593, 1964.
- AUSTONI M., ZERMAN A.M.: *L'epatite epidemica come malattia professionale*. Giornale Malattie Infettive e Parassitarie, VII 306-310, 1955.
- BARCIERI A.: *L'epatite virale nell'odierno andamento sul piano mondiale*. Gazzetta Sanitaria, XXXVII, 7/8, 361-363, 1966.
- BATTEN P.J., RUNTE V.E., SNINNER H.G.: *Infectious hepatitis. Infectiousness during the presymptomatic phase of the disease*. Amer. J. Hyg., 1963, 77/2 (129-136).
- BELIKOVA V.P.: *Pressing problems of epidemic hepatitis (Botkin's disease) prophylaxis at schools and children's institutions*. Zh. Mikrob. Epid. Immunobiol.; 1961, 6 (8-14).
- BEVERE L., COCCHINI C.: *L'epatite da virus come problema di sanità pubblica*. Relazione al XXIII Congresso Nazionale di Igiene, Catania 10-12/1963; Tipogr. Region. 1965.
- BOYER J., PLACIDI L., COLBERT J., DARDEL J.P.: *Acquisition récentes dans l'épidémiologie et la prophylaxie de l'hépatite à virus A. Hépatite-infection et hépatite ectérique*. Bull. Acad. nat. Méd. Paris, t. 146, 21, 22, 23, 486-493, 1962.
- BYRNE E.B.: *Viral hepatitis: an occupational hazard of medical personnel - Experience of the Yale New Haven Hospital, 1952 to 1965*. JAMA CVC, 362-364, 1966.
- CASTIGLIONE L., GARRONI A.: *Dosaggio delle transaminasi nella profilassi della epatite virale*. Medicina Sociale 18, 8 - 320-322, 1968.
- COCEANI L., DEL GUERCIO P., OKOLICSANXI L., SCURO L.A.: *Indagine statistica sulla frequenza di ricoveri per epatite acuta, verosimilmente virale nell'ospedale Civile di Padova durante il decennio 1955-1964*. Giornale delle malattie infettive e parassitarie, XVII, 862-868, 1965.
- COPPO M., AGNOLUCCI M.T., MANENTI F.: *L'epatite virale: aggiornamento dei problemi inerenti*. Archivio di medicina mutualistica, XLIX, 1968.
- COSTANTINESCO N., CAJAL N. e Coll.: *Recherches épidémiologiques sur l'hépatite virale (H.V.)*. Presse Méd. 273: 184-194, 1965.
- DA VILLA F., MANZILLO G., DI STASIO G.: *Prognosi lontana dell'epatite virale. Valutazione clinico-funzionale e statistica di 150 casi ricontrattati tardivamente in apparente guarigione clinica*. Annali della Sanità Pubblica, 1964, 6, 1323.
- DEL VECCHIO G.: *Sanità Pubblica: Vol. I e II*, Il Pensiero Scientifico, Roma, 1963.
- DEL VECCHIO V.: *L'epatite post-trasfusionale una malattia sociale*. Quaderni degli incontri Istituto Medicina Sociale, 35, 12-14, 1965.
- DE MATTEIS F.: *Epatite virale nell'infanzia*. Gazz. Sanitaria, 12, XXXVIII 596-602, 1967.
- DE MATTIA R., DI NOLA F.: *Osservazioni clinico-epidemiologiche su 432 casi di epatite virale*. Atti del Convegno su « Etiologia e terapia delle epatiti virali », Chianciano Terme, 30-31 ottobre 1965.
- DE RITIS F.: *L'epatite virale*. Atti Convegno Farmitalia, Milano 1966 - Ed. Minerva Medica, Torino 1967.
- DE RITIS F., ASCIONE A., COLTORTI M., GIUSTI G., MALLUCCI L.: *Epatite virale*. Relazione al II Congresso internazionale di patologia infettiva della Società internazionale per lo studio delle malattie infettive e parassitarie. Milano, 6-10 maggio 1959. Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie - Vol. II, 1959.
- FRACASSO I.: *Epidemiologia dell'epatite infettiva*. Annali della Sanità Pubblica, 4, 1962.
- FRANCO P.: *L'andamento epidemiologico dell'epatite virale nel decennio 1957-1966 in Provincia di Pescara*. Medicina Sociale, 18, 8, 316-320, 1968.
- DI NOLA F., BRACCO G. e Coll.: *Epatite virale e gravidanza*. Minerva Medica 58, 4156-4160, 1967.
- GRAZIANO F., COCCHINI C.: *Andamento epidemiologico dell'epatite virale in Italia*. Gazzetta Sanitaria, XXXVIII, 7/8, 349-355, 1967.
- HAVENS W.P. JR.: *Etiology and epidemiology of virale hepatitis*. Amer. Med. Ass., 165, 1091, 1967.
- HOLLAND P.V., RUBINSON R.M. e Coll.: *Gamma-globulin in the prophylaxis of post-transfusion hepatitis*. JAMA, 196: 471-474, 1966.
- ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA: *Annuario di statistica sanitaria, Anni 1955-1964*.
- JANTECHEV V., JORDANOV E.: *L'hépatite épidémique comme maladie professionnelle des travailleurs sanitaires*. Rev. Int. Hepat. XIII, 265-281, 1963.

- KIKUTH W.: *Epatite da virus. Le Malattie infettive umane e i loro agenti patogeni* in Grumbach A., Kikuth W.: Minerva Medica, p. 1600, Vol. II, 1962.
- KRUGMAN S., WARD R.: *Infectious hepatitis: current status of prevention with gamma-globulin*. Yale J. Biol. Med., 1961-1962, 34/3-4.
- LAUDATI A., FRACASSO G.L.: *Andamento dell'epatite infettiva nella Provincia di Roma dal 1956 al 1966*. Igiene e Sanità Pubblica, XXIII, 1-2, 21-31, 1967.
- MASAR I., MILOSOVICOVA, PUCEKOVA, RODA J.: citati da Cervenka J.: *Epidemiology of infectious and serum hepatitis* - Atti del Simposio europeo dell'OMS sull'epatite virale, Praga 29-IX/3-X-1964.
- MILAZZO F., MEDINA F., BANTERLE C.: *Comportamento delle immunoglobuline nelle malattie infettive - Epatite virale*. Atti Accad. Med. Lomb. 21, 17-22, 1966.
- RUBINO F., GABALLO S.: *Sul controllo dell'efficienza delle gamma-globuline nella profilassi dell'epatite virale*. Minerva Medica, 59: 309-312, 1968.
- RUSSI F., RUBINO F.: *Epidemiologia dell'epatite virale nella provincia di Ancona nell'ultimo decennio*. Minerva Medica, 52, 4114-4132, 1961.
- SIGGIA S.: *Su di un episodio di epatite epidemica occorso in Cammarata*. Sicilia Medica, 1948.
- SIGGIA S.: *Le moderne acquisizioni sull'epatite epidemica*. Atti Accademia Agrigentina, 1947.
- SPANEDDA A.: *In tema di epatite infettiva epidemica virale*. Federazione Medica, XIX, 12, 1966.
- SPELLBERG M.A.: *Post-transfusion hepatitis and its possible prophylaxis with gamma-globulin*. Amer. J. Gastroenter. 46: 501-503, 1966.
- SPOSITO M., ALBERTINI PETRONI V.: *La terapia delle complicazioni dell'epatite virale*. Federazione Medica, XX, 10, 1967.
- TURCHETTI A.: *La virus epatite nella Sicilia occidentale*. Minerva Medica 51, 1863-1868, 1960.
- TURCHETTI A., PAGLIARO L.: *Clinica e diagnostica dell'epatite virale*. Relazione al XXIII Congresso Nazionale Igiene, Catania 1963. Tipogr. Regionale, Roma 1963.
- VEZZOSO B., MOLESE V.: *Aspetti epidemiologici dell'epatite infettiva nella provincia di Milano*. Gazzetta Sanitaria, XXXVIII, 6, 266-274, 1967.



Prof. PASQUALE MONTENERO - Dott. ALFREDO COLLETTI  
*del Centro Antidiabetico e delle Malattie del Ricambio dell'Associazione  
Cavalieri Italiani del Sovrano Militare Ordine di Malta*

## STUDIO CLINICO-STATISTICO SULLA FREQUENZA DELL'EPATOMEGALIA NEL DIABETE MELLITO

Il problema dei rapporti fra il diabete mellito e l'epatomegalia non è di data recente. Fin dal 1889 infatti Von Meehring e Minkowski descrissero tra i primi la presenza di alterazioni epatiche in corso di diabete mellito. Da allora numerosi sono stati i contributi di vari Autori allo studio dei rapporti tra fegato e diabete mellito. Tuttavia, mentre esiste in letteratura una certa identità di vedute sul tipo di lesioni istologiche essenziali del fegato diabetico, vi è una larga divergenza nella valutazione della frequenza di queste alterazioni. Infatti la frequenza di epatopatia nel corso di diabete mellito oscilla dal 14% secondo Pollak (1941) al 48% secondo Kalk (1959). Abbiamo pertanto voluto effettuare uno studio clinico-statistico indirizzato all'evidenziazione della frequenza dell'epatomegalia nei diabetici e degli eventuali rapporti tra diabete ed epatomegalia.

L'indagine è stata condotta su un gruppo di 5.000 diabetici in trattamento ambulatoriale e precisamente su 2.452 soggetti di sesso maschile e su 2.548 soggetti di sesso femminile. L'epatomegalia è stata osservata in 2.330 diabetici (46,6%), di cui 1.018 maschi (41,5%) e 1.312 femmine (51,5%): 16 erano nel 2° decennio di vita, 24 nel 3°, 22 nel 4°, 235 nel 5°, 483 nel 6°, 866 nel 7°. 684 avevano un'età superiore ai 70 anni (tav. 1).

La durata del diabete in 1.407 soggetti era inferiore ai 10 anni, in 759 era compresa tra gli 11 e i 20, mentre in 164 oltrepassava i 20.

Calcolato il peso fisiologico dei soggetti in esame, li abbiamo suddivisi in base al loro peso reale in soggetti in normopeso, sottopeso e sovrappeso, a seconda che il peso reale fosse rispettivamente uguale, inferiore o superiore del 10% al peso fisiologico. E' risultato che 694 epatomegalici (28,8%) erano in normopeso, 92 (3,9%) in sottopeso e 1.544 (66,3%) in sovrappeso.

In 380 soggetti con epatomegalia (16,3%), di cui 340 femmine e 40 maschi, è stata riscontrata la presenza di colecistopatia.

Per quanto riguarda la terapia antidiabetica seguita, è stato messo in evidenza che in 240 epatomegalici (10,3%) era solo dietetica, in 325

Tav. 1 — DIABETICI CON EPATOMEGALIA, SECONDO IL SESSO, L'ETÀ, LA DURATA DEL DIABETE, IL PESO CORPOREO E LA TERAPIA ANTIDIABETICA

ETA' (anni) DURATA (anni) PESO CORPOREO TERAPIA	DIABETICI		CON EPATOMEGALIA				
	M	F	N		PER 100 DIABETICI		
			M	F	M	F	MF
SECONDO L'ETÀ							
Fino a 10 . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
11 - 20 . . . . .	38	42	10	6	26,3	14,3	20,0
21 - 30 . . . . .	38	42	14	10	36,8	23,8	30,0
31 - 40 . . . . .	60	55	4	18	6,7	32,7	19,1
41 - 50 . . . . .	280	236	124	111	44,3	47,0	45,5
51 - 60 . . . . .	436	548	200	283	45,9	51,6	49,1
61 - 70 . . . . .	970	1.058	366	500	37,7	47,3	42,7
71 e più . . . . .	630	567	300	384	47,6	67,7	57,1
SECONDO LA DURATA DEL DIABETE							
Fino a 10 . . . . .	1.710	1.482	695	712	40,6	48,0	44,1
11 - 20 . . . . .	540	852	249	510	46,1	59,9	54,5
21 - e più . . . . .	202	214	74	90	36,6	42,1	39,4
SECONDO IL PESO CORPOREO							
Sottopeso . . . . .	250	112	70	22	28,0	19,6	24,5
Normopeso . . . . .	752	984	413	281	54,9	28,6	40,0
Sovrappeso . . . . .	1.450	1.452	535	1.009	36,9	69,5	53,2
SECONDO LA TERAPIA ANTIDIABETICA							
Dieta . . . . .	620	444	110	130	17,7	29,3	22,6
Insulina . . . . .	222	290	105	220	47,3	75,9	63,5
Antidiabetici orali . . . . .	1.410	1.454	733	692	52,0	47,6	49,8
Insulina e antidiabetici orali . . . . .	200	360	70	270	35,0	75,0	60,7

(13,9%) era solo insulinica, in 1.425 era di antidiabetici orali e in 340 (14,6%) era insulinica con aggiunta di antidiabetici orali.

Lo studio effettuato su un gruppo di 80 diabetici epatomegalici presi a caso ha dimostrato la presenza di prove di funzionalità epatica negative in 33 soggetti (41,3%) e positive in 47 (58,7%).

Dall'esame dei risultati della nostra ricerca si può affermare che l'epatomegalia è una manifestazione frequente nel diabetico, infatti è stata riscontrata nel 46,6% dei diabetici esaminati. Essa è notevolmente più frequente nei diabetici con età superiore ai 50 anni: l'età quindi, indipendentemente dal diabete, influenza la presenza della manifestazione clinica. La durata del diabete non ha influenza significativa sulla presen-

za dell'epatomegalia e questo dato, insieme all'influenza dell'età, dimostra che il diabete di per sé non ha un significato patogenetico di rilievo. Tale affermazione può essere giustificata anche dal fatto che l'epatomegalia è molto più frequente in soggetti con un eccesso di peso corporeo (nella nostra casistica circa 2/3 dei soggetti erano in sovrappeso).

Si può quindi concludere che l'epatomegalia riscontrata frequentemente nei diabetici ha come eziopatogenesi più probabile uno squilibrio alimentare in eccesso che può precedere l'insorgenza della malattia metabolica ed essere quindi il responsabile e dell'eccesso di peso corporeo e del diabete e dell'epatomegalia. Altre cause ovviamente possono essere prese in considerazione, quali la terapia insulinica o le alterazioni metaboliche dei lipidi e del loro deposito parenchimale e tissutale, ma l'iperalimentazione rappresenta, a nostro parere, il fattore predominante.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno effettuato uno studio clinico-statistico sulla frequenza dell'epatomegalia nei diabetici. L'indagine è stata svolta su 5.000 diabetici. L'incidenza dell'epatomegalia è risultata del 46,6%. Vengono discusse le cause e gli eventuali rapporti tra le due malattie.

#### RESUME

Les Auteurs ont effectué une étude clinique statistique sur la fréquence de l'hépatomégalie chez les diabétiques en considérant 5.000 diabétiques. L'incidence de l'hépatomégalie est de 46,6%. On analyse les causes et les rapports éventuels entre les deux maladies.

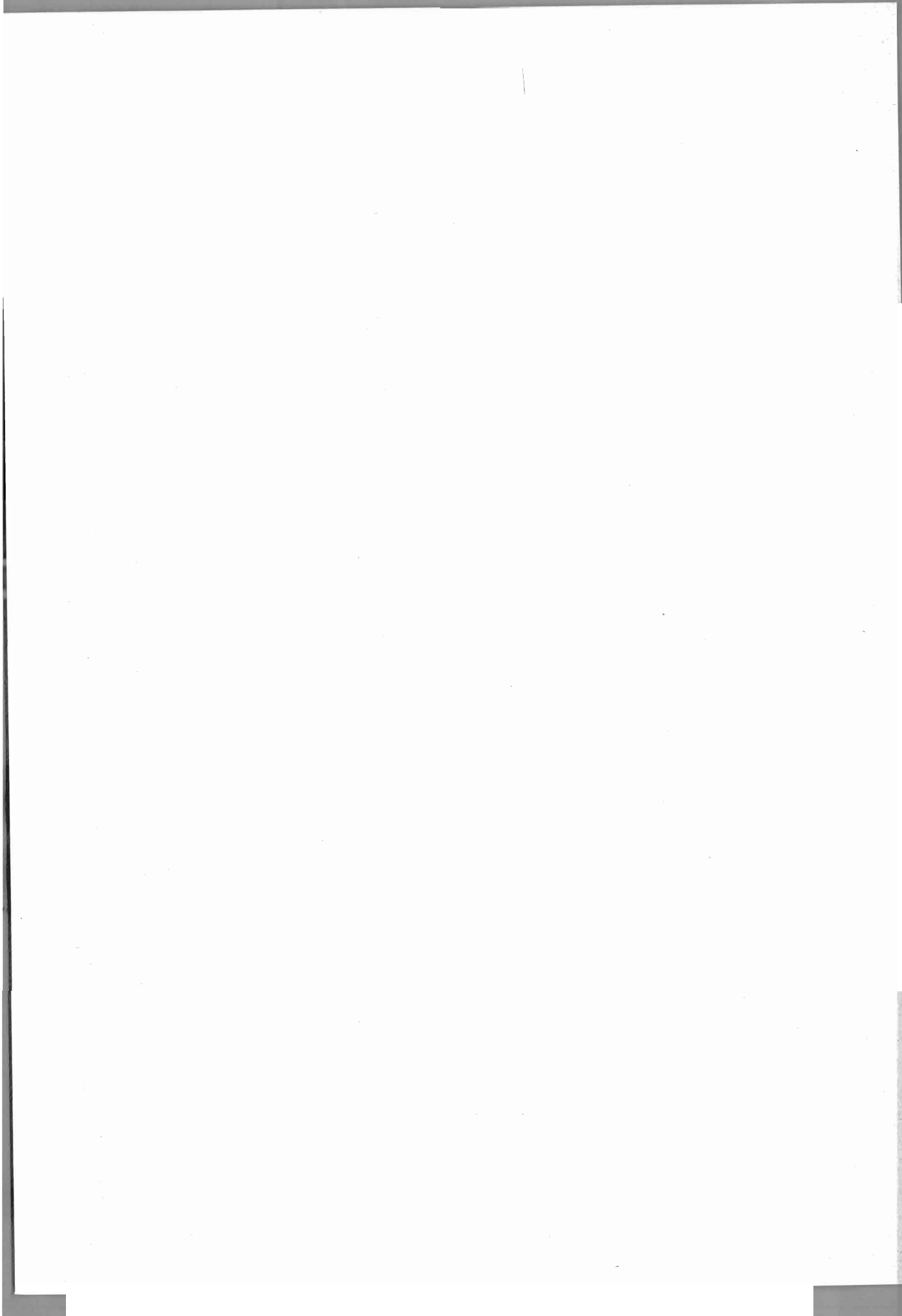
#### SUMMARY

The Authors carried out a clinical-statistical study on the frequency of hepatomegaly in the patients affected by diabetes: the survey covered 5.000 cases. The hepatomegaly showed an incidence of 46,6%. The causes and the possible relationships between the said diseases were dealt with.

#### BIBLIOGRAFIA

- BROWN H.: *Liver function in diabetes mellitus*. Am. J.M. Sc., 218 - 540, 1949.
- CREUTZFELDT W.: *Sulla funzione del fegato nel ricambio dei carboidrati, nonché sui rapporti reciproci tra epatopatia e diabete mellito*. Atti II Simposio Nazionale Diabete, Catania 1961.
- FRANZINI G.: *Sulle alterazioni istopatologiche del fegato diabetico: correlazioni con il quadro funzionale*. Il Fegato, 8 - 170, 1962.
- HANEFELD M., NAUMANN H. J., HALLER H.: *Dtsch. Zschr. Verdauungskrk.*, 27, 13, 1967.
- KALK H.: *Dtsch. Med. Wsch.*, 84, 1898, 1959.
- MEYER E. L.: *The function of the liver in diabetes mellitus*. Arch. Int. Med. 47 - 182, 1931.
- MONASTERIO G.: *Insufficienza epatica e diabete*. Atti II Simposio Nazionale Diabete, Catania 1961.
- MONTENERO P., COLLETTI A., CURCIO F., FABBRI G.: *Terapia orale del diabete mellito e funzionalità epatica*. Atti II Simposio Nazionale Diabete, Catania 1961.
- POLLACK H., DOLGER H., ELLENBERG M.: *Am. J.M. Sc.*, 202, 246, 1941 (citato da Popper).
- POPPER H., SCHAFFNER F.: *Il fegato: struttura e funzione*. Il Pensiero Scientifico Ed., Roma, 1960.
- SIGNORELLI S.: *La sofferenza epatica nel diabete mellito*. XII<sup>e</sup> Giornate Mediche, Montecatini. Lischi Ed., 1964.





Dott. LUCIANO NARDOVINO - Sig. PIO MAURIZI  
*dell'Istituto Centrale di Statistica*

## RILIEVI EPIDEMIOLOGICO-STATISTICI SULL'EPATITE VIRALE IN ITALIA

### *Premessa*

L'epatite virale è una malattia antica, nota da tempo, con il suo quadro sintomatologico più tipico rappresentato dall'ittero catarrale, sia nella forma sporadica che nelle sue diffusionsi epidemiche. La sua frequenza è andata progressivamente aumentando nel tempo con significativi incrementi soprattutto in rapporto agli eventi bellici, che sembrano costituire il terreno più favorevole al suo « genio » epidemico. Certamente la « jaunisse des champs » delle guerre napoleoniche, nonché le epidemie di « ittero castrense » verificatesi tra le truppe nel corso del conflitto del 1915-18, potrebbero essere identificate, almeno nella maggior parte dei casi, con l'attuale epatite virale. Durante la guerra mondiale 1939-1945 la malattia si è riaccesa e si è verificata una diffusione ancora più massiccia, non solo tra gli eserciti e tra le popolazioni civili dei Paesi belligeranti, ma altresì tra le popolazioni di Paesi non belligeranti.

Nel corso degli ultimi decenni si è avuta una ulteriore e più ampia diffusione della virus-epatite che ne ha fatto accrescere maggiormente l'importanza, facendole in tal modo assumere un posto di rilievo nel campo della medicina sociale. Tale importanza è da attribuirsi, però, anche alle difficoltà di carattere diagnostico e terapeutico connesse con l'incompleta risoluzione del suo problema eziologico. Infatti, nonostante i progressi compiuti dalla virologia nel recente ventennio e malgrado gli interessanti contributi portati specialmente dagli studiosi americani di Chicago e Detroit e le ultime e più avanzate ricerche sugli studi della trasmissibilità dell'epatite ai primati (marmoset e scimpanzé), il virus dell'epatite virale resta ancora sconosciuto.

Pertanto, in mancanza di una eziologia nota e, di conseguenza, di una cura specifica della malattia, l'attenzione, non solo degli studiosi ma anche delle Amministrazioni Sanitarie, si concentra sulla sua prevenzione sulla base di studi e indagini statistico-epidemiologiche.

Scopo essenziale, comunque, di questo breve lavoro vuole essere quello di tracciare un quadro sull'andamento dell'epatite virale in Italia e di esaminarne alcuni aspetti epidemiologici fondamentali quali:

- 1) l'evoluzione della morbosità e della mortalità per epatite negli ultimi anni (è stato preso in esame il decennio 1956-1965);
- 2) la differenziazione per sesso ed età sia della mortalità che della morbosità;
- 3) l'analisi territoriale;
- 4) l'andamento stagionale;
- 5) confronti internazionali.

Si ritiene opportuno far precedere alcuni cenni sui problemi inerenti la definizione e l'inquadramento nosografico della malattia.

#### *Definizione ed inquadramento nosografico*

L'epatite virale appartiene nosograficamente al gruppo delle epatiti acute primitive o primarie e può essere definita come un'epatopatia acuta primitiva, determinata da un virus specifico, a comparsa epidemica o sporadica e a decorso ordinariamente benigno.

La terminologia « epatite virale », attualmente entrata nell'uso corrente, è fondata sul criterio eziologico, essendo dimostrata l'origine virale della malattia; bisogna, però, tener presente che la dizione di epatite virale non deve essere interpretata in senso strettamente limitativo in quanto è noto che forme di epatiti itteriche o anitteriche possono essere sostenute anche da altri agenti virali noti (febbre gialla, forme erpetiche, da virus poliomielitici, da adenovirus, mixovirus, virus citomegalico, virus Coxakie, ecc). In pratica, peraltro, la terminologia di epatite virale viene comunemente accettata come sinonimo di epatite da virus specifico, in quanto le altre forme rappresentano un'esigua percentuale.

L'epatite virale si identifica con l'antico e noto quadro sintomatologico che in passato veniva denominato « ittero catarrale » per la convinzione che la malattia fosse legata ad uno stato catarrale gastro-duodenale che, per via ascendente, provocava la formazione di un tappo di muco nel coledoco (secondo Virchow) od uno stato di « colangia » dei piccoli dotti biliari (secondo Naunyn) con conseguente ittero da ostacolo al deflusso della bile.

Le ricerche epidemiologiche e sperimentali successive, nonché gli studi di microscopia elettronica hanno portato alla definitiva accezione della malattia fra le forme virali. Di essa si distinguono, sotto l'aspetto eziologico-epidemiologico, due varietà: l'epatite contagiosa o epidemica (infectious hepatitis o IH della trattatistica anglo-americana), dovuta ad un virus « A » con infezione per via digestiva, e l'epatite virale ematogena da « iniezione parenterale » dell'agente causale (epatite da siringa, post-

trasfusionale, da vaccinazione, da siero omologo, serum hepatitis o SH degli Autori di lingua inglese), dovuta ad un virus « B », con infezione per via ematica.

Nella classificazione internazionale delle malattie e cause di morte le due forme di epatite risultano separate, figurando l'una (epatite infettiva) tra le malattie infettive e parassitarie e l'altra (epatite da siero) nel capitolo comprendente le complicazioni di tecniche terapeutiche e profilattiche; tale distinzione è stata adottata dall'OMS sia nella VII Conferenza di Parigi del 1955 sia nella successiva tenutasi a Ginevra nel 1965.

*Andamento della morbosità e della mortalità per epatite virale nel decennio 1956-1965*

In Italia, purtroppo, l'epatite virale è in fase di rapido aumento, avendo raggiunto in questi ultimi anni indici di morbosità notevolmente elevati. Infatti dai 1.215 casi denunciati nel 1956, con un quoziente di 2,5 per 100.000 abitanti, si è arrivati ai 24.093 casi del 1965, con un quoziente di 45,7 per 100.000 abitanti.

E' importante far notare che le denunce di malattia si riferiscono quasi esclusivamente ai casi clinicamente manifesti, cioè a quelli decorrenti con il caratteristico « ittero », con esclusione delle forme cosiddette anitteriche che costituiscono le maglie invisibili della rete epidemica e che passando sovente inosservate o etichettate con diversa diagnosi possono costituire più facilmente fonte di disseminazione della virus epatite, non subendo ovviamente quell'isolamento che altrimenti comporterebbero. Pertanto, le denunce rispecchiano solo una parte del fenomeno e, inoltre, non consentono di distinguere l'incidenza delle due forme di epatite (infettiva e da siero) non fornendo elementi sicuri per stabilire se l'incremento interessa in modo diverso i due tipi di virus-epatite.

Di fronte al progressivo e documentato aumento del numero dei casi denunciati è d'obbligo chiedersi se si tratti di un aumento effettivo della morbosità o soltanto di un aumento apparente, cioè se l'aumento registrato è veramente corrispondente alla realtà o se non sia effetto di un insieme di fattori connessi con la migliore conoscenza scientifica della malattia.

Un primo sommario esame dei dati potrebbe portare ad una errata valutazione della situazione; bisogna infatti ricordare che l'obbligo della denuncia è in vigore solo dal 1947, con decreto ACIS del 13 ottobre, pubblicato nella G.U. del 9 dicembre 1947, n. 282, e che anche dopo tale data è rimasto per un certo tempo pressoché inoperante per la riluttanza dei medici di accettare senza riserve la concezione virale della malattia. Inoltre, la maggiore frequenza di denunce rilevabile negli ultimi anni può spiegarsi, in parte, con il perfezionamento degli accerta-

menti diagnostici ed in particolare con la diffusione, anche nei più modesti laboratori, delle tecniche d'indagine basate sulla determinazione delle attività transaminasiche. Pertanto, non si può escludere che l'aumento dei casi di epatite virale dipenda, almeno in parte, da una più profonda conoscenza della malattia che consente di porre una precisa diagnosi eziologica per eventi morbosi che in passato venivano etichettati con la diagnosi generica di « itterizia », ma certamente in tal modo si può spiegare solo una parte dell'incremento delle denunce, che è indubbiamente determinato da una effettiva maggiore diffusione del virus epatitico. Questa affermazione viene convalidata d'altronde dall'andamento della mortalità anch'essa aumentata, tanto che dai 170 morti del 1956 (pari allo 0,35 per 100.000 abitanti) si arriva ai 340 morti del 1965 (pari ad un quoziente di 0,64 per 100.000 abitanti).

Dobbiamo, pertanto, concludere che l'aumento non è dovuto semplicemente alle migliorate possibilità di diagnosi o all'accresciuto zelo dei medici nella denuncia, ma ad una effettiva maggiore diffusione della malattia, sia nella forma contagiosa che in quella ematogena o da siero. Per quanto riguarda quest'ultima, il suo incremento è dovuto all'uso sempre più largo dei trattamenti trasfusionali e con derivati del sangue ed alle più frequenti prestazioni mediche e chirurgiche, trattandosi di malattia strettamente iatrogena.

Dall'esame dei dati relativi al complesso del territorio nazionale balza subito evidente la fortissima tendenza all'aumento della morbosità per epatite virale. Infatti, nell'arco di tempo considerato i casi denunciati salgono in maniera preoccupante, come chiaramente si rileva dalla osservazione dei dati della tavola 1, in cui oltre ai quozienti di morbosità sono riportati i relativi numeri indici. L'aumento dei casi, costante e

Tav. 1. — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965

ANNI	CASI DENUNCIATI		Numeri indici dei quoz. (1956 = 100)
	N	per 100.000 ab.	
1956 . . . . .	1.215	2,5	100,0
1957 . . . . .	1.977	4,0	160,0
1958 . . . . .	2.210	4,5	180,0
1959 . . . . .	3.315	6,7	268,0
1960 . . . . .	5.200	10,4	416,0
1961 . . . . .	6.218	12,3	492,0
1962 . . . . .	5.424	10,6	424,0
1963 . . . . .	5.789	11,2	448,0
1964 . . . . .	11.876	22,8	912,0
1965 . . . . .	24.093	45,7	1.828,0

graduale nei primi anni del periodo osservato, assume addirittura una progressione geometrica nel periodo successivo al 1963.

Come già precedentemente accennato, la dimostrazione che tale aumento sia dovuto sostanzialmente ad una maggiore diffusione della malattia viene data dall'andamento della mortalità. Infatti, osservando i dati della tavola 2 si rileva che il quoziente di mortalità per epatite virale sale da 0,35 (1956) a 0,64 (1965). L'andamento della mortalità ha assunto, però, un aspetto particolare, caratterizzato dal fatto che mentre per i primi tre anni il quoziente si mantiene costante (0,35), esso aumenta gradualmente dal 1959 (0,40) al 1961 (0,50), per assumere, dal 1962, dopo una lieve flessione (0,48), un livello costante fino al 1964. Nel 1965 la mortalità aumenta nuovamente in modo sensibile raggiungendo il valore di 0,64 per 100.000 abitanti.

Tav. 2 — MORTALITÀ PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965

ANNI	MORTI		Numeri indici dei quoz. (1956 = 100)
	N	per 100.000 ab.	
1956 . . . . .	170	0,35	100,0
1957 . . . . .	178	0,36	102,9
1958 . . . . .	172	0,35	100,0
1959 . . . . .	197	0,40	114,3
1960 . . . . .	244	0,49	140,0
1961 . . . . .	254	0,50	142,9
1962 . . . . .	245	0,48	137,1
1963 . . . . .	246	0,48	137,1
1964 . . . . .	250	0,48	137,1
1965 . . . . .	340	0,64	182,8

Come si può osservare, la mortalità, pur risultando in aumento nel periodo considerato, non ha avuto variazioni parallele e concomitanti con quelle della morbosità. Questo differente comportamento, del quale peraltro sfuggono le cause precise, può essere messo in relazione, come già precedentemente detto, con la tendenza all'aumento delle denunce di malattia.

E' chiaro che, per effetto del diverso andamento dei due fenomeni, i quozienti generali di letalità hanno subito notevoli diminuzioni per tutto il periodo considerato (tav. 3). Infatti, mentre nel 1956 la letalità è stata del 14%, nel 1965 è passata all'1,4%.

#### *Morbosità e mortalità per sesso ed età*

L'esame dei dati per sesso ed età nel decennio 1956-1965 fa rilevare che l'epatite virale è una malattia che incide in misura maggiore sui ma-

Tav. 3 — LETALITÀ PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965

ANNI	MORTI PER 100 MALATI	NUMERI INDICI (1956 = 100)
1956 . . . . .	14,0	100,0
1957 . . . . .	9,0	64,3
1958 . . . . .	7,8	55,7
1959 . . . . .	5,9	42,1
1960 . . . . .	4,7	33,6
1961 . . . . .	4,1	29,3
1962 . . . . .	4,5	32,1
1963 . . . . .	4,2	30,0
1964 . . . . .	2,1	15,0
1965 . . . . .	1,4	10,0

schi. Però, mentre la morbosità dimostra un andamento parallelo fra i due sessi per tutto il decennio, la mortalità segue un andamento simile

Tav. 4 — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965, PER SESSO

ANNI	MASCHI	FEMMINE	TOTALE	$\frac{M}{F} \cdot 100$
CASI DENUNCIATI				
1956 . . . . .	640	575	1.215	111,3
1957 . . . . .	1.077	900	1.977	119,7
1958 . . . . .	1.155	1.055	2.210	109,5
1959 . . . . .	1.789	1.525	3.315	117,3
1960 . . . . .	2.746	2.454	5.200	111,9
1961 . . . . .	3.302	2.916	6.218	113,2
1962 . . . . .	3.009	2.415	5.424	124,6
1963 . . . . .	3.205	2.584	5.789	124,0
1964 . . . . .	6.506	5.370	11.876	121,2
1965 . . . . .	12.964	11.129	24.093	116,5
QUOZIENTI PER 100.000 ABITANTI				
1956 . . . . .	2,7	2,3	2,5	117,4
1957 . . . . .	4,5	3,6	4,0	125,0
1958 . . . . .	4,8	4,2	4,5	114,3
1959 . . . . .	7,3	6,0	6,7	121,7
1960 . . . . .	11,2	9,6	10,4	116,7
1961 . . . . .	13,3	11,3	12,3	117,7
1962 . . . . .	12,1	9,3	10,6	130,1
1963 . . . . .	12,7	9,8	11,2	129,6
1964 . . . . .	25,5	20,2	22,8	126,2
1965 . . . . .	50,2	41,4	45,7	121,3

Tav. 5 — MORTALITÀ PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965, PER SESSO

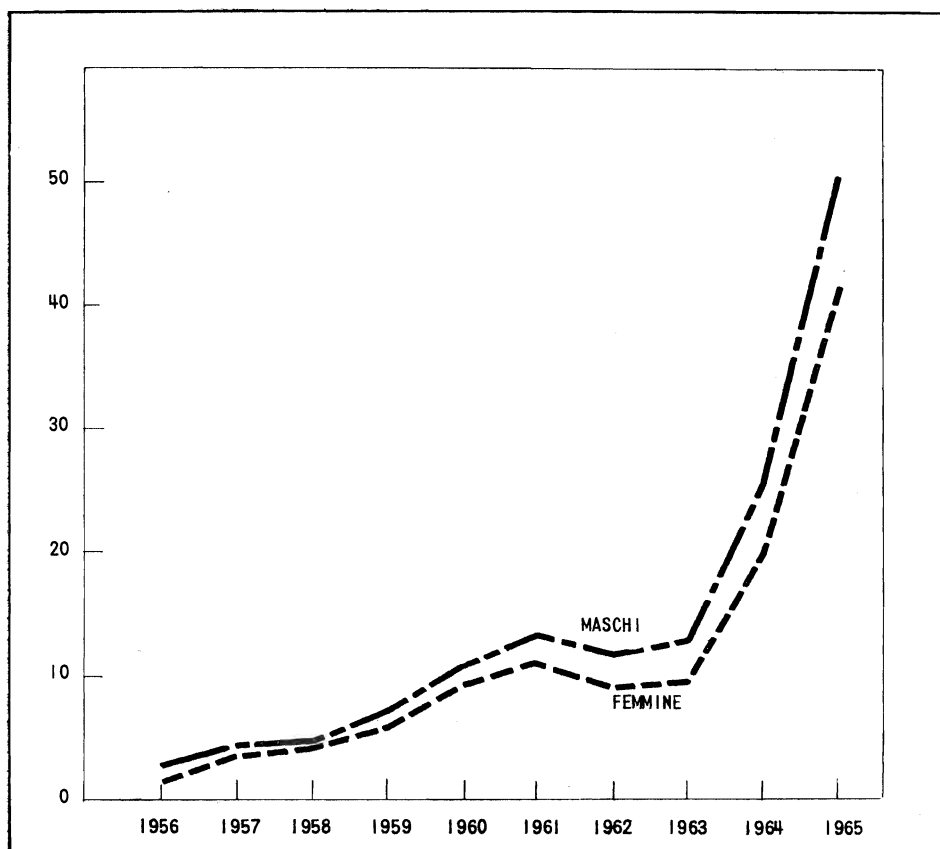
ANNI	MASCHI	FEMMINE	TOTALE	$\frac{M}{F} \cdot 100$
<b>MORTI</b>				
1956 . . . . .	97	73	170	132,9
1957 . . . . .	103	75	178	137,3
1958 . . . . .	94	78	172	120,5
1959 . . . . .	106	91	197	116,5
1960 . . . . .	130	114	244	114,0
1961 . . . . .	142	112	254	126,8
1962 . . . . .	134	111	245	120,7
1963 . . . . .	147	99	246	148,5
1964 . . . . .	124	126	250	98,4
1965 . . . . .	191	149	340	128,2
<b>QUOZIENTI PER 100.000 ABITANTI</b>				
1956 . . . . .	0,40	0,29	0,35	137,9
1957 . . . . .	0,43	0,30	0,36	143,3
1958 . . . . .	0,39	0,31	0,35	125,8
1959 . . . . .	0,43	0,36	0,40	119,4
1960 . . . . .	0,53	0,45	0,49	117,8
1961 . . . . .	0,57	0,43	0,50	132,6
1962 . . . . .	0,54	0,43	0,48	125,6
1963 . . . . .	0,58	0,38	0,48	152,6
1964 . . . . .	0,49	0,47	0,48	104,3
1965 . . . . .	0,74	0,56	0,65	132,1

nel quinquennio 1956-1960 (con una leggera impennata dei maschi rispetto alle femmine nel 1957), dopodiché mentre la mortalità maschile presenta fasi alterne di aumenti e diminuzioni, la mortalità femminile diminuisce leggermente dal 1961 al 1964 e aumenta di nuovo nel 1965 (tavv. 4 e 5, graff. 1 e 2).

Alcune osservazioni di carattere particolare possono scaturire dall'esame dei quozienti di morbosità e mortalità per sesso ed età. Per quanto riguarda la morbosità, risultano colpiti prevalentemente i soggetti in età fino a 10 anni, sia maschi che femmine, mentre la mortalità si verifica in massima parte nei soggetti di ambedue i sessi in età fino a 5 anni ed in quelli in età oltre i 50 anni.

E' interessante, a questo punto, mettere in evidenza il contrastante comportamento dei due fenomeni in relazione all'età dei soggetti colpiti. Sia osservando i dati dei singoli anni del periodo in esame sia osservando quelli della media del decennio (tavv. 6 e 7), si rileva che mentre la morbosità media del periodo è più alta nella classe di età da 5





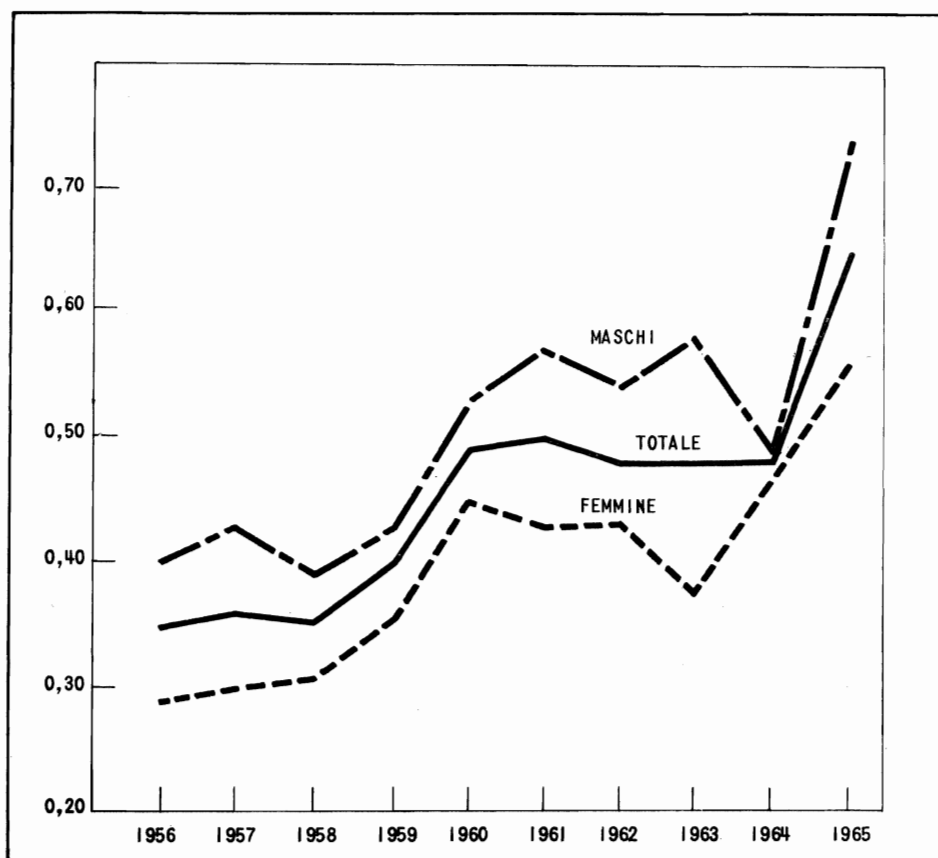
Graf. 1 - Morbosità per epatite virale nel periodo 1956-1965 (quozienti per 100.000 abitanti).

a 10 anni (53,5) che in quella fino a 5 anni (26,1), la mortalità è più bassa (0,26) nella classe da 5 a 10 anni che nella classe precedente (0,81). Al contrario, ad una diminuzione della morbosità nelle classi da 10 anni in poi (il quoziente di 14,0 nella classe 10-30 anni, scende a 3,5 per le età oltre i 50 anni) corrisponde un andamento crescente della mortalità (il quoziente da 0,19 nella classe di età 10-30 anni sale a 0,89 per le età oltre i 50 anni).

La maggiore incidenza nel sesso maschile sia della morbosità che della mortalità si verifica in tutte le classi di età considerate: infatti, il quoziente specifico medio per le femmine si mantiene in ogni classe di età ad un valore costantemente inferiore a quello per i maschi.

#### *Analisi territoriale della morbosità e mortalità per epatite virale*

Allo scopo di rilevare l'esistenza di eventuali manifestazioni differenziali sotto l'aspetto territoriale, è stata esaminata la distribuzione regionale dei quozienti e si è constatato che le differenze regionali sono



Graf. 2 - Mortalità per epatite virale nel periodo 1956-1965 (quoziienti per 100.000 abitanti).

piuttosto accentuate sia per la morbosità che per la mortalità, con andamento però contrastante.

Esaminando la morbosità (tav. 8), si è rilevato nel decennio un aumento dei casi denunciati in tutte le regioni. In particolare, rispetto al 1956, l'incremento maggiore si è verificato nell'ordine nel Trentino-Alto Adige, nel Piemonte, negli Abruzzi e nella Basilicata, mentre l'incremento più basso si è verificato in Umbria, nel Friuli-Venezia Giulia ed in Sardegna. Osservando però i quozienti per grandi ripartizioni geografiche, si constata che quelli delle regioni dell'Italia settentrionale sono quasi sempre superiori a quelli dell'Italia centrale e, comunque, sempre e di gran lunga più alti di quelli delle regioni dell'Italia meridionale ed insulare. In particolare, i quozienti dell'Italia settentrionale e dell'Italia centrale per tutto il decennio in esame sono superiori a quelli della media nazionale, mentre quelli dell'Italia meridionale ed insulare sono sempre inferiori. Anche osservando i quozienti medi del decennio si ha

Tav. 6 — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965, PER SESSO ED ETÀ (quozienti per 100.000 abitanti)

CLASSI DI ETA' (anni)	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	Media 1956- 1965
<b>MASCHI</b>											
Fino a 5 . . .	6,7	9,8	10,9	15,7	23,3	24,7	18,2	26,1	53,2	85,2	27,4
5-10 . . . . .	8,1	15,6	17,0	29,7	48,5	53,2	40,0	40,9	94,7	192,4	54,0
10-30 . . . . .	2,6	3,8	4,4	7,1	11,0	14,8	14,7	13,8	27,6	55,8	15,6
30-50 . . . . .	1,1	2,1	1,8	2,4	3,2	4,1	5,0	5,4	9,7	18,7	5,4
oltre 50 . . .	0,9	1,5	1,6	2,1	2,6	3,5	3,8	4,8	6,4	15,1	4,2
TOTALE . . .	2,7	4,5	4,8	7,3	11,2	13,3	12,1	12,7	25,5	50,2	14,4
<b>FEMMINE</b>											
Fino a 5 . . .	4,9	9,0	10,7	16,0	19,4	24,5	17,8	21,6	43,8	79,9	24,8
5-10 . . . . .	8,9	14,4	16,9	26,7	50,0	55,6	42,3	38,4	93,9	182,5	53,0
10-30 . . . . .	1,9	3,3	3,9	5,8	9,6	11,5	9,6	10,2	20,9	47,2	12,4
30-50 . . . . .	1,4	1,4	1,6	2,0	2,9	3,8	4,2	4,6	7,1	14,8	4,4
oltre 50 . . .	0,7	1,1	1,1	1,1	1,7	2,0	2,3	3,4	4,9	10,2	2,9
TOTALE . . .	2,3	3,6	4,2	6,0	9,6	11,3	9,3	9,8	20,2	41,4	11,8
<b>TOTALE</b>											
Fino a 5 . . .	5,9	9,4	10,8	15,8	21,4	24,6	18,0	23,9	48,6	82,6	26,1
5-10 . . . . .	8,5	14,8	16,9	28,3	49,3	54,4	41,1	39,7	94,3	187,6	53,5
10-30 . . . . .	2,2	3,6	4,1	6,4	10,3	13,2	12,2	12,0	24,3	51,5	14,0
30-50 . . . . .	1,2	1,7	1,7	2,2	3,0	4,0	4,6	5,0	8,4	16,7	4,9
oltre 50 . . .	0,8	1,3	1,4	1,6	2,1	2,7	3,0	4,0	5,6	12,4	3,5
TOTALE . . .	2,5	4,0	4,5	6,7	10,4	12,3	10,6	11,2	22,8	45,7	13,1

la conferma che nelle regioni settentrionali vengono denunciati un maggior numero di casi di epatite virale rispetto alle regioni centro-meridionali. Infatti la morbosità media per 100.000 abitanti è di 17,5 per l'Italia settentrionale, 14,9 per l'Italia centrale, 8,6 per l'Italia meridionale e 2,9 per l'Italia insulare.

L'esame dei dati della mortalità per regione (tav. 9) mette in evidenza, in tutto il territorio nazionale, un'evoluzione nettamente crescente, anche se con frequenti e sensibili oscillazioni da un anno all'altro. E' opportuno sottolineare che per molte regioni si rilevano sempre valori superiori alla media nazionale; in modo particolare nella Campania la mortalità raggiunge in tutti gli anni presi in esame livelli eccezionalmente elevati, che, fatta uguale a 100 la media nazionale, oscillano tra un minimo di 123 nel 1965 e un massimo di 308 nel 1957. I quozienti per

Tav. 7 — MORTALITÀ PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965, PER SESSO ED ETÀ (quozienti per 100.000 abitanti)

CLASSI DI ETÀ'	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	Media 1956- 1965
<b>MASCHI</b>											
Fino a 5 . . .	0,48	0,91	0,66	0,66	1,03	1,20	0,96	1,17	0,48	1,10	0,87
5-10 . . . . .	0,26	0,27	0,23	0,43	0,34	0,39	0,59	0,29	0,09	0,14	0,30
10-30 . . . . .	0,08	0,18	0,18	0,28	0,16	0,21	0,19	0,18	0,21	0,39	0,21
30-50 . . . . .	0,30	0,32	0,19	0,24	0,28	0,34	0,38	0,29	0,48	0,54	0,34
oltre 50 . . .	1,04	0,80	0,87	0,80	1,22	1,17	0,99	1,32	0,98	1,47	1,07
TOTALE . . .	<b>0,40</b>	<b>0,43</b>	<b>0,39</b>	<b>0,43</b>	<b>0,53</b>	<b>0,57</b>	<b>0,54</b>	<b>0,58</b>	<b>0,49</b>	<b>0,75</b>	<b>0,51</b>
<b>FEMMINE</b>											
Fino a 5 . . .	0,55	0,50	0,94	0,79	0,58	0,82	0,62	0,89	1,01	0,93	0,76
5-10 . . . . .	0,18	0,14	0,14	0,30	0,40	0,30	0,10	0,20	0,09	0,34	0,21
10-30 . . . . .	0,10	0,11	0,08	0,10	0,22	0,10	0,19	0,21	0,27	0,30	0,17
30-50 . . . . .	0,19	0,21	0,20	0,17	0,28	0,27	0,25	0,22	0,22	0,39	0,24
oltre 50 . . .	0,60	0,60	0,54	0,74	0,83	0,90	0,89	0,59	0,87	0,91	0,75
TOTALE . . .	<b>0,29</b>	<b>0,30</b>	<b>0,31</b>	<b>0,36</b>	<b>0,45</b>	<b>0,43</b>	<b>0,43</b>	<b>0,38</b>	<b>0,47</b>	<b>0,55</b>	<b>0,40</b>
<b>TOTALE</b>											
Fino a 5 . . .	0,51	0,71	0,80	0,72	0,81	1,02	0,80	1,03	0,74	1,02	0,81
5-10 . . . . .	0,22	0,21	0,19	0,37	0,37	0,35	0,35	0,24	0,09	0,24	0,26
10-30 . . . . .	0,09	0,15	0,13	0,19	0,19	0,15	0,19	0,20	0,24	0,35	0,19
30-50 . . . . .	0,24	0,26	0,20	0,20	0,28	0,30	0,32	0,26	0,35	0,46	0,29
oltre 50 . . .	0,80	0,69	0,69	0,77	1,01	1,02	0,94	0,92	0,92	1,17	0,89
TOTALE . . .	<b>0,35</b>	<b>0,36</b>	<b>0,35</b>	<b>0,40</b>	<b>0,49</b>	<b>0,50</b>	<b>0,48</b>	<b>0,48</b>	<b>0,48</b>	<b>0,64</b>	<b>0,45</b>

grandi ripartizioni geografiche mettono in rilievo che la mortalità nella Italia settentrionale e nell'Italia centrale è sistematicamente inferiore a quella dell'Italia meridionale ed insulare. I valori medi per 100.000 abitanti ottenuti per il decennio 1956-65 ne danno ampia conferma.

L'esame dei dati relativi alla morbosità ed alla mortalità per regioni ha messo in evidenza, quindi, un'assoluta divergenza nel comportamento dei due fenomeni in varie regioni. In quelle, infatti, ove si verifica un'alta morbosità fa riscontro di solito una mortalità più bassa e viceversa, e il grafico 3 mette in evidenza molto chiaramente il contrastante comportamento dei due fenomeni tra il nord e il sud dell'Italia, come d'altra parte è mostrato dalle graduatorie delle regioni (tav. 10) secondo i valori decrescenti dei numeri indici delle medie della morbosità e della mortalità rispetto alla media nazionale nel decennio in esame.

Si direbbe che si muore più facilmente nelle regioni meno colpite dalla malattia e che è più facile l'insorgenza della malattia nelle regioni

Tav. 8 — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE, PER REGIONE, NEL PERIODO 1956-1965  
(quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1956-1965	
											Media	Numeri indici (Italia = 100)
Piemonte . . . . .	0,8	1,5	3,3	2,6	6,8	8,3	11,7	10,7	16,1	34,5	9,6	73,3
Valle d'Aosta . . . . .	5,1	5,1	1,0	4,0	4,0	32,7	46,4	9,8	33,9	65,2	20,7	158,0
Liguria . . . . .	3,4	15,4	4,1	10,0	9,7	16,1	14,4	14,8	34,6	57,7	18,0	137,4
Lombardia . . . . .	2,4	4,0	4,5	6,3	11,7	15,4	13,2	14,7	34,2	64,4	17,1	130,5
Trentino - Alto Adige	0,8	6,2	8,3	7,4	14,2	34,5	24,4	15,4	20,1	54,3	18,6	142,0
Veneto . . . . .	3,8	5,4	9,4	15,3	24,1	13,2	10,1	14,6	53,2	132,5	28,2	215,3
Friuli - Venezia G. . . . .	7,0	6,6	4,6	9,7	19,8	26,3	11,4	6,8	18,1	38,1	14,8	113,0
Emilia - Romagna . . . . .	3,8	3,5	7,8	14,7	20,5	27,7	15,9	12,4	13,4	38,5	15,8	120,6
<i>Italia Sett.nale . . . . .</i>	<i>2,9</i>	<i>4,8</i>	<i>5,8</i>	<i>9,1</i>	<i>14,8</i>	<i>17,2</i>	<i>13,4</i>	<i>13,2</i>	<i>29,6</i>	<i>64,2</i>	<i>17,5</i>	<i>133,6</i>
Marche . . . . .	3,4	7,6	7,2	8,4	16,0	27,4	9,1	6,6	17,1	33,7	13,7	104,6
Toscana . . . . .	2,3	2,8	2,5	4,3	11,2	13,2	13,2	11,3	14,3	42,2	11,7	89,3
Umbria . . . . .	14,3	13,6	8,0	16,4	16,0	29,7	23,3	12,4	12,6	60,6	20,7	158,0
Lazio . . . . .	4,1	6,4	9,2	10,4	12,9	4,1	11,9	14,5	45,0	48,6	16,7	127,5
<i>Italia Centrale . . . . .</i>	<i>4,3</i>	<i>5,9</i>	<i>6,4</i>	<i>8,4</i>	<i>13,0</i>	<i>12,8</i>	<i>12,9</i>	<i>12,1</i>	<i>27,9</i>	<i>45,3</i>	<i>14,9</i>	<i>113,7</i>
Campania . . . . .	2,4	4,1	3,4	5,9	7,0	15,5	15,3	23,0	26,0	45,4	14,8	113,0
• Abruzzi . . . . .	1,3	1,3	2,2	2,9	2,1	6,9	4,8	3,4	20,3	62,5	10,8	82,4
Molise . . . . .	0,8	0,3	0,3	0,3	0,3	6,9	3,4	3,4	9,3	19,5	4,5	34,3
Puglia . . . . .	0,9	1,6	2,0	2,5	3,1	3,2	3,4	3,9	5,2	18,2	4,4	33,6
Basilicata . . . . .	0,3	1,7	1,1	0,6	1,1	2,8	2,6	6,6	11,3	13,4	4,2	32,1
Calabria . . . . .	..	0,4	1,1	1,3	2,2	1,0	2,8	1,1	2,6	5,3	1,8	13,7
<i>Italia Meridionale . . . . .</i>	<i>1,3</i>	<i>2,2</i>	<i>2,3</i>	<i>3,4</i>	<i>4,2</i>	<i>8,0</i>	<i>8,0</i>	<i>10,9</i>	<i>14,7</i>	<i>30,7</i>	<i>8,6</i>	<i>65,6</i>
Sicilia . . . . .	0,5	1,7	1,1	1,5	1,5	2,2	1,9	2,6	4,7	5,8	2,4	18,3
Sardegna . . . . .	1,2	2,4	1,3	1,9	7,1	3,2	4,1	4,9	8,3	11,4	4,6	35,1
<i>Italia Insulare . . . . .</i>	<i>0,7</i>	<i>1,9</i>	<i>1,2</i>	<i>1,5</i>	<i>2,8</i>	<i>2,5</i>	<i>2,4</i>	<i>3,1</i>	<i>5,5</i>	<i>7,1</i>	<i>2,9</i>	<i>22,1</i>
<b>Italia . . . . .</b>	<b>2,5</b>	<b>4,0</b>	<b>4,5</b>	<b>6,7</b>	<b>10,4</b>	<b>12,3</b>	<b>10,6</b>	<b>11,2</b>	<b>22,8</b>	<b>45,7</b>	<b>13,1</b>	<b>100,0</b>

ritenute più progredite. Si può ritenere che ciò non abbia corrispondenza con la realtà, in quanto il contrasto può essere facilmente spiegato con l'ipotesi che nelle regioni meridionali ed insulari, ove la malattia appare meno frequente, in realtà sia stato più trascurato l'obbligo della denuncia e il maggior numero di morti sia dovuto ad una meno efficiente assistenza sanitaria rispetto a quella praticata nell'Italia settentrionale.

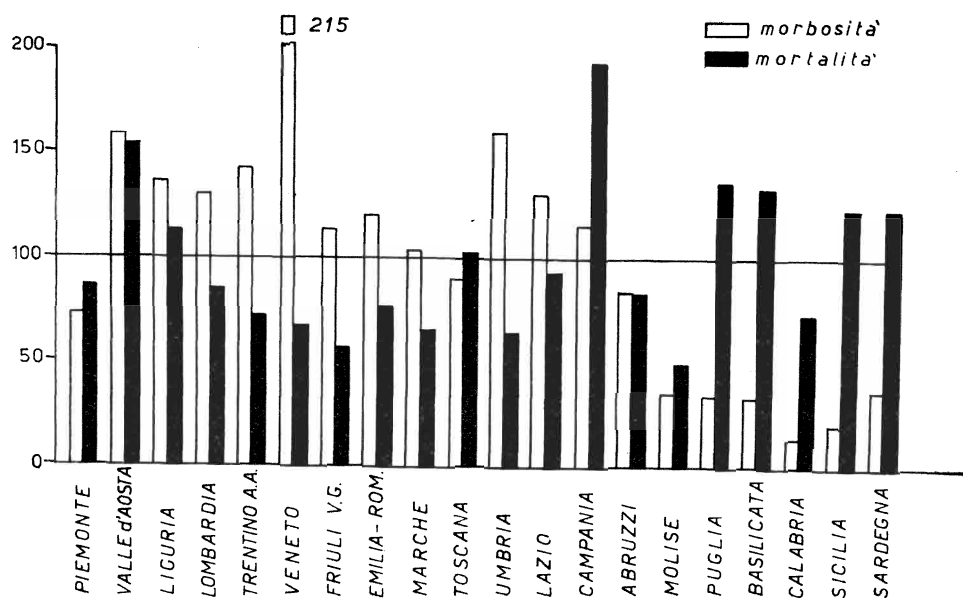
#### Andamento stagionale

Prendendo in considerazione il ritmo stagionale della malattia (tav. 11), si può osservare come l'epatite virale abbia una frequenza pressoc-

Tav. 9 — MORTALITÀ PER EPATITE VIRALE, PER REGIONE, NEL PERIODO 1956-1965 (quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1956-1965	
											Media	Numeri indici (Italia = 100)
Piemonte . . . . .	0,38	0,35	0,27	0,24	0,47	0,49	0,48	0,32	0,19	0,55	0,37	82,2
Valle d'Aosta . . . . .	—	—	—	2,00	—	0,99	1,97	—	0,97	0,96	0,69	153,3
Liguria . . . . .	0,55	0,55	0,36	0,18	0,94	0,46	0,23	0,62	0,55	0,60	0,50	111,1
Lombardia . . . . .	0,34	0,13	0,28	0,24	0,34	0,49	0,32	0,38	0,53	0,73	0,38	84,4
Trentino - Alto Adige	—	0,13	0,13	0,39	0,64	—	0,38	0,25	0,62	0,61	0,32	71,1
Veneto . . . . .	0,18	0,16	0,13	0,44	0,16	0,34	0,31	0,21	0,38	0,66	0,30	66,7
Friuli - Venezia G. . .	0,16	—	0,33	0,17	0,33	0,08	0,41	0,08	0,33	0,49	0,24	53,3
Emilia - Romagna . . .	0,25	0,22	0,17	0,22	0,52	0,25	0,43	0,27	0,29	0,66	0,33	73,3
<i>Italia Sett.nale . . .</i>	<i>0,29</i>	<i>0,21</i>	<i>0,24</i>	<i>0,27</i>	<i>0,42</i>	<i>0,38</i>	<i>0,37</i>	<i>0,32</i>	<i>0,40</i>	<i>0,65</i>	<i>0,36</i>	<i>80,0</i>
Marche . . . . .	0,07	0,29	0,15	0,30	0,37	0,45	0,59	0,30	—	0,52	0,30	66,7
Toscana . . . . .	0,19	0,22	0,28	0,46	0,55	0,33	0,58	0,66	0,51	0,80	0,46	102,2
Umbria . . . . .	0,12	0,25	0,12	0,37	—	0,38	0,13	0,63	0,38	0,50	0,29	64,4
Lazio . . . . .	0,14	0,27	0,22	0,50	0,47	0,28	0,42	0,66	0,64	0,47	0,41	91,1
<i>Italia Centrale . . .</i>	<i>0,14</i>	<i>0,25</i>	<i>0,22</i>	<i>0,45</i>	<i>0,44</i>	<i>0,33</i>	<i>0,48</i>	<i>0,61</i>	<i>0,48</i>	<i>0,59</i>	<i>0,40</i>	<i>88,9</i>
Campania . . . . .	0,60	1,11	0,74	0,75	0,87	1,20	0,98	0,72	0,78	0,80	0,86	191,1
Abruzzi . . . . .	0,08	0,24	0,40	0,57	0,33	0,41	0,33	0,50	0,17	0,66	0,37	82,2
Molise . . . . .	—	—	0,27	0,27	—	0,56	—	0,28	0,28	0,57	0,22	48,9
Puglia . . . . .	0,69	0,30	0,53	0,56	0,62	0,56	0,58	0,61	0,66	0,99	0,61	135,6
Basilicata . . . . .	0,31	0,62	0,15	0,46	0,77	2,32	0,62	0,31	0,31	—	0,59	131,1
Calabria . . . . .	0,34	0,53	0,29	0,24	0,19	0,29	0,24	0,44	0,39	0,24	0,32	71,1
<i>Italia Meridionale . .</i>	<i>0,50</i>	<i>0,64</i>	<i>0,53</i>	<i>0,57</i>	<i>0,60</i>	<i>0,84</i>	<i>0,64</i>	<i>0,59</i>	<i>0,58</i>	<i>0,70</i>	<i>0,62</i>	<i>137,8</i>
Sicilia . . . . .	0,63	0,58	0,58	0,34	0,60	0,55	0,53	0,61	0,58	0,48	0,55	122,2
Sardegna . . . . .	0,30	0,22	0,58	0,64	0,50	0,42	0,70	0,77	0,42	0,96	0,55	122,2
<i>Italia Insulare . . .</i>	<i>0,55</i>	<i>0,50</i>	<i>0,58</i>	<i>0,41</i>	<i>0,57</i>	<i>0,52</i>	<i>0,57</i>	<i>0,65</i>	<i>0,55</i>	<i>0,59</i>	<i>0,55</i>	<i>122,2</i>
<b>Italia . . . . .</b>	<b>0,35</b>	<b>0,36</b>	<b>0,35</b>	<b>0,40</b>	<b>0,49</b>	<b>0,50</b>	<b>0,48</b>	<b>0,48</b>	<b>0,48</b>	<b>0,65</b>	<b>0,45</b>	<b>100,0</b>

ché costante durante tutto l'anno, con lievi oscillazioni nei mesi da aprile ad agosto e con i massimi nei mesi autunnali ed al principio dell'inverno. Tale comportamento differenzia l'epatite virale da altre malattie infettive a meccanismo di trasmissione oro-intestinale, ad esempio, la poliomielite anteriore acuta e il tifo addominale che, come è noto, si manifestano con maggiore frequenza durante i mesi estivi. Il particolare andamento stagionale dell'epatite virale può essere messo in rapporto, molto verosimilmente, con la frequenza scolastica che facilita il contagio della malattia sia direttamente nella scuola sia, successivamente, nell'ambiente domestico.



Graf. 3 — Numeri indici della morbosità e della mortalità per epatite virale per regione nel periodo 1956-1965 (Italia = 100).

Tav. 10 — GRADUATORIE REGIONALI DEI NUMERI INDICI DELLA MORBOSITÀ E DELLA MORTALITÀ MEDIE PER EPATITE VIRALE NEL PERIODO 1956-1965 (Italia = 100)

REGIONI	Morbosità	REGIONI	Mortalità
Veneto . . . . .	215,3	Campania . . . . .	191,1
Valle d'Aosta . . . . .	158,0	Valle d'Aosta . . . . .	153,3
Umbria . . . . .	158,0	Puglia . . . . .	135,6
Trentino-Alto Adige . . . . .	142,0	Basilicata . . . . .	131,1
Liguria . . . . .	137,4	Sicilia . . . . .	122,2
Lombardia . . . . .	130,5	Sardegna . . . . .	122,2
Lazio . . . . .	127,5	Liguria . . . . .	111,1
Emilia-Romagna . . . . .	120,6	Toscana . . . . .	102,2
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	113,0	Lazio . . . . .	91,1
Campania . . . . .	113,0	Lombardia . . . . .	84,4
Marche . . . . .	104,6	Piemonte . . . . .	82,2
Toscana . . . . .	89,3	Abruzzi . . . . .	82,2
Abruzzi . . . . .	82,4	Emilia-Romagna . . . . .	73,3
Piemonte . . . . .	73,3	Trentino-Alto Adige . . . . .	71,1
Sardegna . . . . .	35,1	Calabria . . . . .	71,1
Molise . . . . .	34,3	Veneto . . . . .	66,7
Puglia . . . . .	33,6	Marche . . . . .	66,7
Basilicata . . . . .	32,1	Umbria . . . . .	64,4
Sicilia . . . . .	18,3	Friuli-Venezia Giulia . . . . .	53,3
Calabria . . . . .	13,7	Molise . . . . .	48,9

Tav. 11 — CASI DENUNCIATI DI EPATITE VIRALE, PER MESE, NEL PERIODO 1956-1965

M E S I	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	Media '56-'65
Gennaio . . . . .	168	199	204	322	416	684	626	505	922	1.722	577
Febbraio . . . . .	120	160	170	212	383	548	587	422	809	1.548	496
Marzo . . . . .	85	174	163	204	382	455	457	356	928	1.476	468
Aprile . . . . .	76	165	196	198	386	523	380	374	948	1.375	462
Maggio . . . . .	84	166	193	232	360	583	411	424	903	1.768	512
Giugno . . . . .	87	153	166	235	385	503	377	381	849	1.727	486
Luglio . . . . .	78	183	201	241	373	461	324	427	894	2.046	523
Agosto . . . . .	85	208	171	215	328	445	310	399	741	1.955	486
Settembre . . . . .	92	173	154	244	367	459	374	440	896	2.004	520
Ottobre . . . . .	67	156	190	262	543	513	419	632	1.269	2.575	663
Novembre . . . . .	107	222	212	379	635	594	537	729	1.469	2.954	774
Dicembre . . . . .	166	118	190	571	642	450	622	700	1.248	2.943	765
ANNO . . . . .	1.215	1.977	2.210	3.315	5.200	6.218	5.424	5.789	11.876	24.093	6.732

*Confronti internazionali*

L'epatite virale rappresenta tuttora uno dei più importanti problemi per le Amministrazioni sanitarie di tutti i Paesi del mondo, essendosi verificato un considerevole aumento del numero dei casi denunciati in ogni nazione senza limitazioni geografiche o di clima. E' opportuno, però, procedere con estrema cautela nel mettere a confronto i dati internazionali, trattandosi di una malattia sulla cui incidenza influiscono molti fattori di diversa natura, quali l'ambiente, le condizioni climatiche, l'assetto igienico-sanitario e la struttura della popolazione.

Sono stati presi in considerazione i dati relativi agli Stati Uniti di America e ad alcuni Paesi europei più vicini a noi nei quali la denuncia della malattia è obbligatoria (nella Francia, per esempio, l'epatite virale non è soggetta a denuncia e in Inghilterra l'obbligo è limitato soltanto ad una parte del territorio). Osservando i dati della tavola 12, si rileva che negli Stati dell'Europa occidentale vi è, come per l'Italia, una notevole tendenza all'aumento della morbosità per epatite virale. Solo che l'Italia nei confronti degli altri Paesi occidentali ha raggiunto, purtroppo, nel 1965 il quoziente più elevato (45,7 casi per 100.000 abitanti), seguita dalla Germania occidentale (33,3), dalla Svizzera (19,3), dall'Olanda (18,7), dalla Grecia (17,0) e, infine, dal Belgio (7,7).

Anche negli Stati Uniti d'America l'epatite virale rappresenta tuttora una delle più importanti malattie infettive e diffusive, con un andamento, però, nettamente decrescente negli anni successivi al 1961. In-



Tav. 12 — MORBOSITÀ PER EPATITE VIRALE IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1956-1965

P A E S I	CASI DENUNCIATI					QUOZIENTI PER 100.000 ABITANTI				
	1961	1962	1963	1964	1965	1961	1962	1963	1964	1965
Stati Uniti . . . . .	72.651	53.016	42.974	37.740	33.856	38,8	27,3	22,0	19,6	17,4
Germania Occidentale .	—	14.708	14.077	17.126	19.756	—	25,7	24,3	29,2	33,3
Grecia . . . . .	454	481	1.098	1.570	1.438	5,4	5,7	13,0	18,6	17,0
Svizzera . . . . .	1.097	997	1.026	1.060	1.187	17,8	16,2	16,9	17,2	19,3
<b>Italia . . . . .</b>	<b>6.218</b>	<b>5.424</b>	<b>5.789</b>	<b>11.786</b>	<b>24.093</b>	<b>12,3</b>	<b>10,6</b>	<b>11,2</b>	<b>22,8</b>	<b>45,7</b>
Olanda . . . . .	5.986	1.454	752	1.544	2.288	51,4	12,3	6,3	12,7	18,7
Belgio . . . . .	906	445	406	742	716	9,7	4,8	4,3	7,9	7,7
Ungheria . . . . .	17.639	15.258	16.118	16.421	12.721	179,3	163,4	159,2	162,2	138,4
Iugoslavia . . . . .	26.946	24.326	23.473	33.114	37.186	132,0	121,5	115,4	162,5	182,5
Germania Orientale . .	46.844	26.136	27.594	35.305	43.264	281,4	162,3	171,6	219,1	268,5
Cecoslovacchia . . . .	37.445	28.659	35.633	41.250	27.942	261,9	204,8	253,4	296,2	200,6
Polonia . . . . .	57.028	46.664	75.944	124.322	94.146	182,1	149,7	243,7	397,3	300,9

fatti contro i 72.651 casi denunciati in quell'anno, con un quoziente di 38,8 casi per 100.000 abitanti, si sono avuti nel 1965 33.856 casi (17,4).

In alcuni Paesi dell'Europa orientale i quozienti di morbosità raggiungono livelli molto elevati rispetto a quelli dei Paesi occidentali già citati, con quozienti compresi tra 115,4 (Jugoslavia, 1963) e 397,3 (Polonia, 1964).

#### *Considerazioni conclusive*

I dati statistici mettono in luce l'importanza quantitativa dell'epatite virale come malattia d'interesse sociale, importanza accresciuta dall'incompleta soluzione del problema eziologico (mancato isolamento e coltivazione del virus) che impedisce di approntare delle armi specifiche di largo e facile impiego dirette a contenere l'incidenza della malattia analogamente a quanto già avvenuto per la poliomielite. L'isolamento e la coltura dell'agente specifico, oltre a rendere possibile la messa a punto di un vaccino, essenziale per la prevenzione della malattia, rappresenterebbe la condizione fondamentale per la scoperta di un test diagnostico specifico necessario per la diagnosi di certezza della malattia. Per tali motivi, rapidamente accennati, le Amministrazioni sanitarie di quasi tutti i Paesi del mondo sono oggi vivamente interessate ai problemi della virus-epatite con vasti programmi di ricerche dirette a potenziare le attuali conoscenze sull'eziologia, l'epidemiologia e la profilassi della malattia.

Dallo studio effettuato sull'andamento dell'epatite virale in Italia nel decennio 1956-1965, si possono trarre le seguenti conclusioni:

— la malattia è in fase di effettivo e notevole incremento, le cui cause restano ancora sconosciute. Hanno importanza, senza alcun dubbio, come fattori condizionanti, la migliore conoscenza della malattia, il perfezionamento delle tecniche d'indagine e la maggior sensibilità della classe medica nella denuncia dei casi; ma tutto ciò non è sufficiente per spiegare i motivi profondi di questo sconcertante e preoccupante aumento che devesi ritenere reale e non apparente;

— la dimostrazione che l'aumentata incidenza della malattia sia dovuta ad una reale maggiore diffusione del virus, viene data dall'andamento della mortalità che è aumentata dal 1956 al 1965, sia pure con variazioni non parallele a quelle della morbosità;

— si rendono, pertanto, necessari per combattere la malattia l'impegno e la collaborazione di tutti ed in particolare, ovviamente, delle Autorità sanitarie; ma sono soprattutto i medici che con la loro opera possono dare un contributo veramente determinante nella lotta contro l'epatite virale. Spetta ad essi, infatti, non solo il compito del riconoscimento della malattia, particolarmente impegnativo per la diagnosi delle forme anitteriche e clinicamente latenti, ma anche l'obbligo della notificazione di tutti i casi da essi accertati, indispensabile sia per l'adozione dei provvedimenti di profilassi sia per una più precisa valutazione delle effettive dimensioni del fenomeno.

#### RIASSUNTO

Gli Autori, esaminato il problema etiologico nonché quello dell'inquadramento nosografico dell'epatite virale, hanno effettuato un'analisi dei dati relativi ai casi denunciati ed a quelli di morte nel decennio 1956-1965 in Italia, per età, sesso e regione.

L'analisi territoriale ha fatto rilevare un aumento della morbosità e della mortalità in tutte le regioni dal 1956 al 1965 e ha posto in evidenza che nelle regioni centro-meridionali ad un maggior numero di morti corrisponde un minor numero di casi denunciati, mentre nelle regioni settentrionali ad un maggior numero di casi denunciati corrisponde una mortalità molto inferiore. Si è osservato, inoltre, che l'epatite virale ha preferenza per il periodo autunno-inverno, che colpisce i maschi più delle femmine e che le età più interessate sono quelle fino a 20 anni.

#### RESUME

Les Auteurs, après avoir examiné le problème étiologique et le problème de l'encadrement nosographique de l'hépatite à virus, analysent les données relatives aux cas dénoncés et aux cas de décès pendant la période 1956-1965, en Italie, selon âge, sexe et région.

L'analyse territoriale a fait ressortir une hausse de la morbidité et de la mortalité dans toutes les régions et a mis en évidence que les régions du centre et du sud font enregistrer un plus grand nombre de décès et un nombre plus petit de cas dénoncés, tandis que dans les régions du nord les cas dénoncés sont plus nombreux et la mortalité est décidément inférieure. On a noté, en outre, que l'epatite à virus préfère la période automne-hiver, que les hommes en sont frappés plus que les femmes et que les âges les plus intéressés sont ceux jusqu'à vingt ans.

## SUMMARY

After having studied the etiological problems and the nosographic setting of viral hepatitis, the Authors carried out an analysis of the data concerning the cases reported and the cases of death, during the decade 1956-1965, in Italy, by age, sex, and region.

The territorial analysis showed an increase of morbidity and mortality in all regions from 1956 to 1965 and pointed out that in the Central and the Southern regions a lower number of cases reported was observed, and a higher number of deaths. In the Northern regions, on the contrary, the said relationship was reversed. The Authors also observed that viral hepatitis records a higher incidence in autumn and in winter; and that it strikes males more than females and mostly the ages up to 20 years.

## BIBLIOGRAFIA

- BUFFA F.: *Epatite virale: aggiornamenti clinico-terapeutici*. Vol. IV, n. 2, Febbraio, 1963. Ediz. Minerva Medica a cura della Soc. Farmaceutici Italia.
- COPPO M.: *L'epatite virale*. Atti convegni Farmitalia, Milano, 1966. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1967.
- COPPO M., AGNOLUCCI M. T.: *Sull'etiologia dell'epatite virale epidemica*. Min. Med., 58, 1967.
- COSTANTINESCO N., CAJAL N. e Coll.: *Recherches épidémiologiques sur l'hépatite virale (H.V.)*. Presse Méd., 73, 2665-2668, 1965.
- DE MATTIA R., DI NOLA F.: *Rilievi clinico-epidemiologici sull'epatite virale nella provincia di Torino*. Atti convegni Farmitalia, Milano 2 aprile 1966. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1967.
- DE RITIS F.: *Epatite virale*. Atti convegni Farmitalia, Milano, 2 aprile 1966. Edizione Minerva Medica, Torino, 1967.
- DI NOLA F.: *Osservazioni sull'epatite virale*. Terapia, Vol. 51, n. 377, Genn.-Febb., 1966. Ediz. Minerva Medica.
- FRUGONI C., COPPO M.: *L'epatite epidemica*. Relazione al XLVII Congresso Soc. Ital. Med. Int., Ediz. Pozzi, 1946.
- GRAZIANO F., COCCHINI C.: *Andamento epidemiologico dell'epatite virale in Italia*. Gazzetta sanitaria, Vol. XXXVIII, Anno 1967, nn. 7-8.
- KALK H., WILDHIRST E.: *Clinica d'oggi*. Vol. VII, pp. 482-592. Edizione UTET, Torino, 1958.
- MASAR I., MILOSOVICOVA A., PUCEKOVA G., RODA J.: citati da J. Cervenka in *Epidemiology of infections and serum hepatitis*. Atti del simposio europeo dell'OMS sull'epatite virale, Praga, 29 settembre-3 ottobre 1964.
- TOLENTINO P.: *Malattie infettive*. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1961.
- VEZZOSO B., MOLESE V.: *Aspetti epidemiologici dell'epatite infettiva nella provincia di Milano*. Gazzetta Sanitaria, Vol. XXXVIII, 1967, n. 6.

Prof. MARCELLO NATALE  
dell'Istituto Centrale di Statistica

## L'INFLUENZA DEL FATTORE ETA' SULLA MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA

### PREMESSA

1. Nel quadro nosologico della mortalità italiana sta assumendo un importante ruolo la cirrosi epatica che dall'immediato dopoguerra ad oggi ha presentato un andamento (nettamente crescente) del tutto opposto a quello registrato nel periodo 1887-1945 (a). Se si accentra infatti l'attenzione sui soli valori estremi della serie dei quozienti di mortalità (tav. 1), non si osservano variazioni di rilievo (19,74 per 100.000 abitanti nel triennio 1887-89 e 20,96 nel triennio 1962-64), ma, se si esamina l'intero periodo, si notano variazioni notevoli e un andamento di tipo parabolico con il minimo negli anni intorno alla seconda guerra mondiale: un'evoluzione, pertanto, del tutto particolare rispetto a quella presentata da altre cause primarie di morte quali le malattie infettive, in continua riduzione, ed i tumori e le malattie cardiovascolari, in costante e sensibile aumento.

E' opportuno ricordare, però, che l'aumento della mortalità per una determinata causa può essere almeno in parte apparente, perché attribuibile alla maggiore precisione nelle diagnosi e alle variazioni delle caratteristiche strutturali della popolazione, in particolare al suo progressivo invecchiamento (b). Sotto tale profilo l'esame dell'evoluzione della mortalità per cirrosi epatica appare assai interessante. Infatti, se si riflette che le variazioni della struttura per età si sono verificate in un solo senso con il progressivo incremento delle classi di età avanzate e senili (c), mentre l'evoluzione temporale della mortalità per

---

(a) Si dispone di statistiche ufficiali a partire dal 1887. Cfr. ISTAT: *Cause di morte 1887-1955*, Roma, 1958. - (b) Tale possibilità è stata oggetto di ampia discussione nel corso del 2° e 3° Simposio di Statistica Medica promossi dall'ISTAT. Ad esempio cfr. D. DE CASTRO: *Le variazioni nel tempo della mortalità per tumori secondo la loro localizzazione* (Annali di Statistica, Serie VIII, vol. XIV) e *L'influenza della diagnosi nella statistica delle malattie cardiovascolari* (Annali di Statistica, Serie VIII, vol. XVIII). - (c) Sulle variazioni delle principali caratteristiche strutturali della popolazione italiana nell'ultimo secolo di vita cfr., ad esempio, S. SOMOGYI: *Evoluzione della popolazione attraverso il tempo* (Annali di Statistica, Serie VIII, vol. XVII).

cirrosi è stata di tipo parabolico, si è condotti a ritenere che sul recente aumento della mortalità per tale causa abbiano influito in misura molto maggiore le variazioni dei fattori ambientali. D'altra parte è da tener conto anche dei possibili effetti della graduale riduzione del rapporto dei sessi nella popolazione, che, a parità di altri fattori, avrebbe dovuto condurre ad una attenuazione della mortalità per cirrosi, caratterizzata, come è noto, da una fortissima supermortalità maschile.

Tav. 1 — MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA NEL PERIODO 1887-1964  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

TRIENNI	Quozienti	Numeri indici (1887-89=100)	TRIENNI	Quozienti	Numeri indici (1887-89=100)
1887-89 . . . . .	19,74	100,0	1926-28 . . . . .	12,81	64,9
1890-92 . . . . .	18,27	92,6	1929-31 . . . . .	11,95	60,5
1893-95 . . . . .	17,39	88,1	1932-34 . . . . .	12,26	62,1
1896-98 . . . . .	16,79	85,1	1935-37 . . . . .	11,94	60,5
1899-01 . . . . .	16,10	81,6	1938-40 . . . . .	10,49	53,1
1902-04 . . . . .	15,62	79,1	1941-43 . . . . .	9,89	50,1
1905-07 . . . . .	14,56	73,8	1944-46 . . . . .	8,08	40,9
1908-10 . . . . .	16,00	81,1	1947-49 . . . . .	9,01	45,6
1911-13 . . . . .	14,83	75,1	1950-52 . . . . .	12,22	61,9
1914-16 . . . . .	14,32	72,5	1953-55 . . . . .	13,70	69,4
1917-19 . . . . .	13,09	66,3	1956-58 . . . . .	15,29	77,5
1920-22 . . . . .	12,32	62,4	1959-61 . . . . .	17,30	87,6
1923-25 . . . . .	12,65	64,1	1962-64 . . . . .	20,96	106,2

2. Tali considerazioni ci hanno spinto ad intraprendere una ricerca sull'importanza del fattore età nella mortalità per cirrosi con i seguenti obiettivi:

a) *esame dell'ipotesi che le variazioni della struttura della popolazione secondo il sesso e l'età esercitino un'influenza non rilevante sull'evoluzione della mortalità per cirrosi.* A tal fine abbiamo accentrato il nostro esame sulle variazioni della mortalità per cirrosi per età e sesso in Paesi ed in regioni italiane caratterizzati da condizioni ambientali diverse: ciò perché secondo molti Autori le variazioni dei fattori esogeni per molte cause di morte determinerebbero quasi esclusivamente spostamenti della curva di mortalità paralleli all'asse delle età (a), mentre sarebbero i fattori di natura genetica a determinare la forma di tale curva; questa pertanto su scala doppio logaritmica risulterebbe di tipo lineare e varierebbe da popolazione a popolazione solo per quanto ri-

(a) Cfr. W. H. FROST: *The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades* (Am. J. Hyg, 1939).

guarda l'inclinazione. Qualora tali ipotesi rispondessero alla realtà e la mortalità per cirrosi dipendesse essenzialmente da fattori esogeni, le curve di mortalità corrispondenti a diverse circoscrizioni territoriali dovrebbero presentare una forte similarità di forma e, nel contempo, risultare nettamente distinte le une dalle altre. Basti pensare infatti alle notevoli differenze territoriali dei fattori ambientali (alcoolismo, alimentazione e stati infettivi) che più direttamente influenzano l'insorgere e l'aggravarsi della cirrosi;

b) *analisi delle variazioni delle differenze di mortalità per cirrosi tra i due sessi al variare delle età per le regioni italiane e per diversi Paesi per i quali si dispone di statistiche attendibili*; ciò per accertare un'eventuale sistematicità nelle differenze tra la mortalità dei due sessi, già messa in evidenza per altre cause e fatta risalire a fattori genetici (a).

LE PROBABILITÀ DI MORTE PER CIRROSI IN ITALIA IN RELAZIONE  
AL SESSO E ALL'ETÀ'

3. Dall'esame delle tavole di mortalità per cause recentemente costruite dall'ISTAT (b), si vede che le curve di mortalità per cirrosi, sia per i maschi che per le femmine, presentano un andamento di tipo parabolico con un massimo nelle età di 70-75 anni. Si deve però tener conto che i valori delle probabilità di morte (ottenuti dall'ISTAT con il consueto metodo consistente nel moltiplicare, età per età, le probabilità di morte per tutte le cause per i rapporti tra i decessi attribuiti alla causa considerata e tutti i decessi) risultano valori approssimati per difetto delle probabilità indipendenti di eliminazione per cirrosi (c). Lo

(a) Si veda J. V. JOOSSENS, E. MEULEPAS: *The sex ratio of mortality* (Uit « Verhandelinger Van de Koninklijke Vesaruse Academie Voor Geneskunde Von Belgie », XXIX, nn. 3 e 4, 1969, 73-210). - (b) Cfr. F. GIUSTI, R. ANGELONI, A. FAGGIANI: *Mortalità per cause nel periodo 1960-62* (ISTAT, *Annali di Statistica*, serie VIII, vol. 19). - (c) In effetti le probabilità di morte calcolate dall'ISTAT sono dipendenti ovvero corrispondono all'ipotesi che sugli esposti al rischio (denominatori dei quozienti) agiscano anche le altre cause di morte e pertanto il loro numero è minore di quello che risulterebbe se agisse solo la cirrosi. Più precisamente, se si trascura il movimento migratorio e si indica con  $i$  la cirrosi epatica e con  $j$  il complesso delle altre cause, la probabilità indipendente di morte per cirrosi all'età  $x$  può essere espressa dalle formule:

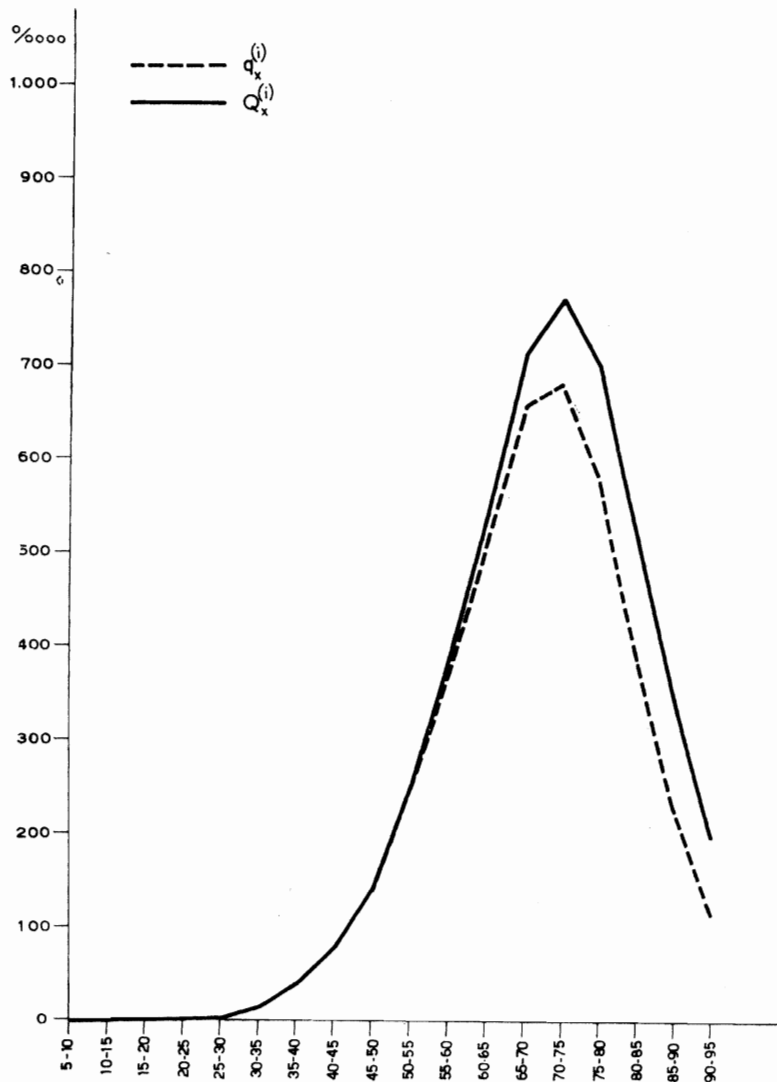
$$Q_x^{(i)} = \frac{d_x^{(i)}}{l_x - \frac{1}{2} d_x^{(i)}} = \frac{d_x^{(i)}}{l_x \left( 1 - \frac{1}{2} q_x^{(i)} \right)}$$

mentre la formula utilizzata dall'ISTAT è data da

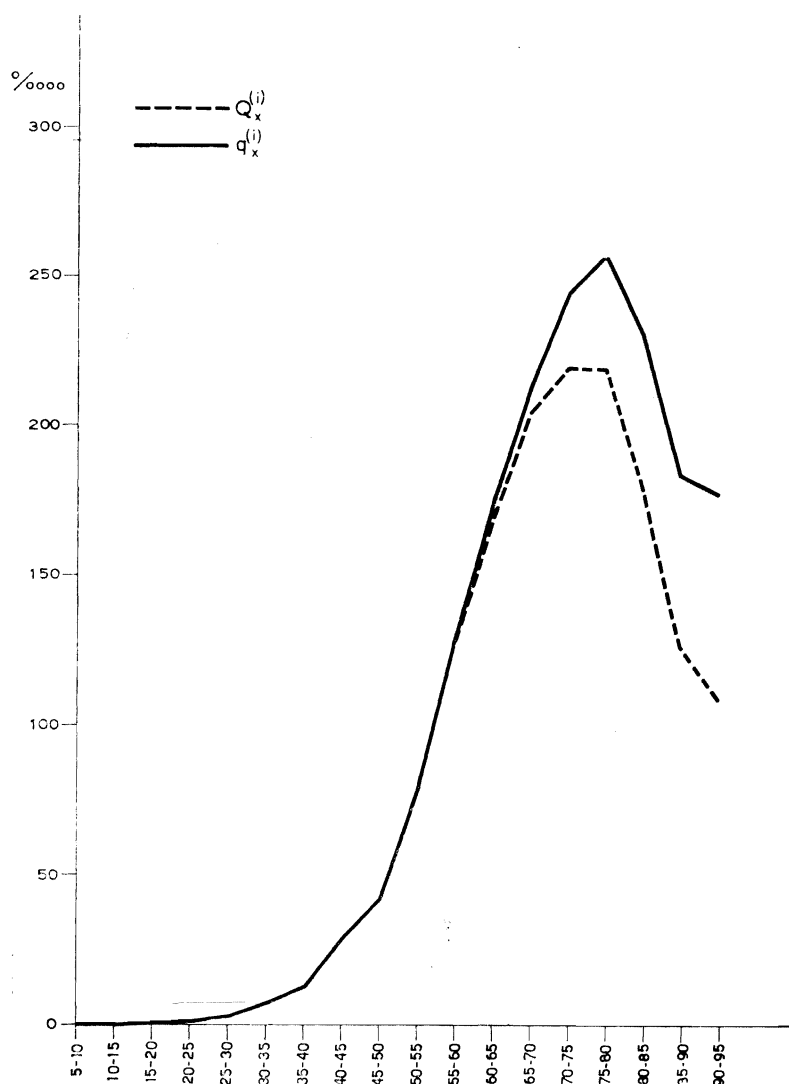
$$q_x^{(i)} = \frac{d_x^{(i)}}{l_x}$$

In merito alle diverse formule applicabili per la determinazione delle probabilità di morte per cause, cfr. R. GUARINI: *Aspetti territoriali della mortalità per cirrosi epatica* (pubblicato in questo stesso volume); si veda inoltre, per un più generale approfondimento dei metodi di determinazione delle probabilità dipendenti ed indipendenti, R. PRESSAT: *Principes d'analyse* (INED, Paris, 1966).

scarto, che è trascurabilissimo nelle età giovanili e centrali, diventa sempre più sensibile con il crescere dell'età. Come si vede dalla tavola 2 e dai grafici 1/A e 1/B, le differenze tra le probabilità indipendenti e quelle dipendenti sono molto sensibili per le età oltre gli 80 anni (dal 30 al 70%) e determinano una lieve modifica della forma della curva di mortalità: per il sesso femminile, in particolare, si registra uno spostamento del massimo dalla classe 70-75 anni a quella 75-80.



Graf. 1/A — Probabilità indipendenti ( $Q_x^{(i)}$ ) e dipendenti di morte ( $q_x^{(i)}$ ) per cirrosi epatica in Italia nel periodo 1960-1962, per età (maschi).



Graf. 1/B - Probabilità indipendenti ( $Q_x^{(i)}$ ) e dipendenti di morte ( $q_x^{(i)}$ ) per cirrosi epatica in Italia nel periodo 1960-1962, per età (*femmine*).

4. Le differenze di forma delle suddette curve non sono comunque tali da destare dubbi circa le caratteristiche strutturali secondo il sesso e l'età della mortalità per cirrosi epatica, che risultano evidenti e possono essere così sintetizzate:

— in tutte le età la mortalità dei maschi è nettamente superiore a quella delle femmine. La supermortalità maschile è nettissima (oltre 1.000%) fino ai 25 anni, quindi discende leggermente mantenendosi tuttavia sempre ad un livello elevato (dal 200% al 500%);

— l'incidenza della mortalità per cirrosi epatica sulla mortalità



Tav. 2 — CALCOLO DELLE PROBABILITA' CORRETTE DI MORTE PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA NEL PERIODO 1960-1962

CLASSI DI ETA' (anni)	100.000 $q_x$	100.000 $q_x^{(i)}$	100.000 $q_x^{(j)}$	$F_x^{(j)}$ (*)	$\frac{100.000}{F_x^{(j)}}$	100.000 $Q_x^{(i)}$
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(b×e)
<b>MASCHI</b>						
5 - 10	329,52	1,05	328,47	99.835,77	1,00164	1,0517
10 - 15	298,82	0,78	298,04	99.850,98	1,00149	0,7812
15 - 20	568,61	1,19	567,42	99.716,29	1,00284	1,1934
20 - 25	672,34	1,68	660,66	99.664,67	1,00336	1,6856
25 - 30	705,95	4,87	701,08	99.649,46	1,00351	4,8871
30 - 35	854,02	15,46	838,56	99.580,72	1,00431	15,5251
35 - 40	1.145,59	38,49	1.107,10	99.446,45	1,00556	38,7040
40 - 45	1.681,91	78,55	1.603,36	99.198,32	1,00808	79,1847
45 - 50	2.640,82	139,43	2.501,38	98.749,31	1,01266	141,1952
50 - 55	4.400,21	249,05	4.151,16	97.124,42	1,02119	254,3274
55 - 60	7.208,02	374,10	6.833,92	96.583,04	1,03537	387,3319
60 - 65	11.024,87	515,96	10.508,91	94.745,54	1,05545	544,5700
65 - 70	15.951,83	662,01	15.289,92	92.355,04	1,08277	716,8046
70 - 75	23.286,03	686,94	22.599,09	88.700,46	1,12738	774,4424
75 - 80	35.189,43	580,63	34.608,80	82.695,60	1,20925	702,1268
80 - 85	50.611,19	389,71	50.221,48	74.899,26	1,33530	520,3798
85 - 90	67.406,57	229,18	67.177,39	66.411,30	1,50576	345,0901
90 - 95	82.419,50	115,39	82.304,11	58.347,94	1,69929	196,0811
<b>FEMMINE</b>						
5 - 10	252,31	1,19	251,12	99.874,44	1,00125	1,1915
10 - 15	195,22	0,49	194,73	99.902,64	1,00097	0,4905
15 - 20	239,77	0,98	238,79	99.880,60	1,00119	0,9812
20 - 25	315,19	1,54	313,65	99.843,18	1,00157	1,5424
25 - 30	410,30	2,95	407,35	99.796,33	1,00204	2,9560
30 - 35	539,41	7,44	531,97	99.734,02	1,00266	7,4598
35 - 40	744,11	12,65	731,46	99.634,27	1,00367	12,6964
40 - 45	1.080,47	27,24	1.053,73	99.473,14	1,00529	27,3841
45 - 50	1.575,57	43,49	1.532,08	99.233,96	1,00771	43,8253
50 - 55	2.433,77	78,61	2.355,16	98.822,42	1,01191	79,5462
55 - 60	3.819,28	129,09	3.690,19	98.154,91	1,01879	131,5156
60 - 65	6.074,73	168,27	5.906,46	97.046,77	1,03043	173,3905
65 - 70	10.306,84	204,08	10.102,76	94.948,62	1,05320	214,9371
70 - 75	17.619,03	222,00	17.397,03	91.301,49	1,09527	243,1499
75 - 80	29.673,80	219,59	29.454,21	85.272,90	1,17271	257,5154
80 - 85	45.139,66	180,56	44.959,10	77.520,45	1,28998	232,9188
85 - 90	62.504,40	126,86	62.377,54	68.811,23	1,45325	184,3593
90 - 95	77.743,90	108,84	77.635,06	61.182,47	1,63446	177,8946

$$(*) F_x^{(j)} = 100.000 \left( 1 - \frac{1}{2} q_x^{(j)} \right)$$

per il complesso delle cause è più sensibile nelle età dai 40 ai 70 anni (per i maschi circa il 5%), mentre per le età estreme è praticamente trascurabile.

Quest'ultima particolarità potrebbe confermare l'ipotesi che il consumo di alcool abbia un'influenza sensibile sulla mortalità per cirrosi. Si può presumere infatti che l'effetto dell'eccessivo consumo di bevande alcoliche si faccia sentire solo dopo un certo numero di anni e perciò, per lo più, non prima dei 40 anni di età. E' da ritenere inoltre che, se tale eccesso non provoca la morte per cirrosi prima dei 75 anni, diventano più scarse le probabilità di morte per tale causa, probabilmente per una particolare resistenza organica. L'esistenza di un diverso grado di resistenza può essere evidenziato, per esempio, esaminando l'azione del tabacco, in rapporto all'insorgenza del cancro del polmone, per la quale si dispone di numerosi dati derivanti da apposite indagini (a). E' risultato che la mortalità per cancro del polmone presenta, nel gruppo dei fumatori, una sensibile diminuzione in corrispondenza delle età anziane, tanto che il rapporto tra la mortalità dei fumatori e quella dei non fumatori tende chiaramente a diminuire dopo i 40 anni (b), e tale caratteristica è stata attribuita appunto ad una forte resistenza dei superstiti passati attraverso una severa selezione.

Le considerazioni ora fatte sulla relazione tra il fumo ed il cancro del polmone sono indubbiamente indicative anche per la relazione tra consumo di alcool e cirrosi del fegato; tuttavia su quest'ultima potrebbero sussistere, sulla base di dati recentissimi, alcune perplessità che ci sembra opportuno chiarire. Se si collega infatti la stazionarietà della mortalità per alcoolismo che si sta verificando negli ultimi anni in Italia (tav. 3) — quoziente di mortalità pari a 0,4 per 1000.000 sia nel

Tav. 3 — MORTALITA' PER ALCOOLISMO IN ALCUNI PAESI NEL 1956 E NEL 1963, PER SESSO (a)  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

PAESI	1956			1963		
	M	F	MF	M	F	MF
Francia (b) . . . . .	22,1	6,4	14,0	19,1	5,2	12,0
Inghilterra e Galles . . .	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Italia . . . . .	0,7	0,1	0,4	0,7	0,1	0,4
Svezia . . . . .	2,0	..	1,0	1,3	0,1	0,7
Stati Uniti . . . . .	2,0	0,5	1,2	2,0	0,6	1,3
Giappone . . . . .	0,6	..	0,3	1,0	0,1	0,5

(a) Dati desunti dagli Annuari di statistiche sanitarie o delle cause di morte dei diversi Paesi. — (b) Compreso, oltre al n. nosologico 322 (alcoolismo), il numero 307 (psicosi alcoolica).

(a) Cfr. F. SCANGA: *Il fumo di tabacco e la salute pubblica* (Ministero della Sanità: Relazione presentata al Convegno Internazionale « Difendiamo dal fumo », Bologna, 10-11 maggio 1968. - (b) Cfr.: *Smoking and Health* (1964).

1956 che nel 1963 — con il concomitante forte aumento della mortalità per cirrosi nello stesso periodo (da 16,0 a 21,1), si potrebbe essere indotti a considerare irrilevante l'influenza del vizio dell'alcool sulla mortalità per cirrosi. Tuttavia è da tener presente che non solo è stata posta chiaramente in evidenza la forte correlazione esistente tra la mortalità per cirrosi e la mortalità per alcoolismo (a), ma è stata anche sostenuta la possibilità di un non trascurabile travaso di decessi dalla una all'altra causa, che determinerebbe l'attuale stazionarietà che altrimenti sarebbe di difficile spiegazione. Infatti, il consumo di vino è andato aumentando notevolmente in Italia, che, con una media di 113 litri l'anno (b), è oggi superata soltanto dalla Francia (tav. 4); gli en-

Tav. 4 — CONSUMO DI VINO PRO-CAPITE IN ALCUNI PAESI (a)  
(Litri)

PAESI	PERIODO	CONSUMO	PERIODO	CONSUMO	GRADUATORIA (b)	
					Paesi	Consumo
Austria . . . . .	1954/55	13,5	1966/67	30,9 (c)	Francia . . . . .	119,5
Belgio-Lussembur- go . . . . .	1954/55	7,0	1964/65	8,3	Italia . . . . .	113,0 (c)
Danimarca . . . . .	1954/55	2,0	1962/63	3,2 (c)	Spagna . . . . .	66,0
Francia . . . . .	1954/55	137,6	1964/65	119,5	Portogallo . . . . .	63,9
Germania Feder. . . . .	1954/55	8,9	1965/66	15,4	Svizzera . . . . .	35,9
Grecia . . . . .	1954	47,1	1963	35,6	Grecia . . . . .	35,6
Irlanda . . . . .	1954/55	0,8	1962/63	1,1 (d)	Austria . . . . .	30,9 (c)
Italia . . . . .	1954/55	105,0	1966/67	113,0 (c)	Jugoslavia . . . . .	23,4
Jugoslavia . . . . .	1954/55	20,0	1962/63	23,4	Germania Fed. . . . .	15,4
Norvegia . . . . .	1954/55	1,2	1962/63	1,2 (d)	Belgio-Lussembur- go . . . . .	8,3
Paesi Bassi . . . . .	1954/55	1,1	1964/65	2,9	Svezia . . . . .	4,3
Portogallo . . . . .	1954	116,5	1965	63,9	Danimarca . . . . .	3,2 (c)
Spagna . . . . .	1954/55	31,0	1963/64	66,0	Paesi Bassi . . . . .	2,9
Svezia . . . . .	1954/55	2,2	1965/66	4,3	Norvegia . . . . .	1,2 (d)
Svizzera . . . . .	1954/55	32,9	1965/66	35,9	Irlanda . . . . .	1,1 (d)

(a) I dati sono tratti da OCDE: *Statistiques de la consommation de denrées alimentaires 1954-1966* (Paris, 1968), ad eccezione di quelli della Danimarca, Irlanda, Norvegia e Jugoslavia, che sono desunti da OCDE: *Statistiques de l'agriculture et de l'alimentation 1952-1963* (Paris, 1965, pag. 121, tav. 55). — (b) In ordine decrescente secondo i consumi del periodo più recente. — (c) Dato provvisorio. — (d) Dato stimato dall'OCDE.

trati negli Istituti di cura per alcoolismo dal 1957 al 1965 (tav. 5) sono quasi raddoppiati (da 2.651 a 4.870), mentre gli usciti (tav. 6) sono addirittura più che quadruplicati (da 2.682 a 11.712). Si rileva inoltre una

(a) Cfr., ad esempio, S. LEDERMANN: *Alcool, alcoolismo, alcoolicità* (Vol. I, Tra-vaux et Documents, Cabrier n. 29, Paris 1956). - (b) Cfr. OCDE: *Statistiques de la consommation des denrées alimentaires 1954-1966* (Paris, 1968) e *Statistiques de l'agriculture et de l'alimentation 1952-1963* (Paris, 1965).

Tav. 5 — ENTRATI NEGLI ISTITUTI DI CURA PER ALCOOLISMO IN ITALIA NEL 1957 E NEL 1965, PER SESSO ED ETÀ'

CLASSI DI ETÀ' (anni)	1957 (a)						1965 (a)					
	M		F		MF		M		F		MF	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Fino a 15 .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15-20 . . . . .	2	0,1	1	..	3	0,1	13	0,3	1	..	14	0,3
20-25 . . . . .	26	1,0	3	0,1	29	1,1	57	1,2	7	0,1	64	1,3
25-30 . . . . .	69	2,6	9	0,3	78	2,9	184	3,8	18	0,4	202	4,2
30-35 . . . . .	153	5,8	22	0,8	175	6,6	396	8,1	27	0,6	423	8,7
35-40 . . . . .	226	8,5	27	1,0	253	9,5	622	12,8	50	1,0	672	13,8
40-45 . . . . .	297	11,2	30	1,1	327	12,3	659	13,5	62	1,3	721	14,8
45-50 . . . . .	441	16,6	35	1,4	476	18,0	474	9,7	78	1,6	552	11,3
50-55 . . . . .	443	16,7	65	2,5	508	19,2	685	14,1	75	1,5	760	15,6
55-60 . . . . .	323	12,2	52	2,0	375	14,2	529	10,9	58	1,2	587	12,1
60-65 . . . . .	185	7,0	35	1,3	220	8,3	198	8,2	60	1,2	458	9,4
Oltre 65 .	181	6,8	17	0,7	198	7,5	358	7,3	57	1,2	415	8,5
n.i. . . . .	9	0,3	—	—	9	0,3	1	..	1	..	2	..
TOTALE . . .	<b>2.355</b>	<b>88,8</b>	<b>296</b>	<b>11,2</b>	<b>2.651</b>	<b>100,0</b>	<b>4.376</b>	<b>89,9</b>	<b>494</b>	<b>10,1</b>	<b>4.870</b>	<b>100,0</b>

(a) L'età media era nel 1957 di anni 49,3 (49,3 per i maschi e 49,9 per le femmine) e nel 1965 di anni 48,1 (47,9 per i maschi e 50,5 per le femmine).

lieve riduzione dell'età media degli alcoolizzati, che è oggi di poco superiore ai 45 anni. A nostro giudizio, pertanto, non possono sussistere dubbi che uno dei fattori determinanti l'aumento della mortalità per cirrosi debba proprio ricercarsi nell'aumento del consumo dell'alcool.

Tav. 6 — DIMESSI DAGLI ISTITUTI DI CURA IN ITALIA CON DIAGNOSI DI ALCOOLISMO NEL 1957 E NEL 1965, PER SESSO ED ETÀ

CLASSI DI ETÀ' (anni)	1957						1965					
	M		F		MF		M		F		MF	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Fino a 14 . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14-25 . . . . .	30	1,1	3	0,1	33	1,2	461	4,0	97	0,8	558	4,8
25-45 . . . . .	772	28,8	72	2,7	844	31,5	4.144	35,4	560	4,8	4.704	40,2
45-55 . . . . .	881	32,8	98	3,7	979	36,5	2.417	20,6	326	2,8	2.743	23,4
55-65 . . . . .	505	18,9	63	2,3	568	21,2	2.201	18,8	295	2,5	2.496	21,3
65-75 . . . . .	189	7,0	26	1,0	215	8,0	763	6,5	154	1,3	917	7,8
Oltre 75 . . .	26	1,0	3	0,1	29	1,1	188	1,6	62	0,5	250	2,1
n.i. . . . .	13	0,5	1	..	14	0,5	36	0,3	8	0,1	44	0,4
TOTALE . . .	<b>2.416</b>	<b>90,1</b>	<b>266</b>	<b>9,9</b>	<b>2.682</b>	<b>100,0</b>	<b>10.210</b>	<b>87,2</b>	<b>1.502</b>	<b>12,8</b>	<b>11.712</b>	<b>100,0</b>

CARATTERISTICHE DELLA MORTALITÀ SPECIFICA PER CIRROSI  
NELLE REGIONI ITALIANE E IN ALCUNI PAESI

5. Le caratteristiche della mortalità per cirrosi epatica secondo l'età, emerse dall'esame delle probabilità di morte calcolate dall'ISTAT per il complesso del Paese, si rilevano anche a livello regionale. Se si considerano i quozienti regionali di mortalità per cirrosi secondo l'età (tav. 8), si nota, insieme ad una differenziazione notevolissima del loro livello che tende a decrescere passando dal Nord al Sud, un andamento di tipo parabolico abbastanza uniforme e simile a quello osservato per il complesso del Paese. La difformità principale riguarda il massimo; per i maschi esso risulta infatti anticipato nel Friuli-Venezia Giulia (60-65 anni) e nella Lombardia e nel Veneto (65-70 anni), mentre appare ritardato in molte regioni: Marche, Toscana, Lazio, Abruzzi e Molise, Basilicata e Sardegna (75-80 anni), Puglia e Sicilia (oltre gli 80 anni), per le femmine si presenta anticipato in Lombardia, nel Veneto e nella Liguria (65-70 anni) e ritardato nel Piemonte-Valle d'Aosta, nella Toscana, nel Lazio, nella Campania, nella Puglia e nella Basilicata (75-80 anni), nell'Umbria e nelle Marche (oltre gli 80 anni).

Anche per l'età media alla morte le differenze regionali non appaiono molto sensibili. Come si vede infatti dalla tavola 7, in cui sono riportate distintamente per sesso tali medie sia per la cirrosi epatica che per tutte le cause, le differenze tra regione e regione e quelle tra i due sessi in una stessa regione sono più lievi per la cirrosi che per il complesso delle cause.

Al fine poi di accertare l'esistenza di una uniformità nelle varie età dello svantaggio o vantaggio delle singole regioni rispetto alla media nazionale, si è ritenuto opportuno scegliere alcune classi di età caratteristiche: precisamente quella 55-60 anni, leggermente inferiore all'età media dei morti per cirrosi, quella 65-70 anni, che ne è invece lievemente superiore, ed infine la classe 75-80 anni per la quale si può parlare di mortalità chiaramente ritardata. Nella tavola 9 e nei grafici 2/A, 2/B e 2/C sono riportati per tali classi di età i numeri indici regionali della mortalità per cirrosi, posta uguale a 100 quella dell'Italia. Le differenze tra le diverse regioni, dovute in parte al numero limitato dei casi, sono notevoli e risultano sensibilissime soprattutto per i maschi, con massimi nel Piemonte, in Lombardia, nel Trentino e nelle Tre Venezie e minimi nelle Marche, negli Abruzzi e in Sicilia. Tali differenze appaiono ancora più rilevanti se confrontate con quelle sensibilmente minori relative ad alcune cause primarie di morte, quali le lesioni vascolari del sistema nervoso centrale e le malattie del sistema circolatorio (a), no-

(a) I dati necessari per il calcolo degli indici sono stati desunti dallo studio di N. FEDERICI: *Diversità territoriale nell'incidenza della mortalità per alcune malattie cardiovascolari in Italia, secondo il sesso e l'età* (ISTAT: 3° Simposio di Statistica Medica, Annali di Statistica, Serie VIII, vol. 18, Roma, 1966).

Tav. 7 — ETÀ MEDIA DEI MORTI PER CIRROSI EPATICA E DEI MORTI PER TUTTE LE CAUSE IN ITALIA NEL 1961, PER REGIONE E SESSO

REGIONI	CIRROSI EPATICA			TUTTE LE CAUSE		
	M	F	MF	M	F	MF
Piemonte-Valle d'Aosta .	61,16	62,92	61,58	61,69	68,44	64,70
Liguria . . . . .	63,37	64,31	63,65	65,47	69,40	67,29
Lombardia . . . . .	59,07	60,74	59,44	60,38	65,50	62,64
Trentino-Alto Adige . .	58,68	60,81	59,37	59,06	65,77	62,00
Veneto . . . . .	59,25	62,25	60,08	61,22	66,94	63,82
Friuli-Venezia Giulia . .	59,32	63,30	60,48	63,65	69,38	66,31
Emilia-Romagna . . . .	62,89	64,65	63,32	63,26	68,32	65,49
Marche . . . . .	61,73	66,68	63,21	62,89	68,33	65,50
Toscana . . . . .	63,49	64,26	63,69	65,51	69,50	67,36
Umbria . . . . .	62,12	64,02	62,69	64,64	68,11	66,22
Lazio . . . . .	60,94	64,00	61,90	58,64	63,33	60,80
Campania . . . . .	60,47	64,70	62,10	52,48	57,52	54,94
Abruzzi e Molise . . . .	62,93	63,88	63,25	62,08	66,24	64,18
Puglia . . . . .	62,23	63,05	62,54	54,69	58,04	56,28
Basilicata . . . . .	63,02	63,63	63,26	52,00	56,71	54,34
Calabria . . . . .	59,25	65,16	61,12	54,51	58,76	56,67
Sicilia . . . . .	63,01	64,46	63,49	58,12	61,68	59,86
Sardegna . . . . .	61,37	64,64	62,26	56,17	60,72	58,30
ITALIA. . . . .	<b>69,69</b>	<b>63,12</b>	<b>61,37</b>	<b>60,17</b>	<b>64,69</b>	<b>62,28</b>
<i>M</i>	61,14	63,48	61,88	59,56	64,39	61,80
$\sigma$	1,67	1,49	1,48	3,89	4,16	3,93
$\frac{\sigma}{M} \cdot 100$	2,73	2,35	2,39	6,53	6,46	6,36

toriamente caratterizzate da forte variabilità territoriale. E' da notare poi che per diverse regioni gli indici per le età considerate o sono tutti superiori o tutti inferiori a 100. Ciò evidenzia che la cirrosi è una forma patologica caratteristica di alcune circoscrizioni dell'Italia settentrionale e che anche per tale causa esiste un rischio di morte differenziato nelle regioni italiane. Appaiono tuttavia di difficile interpretazione alcuni valori quali quelli molto elevati delle femmine in corrispondenza della classe di età 75-80 anni nel Lazio, nella Campania, nella Basilicata e nella Calabria, regioni in cui il livello della mortalità per cirrosi è relativamente basso.

Concludendo questa rapida analisi territoriale, ci sembra quindi di poter affermare che per le regioni italiane si ha una similarità abbastanza chiara, anche se non fortissima, della struttura per età della mortalità per cirrosi, associata ad una sensibilissima differenziazione territo-

Tav. 8 — MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA  
(Quozienti per

CLASSI DI ETA' (anni)	PIEMONTE- V.A.	LIGURIA	LOMBARDIA	TRENTI- NO-A.A.	VENETO	FRIULI- V.G.	EMILIA- ROMAGNA	MARCHE
								M A S
Fino a 25 . . . . .	0,5	—	0,2	0,5	0,1	0,4	0,4	—
25-30 . . . . .	2,2	1,4	2,8	2,5	1,8	3,0	1,7	—
30-35 . . . . .	8,0	1,4	7,9	27,4	10,5	13,6	3,3	1,8
35-40 . . . . .	15,9	8,1	24,9	21,7	18,9	23,4	5,8	6,6
40-45 . . . . .	24,3	14,3	36,4	25,9	31,7	39,0	8,1	11,6
45-50 . . . . .	57,7	17,6	66,4	32,4	54,4	56,5	17,2	9,2
50-55 . . . . .	81,7	39,6	108,7	77,2	95,6	78,6	35,9	47,8
55-60 . . . . .	121,6	83,2	147,6	106,1	116,9	120,6	62,6	62,8
60-65 . . . . .	134,7	93,2	183,5	152,4	147,4	169,2	78,7	53,8
65-70 . . . . .	168,3	110,3	195,2	154,1	190,8	165,1	100,0	77,6
70-75 . . . . .	171,6	153,2	189,5	191,6	158,8	135,9	144,2	91,1
75-80 . . . . .	166,1	99,5	162,0	138,9	128,0	129,6	131,9	95,2
80-ω . . . . .	114,6	91,4	106,6	54,5	81,7	145,2	58,1	48,9
<b>TOTALE . . .</b>	<b>45,8</b>	<b>30,7</b>	<b>47,6</b>	<b>35,9</b>	<b>38,1</b>	<b>46,1</b>	<b>23,9</b>	<b>18,2</b>
								F E M
Fino a 25 . . . . .	0,3	—	0,1	—	0,3	—	—	—
25-30 . . . . .	1,1	—	0,5	—	0,5	—	—	—
30-35 . . . . .	2,2	—	1,1	—	2,0	—	1,2	1,7
35-40 . . . . .	2,8	1,3	5,1	8,3	4,8	11,8	2,1	—
40-45 . . . . .	10,6	5,3	13,9	13,6	6,9	9,0	2,6	1,6
45-50 . . . . .	14,3	4,8	12,4	20,7	13,0	12,2	7,6	—
50-55 . . . . .	18,2	17,4	25,9	37,4	29,4	31,4	9,1	12,7
55-60 . . . . .	24,1	27,1	31,3	52,0	33,7	33,5	12,8	14,2
60-65 . . . . .	39,6	33,9	37,8	46,3	47,6	42,6	20,1	24,4
65-70 . . . . .	40,7	44,6	48,9	63,0	63,5	48,0	27,5	28,2
70-75 . . . . .	42,2	44,4	46,4	89,9	57,2	75,4	36,2	38,5
75-80 . . . . .	47,3	20,0	46,4	45,7	43,9	67,7	25,6	35,7
80-ω . . . . .	41,0	39,1	28,3	12,0	51,4	43,8	33,9	46,7
<b>TOTALE . . .</b>	<b>13,6</b>	<b>11,9</b>	<b>12,8</b>	<b>16,6</b>	<b>13,9</b>	<b>17,9</b>	<b>7,4</b>	<b>7,4</b>
								M A S C H I
Fino a 25 . . . . .	0,4	—	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	—
25-30 . . . . .	1,6	0,7	1,6	1,3	1,1	1,6	0,9	—
30-35 . . . . .	5,2	0,7	4,5	14,1	6,3	7,0	2,3	1,7
35-40 . . . . .	9,4	4,7	15,0	15,1	11,9	17,7	4,0	3,3
40-45 . . . . .	17,3	9,6	24,9	19,5	19,0	23,4	5,4	6,6
45-50 . . . . .	35,3	10,9	38,2	26,3	33,1	33,6	12,3	4,5
50-55 . . . . .	49,0	28,1	65,5	56,6	61,6	54,3	22,3	26,9
55-60 . . . . .	70,9	53,7	86,2	77,9	73,4	75,2	37,1	37,7
60-65 . . . . .	83,8	61,1	104,8	95,4	93,3	98,8	47,7	38,0
65-70 . . . . .	95,9	72,9	111,3	103,1	118,4	97,1	59,4	49,5
70-75 . . . . .	96,4	89,8	104,6	131,8	99,6	99,1	81,7	60,1
75-80 . . . . .	96,1	51,5	92,7	82,7	77,8	90,5	69,4	60,1
80-ω . . . . .	69,8	60,3	58,1	28,9	63,1	79,1	43,4	47,5
<b>TOTALE . . .</b>	<b>29,3</b>	<b>20,9</b>	<b>29,7</b>	<b>26,1</b>	<b>25,8</b>	<b>31,6</b>	<b>15,5</b>	<b>12,7</b>

(a) I dati regionali per sesso ed età dei morti per cirrosi utilizzati nel calcolo dei quozienti di mortalità per cirrosi sono stati desunti da un apposito spoglio effettuato dall'Istituto Centrale di Statistica. Al riguardo è da osservare che, ai fini della determinazione dei tassi di mortalità specifici per cirrosi relativi al complesso dell'Italia, sono stati utilizzati i dati dei morti risultanti dalla

NEL TRIENNIO 1960-1962, PER REGIONE (a)  
100.000 abitanti)

TOSCANA	UMBRIA	LAZIO	CAMPANIA	ABRUZZI E MOLISE	PUGLIA	BASILICATA	CALABRIA	SICILIA	SARDEGNA	ITALIA
<b>CHI</b>										
0,2	—	0,3	0,2	—	0,2	0,6	0,4	0,1	0,7	0,2
0,7	—	0,5	0,8	—	1,3	—	1,4	—	—	1,4
3,6	4,9	2,7	2,3	1,5	2,0	3,7	5,9	3,2	5,8	5,4
6,7	2,2	10,2	6,9	5,9	8,4	7,5	4,7	5,9	10,1	12,2
8,6	11,2	11,5	14,7	7,8	12,9	12,7	17,6	10,1	15,7	18,9
22,5	21,1	24,1	25,7	15,0	20,7	12,9	21,6	18,3	32,1	34,2
36,4	59,6	48,5	35,9	25,1	33,7	15,1	30,4	28,3	35,6	57,9
59,7	54,2	66,3	52,1	54,3	46,0	21,5	57,2	37,9	65,2	83,5
71,0	85,4	104,8	76,5	66,7	58,8	42,7	66,1	48,7	62,1	105,4
101,5	100,2	115,7	83,0	69,0	90,6	94,4	54,7	82,2	109,5	125,4
125,5	117,3	120,6	90,4	81,9	92,8	81,7	82,5	82,2	87,1	130,7
131,0	82,7	136,3	85,7	104,7	91,0	121,1	55,6	66,8	136,9	119,4
73,2	87,3	56,4	80,4	45,5	95,7	83,5	56,9	90,1	67,9	81,7
<b>25,2</b>	<b>23,4</b>	<b>21,8</b>	<b>14,8</b>	<b>15,8</b>	<b>15,0</b>	<b>12,7</b>	<b>13,3</b>	<b>14,1</b>	<b>19,0</b>	<b>27,4</b>
<b>MINE</b>										
—	—	0,1	0,1	—	0,2	1,2	—	0,1	0,3	0,2
—	—	—	—	1,5	—	—	—	—	—	0,2
—	—	0,5	1,3	—	2,6	—	—	—	—	1,0
2,7	—	3,6	1,3	1,4	3,9	3,8	4,5	3,6	2,0	3,5
5,8	6,6	4,9	4,8	4,4	5,6	8,2	3,1	3,2	4,4	6,8
5,1	6,1	7,9	9,1	11,9	4,8	—	12,8	7,0	8,5	9,1
11,4	10,5	16,9	10,4	11,6	16,9	—	7,4	6,7	5,2	16,7
16,5	36,1	22,6	34,9	16,2	26,6	15,2	8,3	21,0	19,1	25,0
25,2	40,0	41,6	39,5	19,1	45,6	40,2	17,9	26,8	42,1	34,9
29,2	33,3	38,3	38,2	39,2	36,5	39,1	22,5	35,9	23,3	39,9
29,6	30,7	46,9	51,3	39,7	42,0	50,7	41,3	38,9	46,9	44,3
34,9	36,5	55,9	67,0	16,7	51,3	61,6	60,2	31,4	44,3	42,8
23,4	47,6	54,2	49,6	33,5	40,0	50,8	23,0	32,9	26,1	37,1
<b>8,5</b>	<b>9,8</b>	<b>9,6</b>	<b>9,0</b>	<b>7,7</b>	<b>8,7</b>	<b>8,1</b>	<b>6,0</b>	<b>6,9</b>	<b>7,0</b>	<b>10,1</b>
<b>FEMMINE</b>										
0,1	—	0,2	0,2	—	0,2	0,8	0,2	0,1	0,5	0,2
0,3	—	0,3	0,5	0,7	0,6	—	0,7	—	—	0,8
1,8	2,4	1,5	1,8	0,7	2,3	1,9	2,9	1,5	2,9	3,2
4,4	1,1	6,9	4,0	3,6	6,1	5,7	4,5	4,7	6,0	7,8
7,3	8,9	8,1	9,5	6,0	9,1	10,4	10,0	6,4	10,0	12,7
13,7	13,6	15,8	17,7	13,3	12,4	6,2	17,0	12,4	20,2	21,3
23,5	35,3	32,3	22,7	18,1	25,1	7,5	18,4	17,2	20,6	36,7
37,5	45,1	44,0	43,0	34,5	36,0	18,3	31,5	29,3	42,2	53,1
46,7	62,0	71,7	56,6	41,5	51,8	41,3	40,1	37,3	51,7	67,8
60,9	63,7	72,9	57,2	52,0	60,4	64,1	36,0	56,8	63,1	77,1
70,3	68,8	77,7	66,8	56,6	63,4	64,0	57,1	57,5	64,8	80,2
75,6	56,9	88,6	74,3	52,3	68,1	87,0	58,4	46,5	86,4	74,2
43,4	64,9	52,7	61,7	38,6	64,5	65,5	37,1	58,3	45,5	55,2
<b>16,6</b>	<b>16,6</b>	<b>15,5</b>	<b>11,8</b>	<b>11,7</b>	<b>11,8</b>	<b>10,4</b>	<b>9,6</b>	<b>10,5</b>	<b>13,0</b>	<b>18,6</b>

somma dei corrispondenti dati regionali; pertanto, per qualche classe di età, tali dati possono differire lievemente da quelli definitivi pubblicati dall'ISTAT negli Annuari di Statistiche Sanitarie dopo un'accurata revisione critica.



Tav. 9 — NUMERI INDICI DELLA MORTALITA' PER ALCUNE CAUSE  
(Italia)

CLASSI DI ETA' (anni)	PIEMONTE- V.A.	LIGURIA	LOMBARDIA	TRENTINO- A.A.	VENETO	FRIULI- V.G.	EMILIA- ROMAGNA	MARCHE
<b>A — CIRRO</b>								
M A S								
55-60 . . . . .	146	100	177	128	140	144	75	75
65-70 . . . . .	134	88	156	123	152	132	79	62
75-80 . . . . .	139	83	136	117	107	109	111	80
F E M								
55-60 . . . . .	96	108	125	208	135	134	51	57
65-70 . . . . .	102	112	123	158	159	120	69	71
75-80 . . . . .	111	47	108	107	103	158	60	83
<b>B — LESIONI VASCOLARI DEL</b>								
M A S								
55-60 . . . . .	92	80	142	104	115	79	102	98
65-70 . . . . .	100	77	124	98	103	67	107	120
75-80 . . . . .	99	74	116	83	93	69	109	131
F E M								
55-60 . . . . .	88	85	122	81	110	73	86	110
65-70 . . . . .	43	70	114	100	104	71	86	128
75-80 . . . . .	93	69	107	87	103	75	96	138
<b>C — MALATTIE DEL</b>								
M A S								
55-60 . . . . .	112	112	127	125	103	97	104	82
55-70 . . . . .	109	106	119	119	113	120	100	81
75-80 . . . . .	110	98	124	115	118	131	99	80
F E M								
55-60 . . . . .	106	89	107	122	97	94	80	79
55-70 . . . . .	108	84	113	119	108	112	84	77
75-80 . . . . .	105	91	115	106	116	110	90	90

IN ALCUNE CLASSI DI ETÀ NELLE REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 1960-1962  
= 100)

TOSCANA	UMBRIA	LAZIO	CAMPANIA	ABRUZZI E MOLISE	PUGLIA	BASILICATA	CALABRIA	SICILIA	SARDEGNA
---------	--------	-------	----------	------------------------	--------	------------	----------	---------	----------

## SI EPATICA

## CHI

72	65	79	62	65	55	26	69	45	78
81	80	92	66	55	72	75	44	66	87
110	69	114	72	88	76	101	47	56	115

## MINE

66	144	90	140	65	106	61	33	84	76
73	84	96	96	98	92	98	56	90	58
82	85	131	157	39	120	144	141	73	104

## SISTEMA NERVOSO CENTRALE

## CHI

88	125	107	103	83	83	66	70	66	59
99	142	99	96	117	98	92	91	73	67
107	157	107	90	122	99	107	81	87	65

## MINE

77	120	85	113	128	109	115	97	103	77
89	128	100	101	120	110	109	99	111	72
110	127	93	92	126	103	105	97	110	73

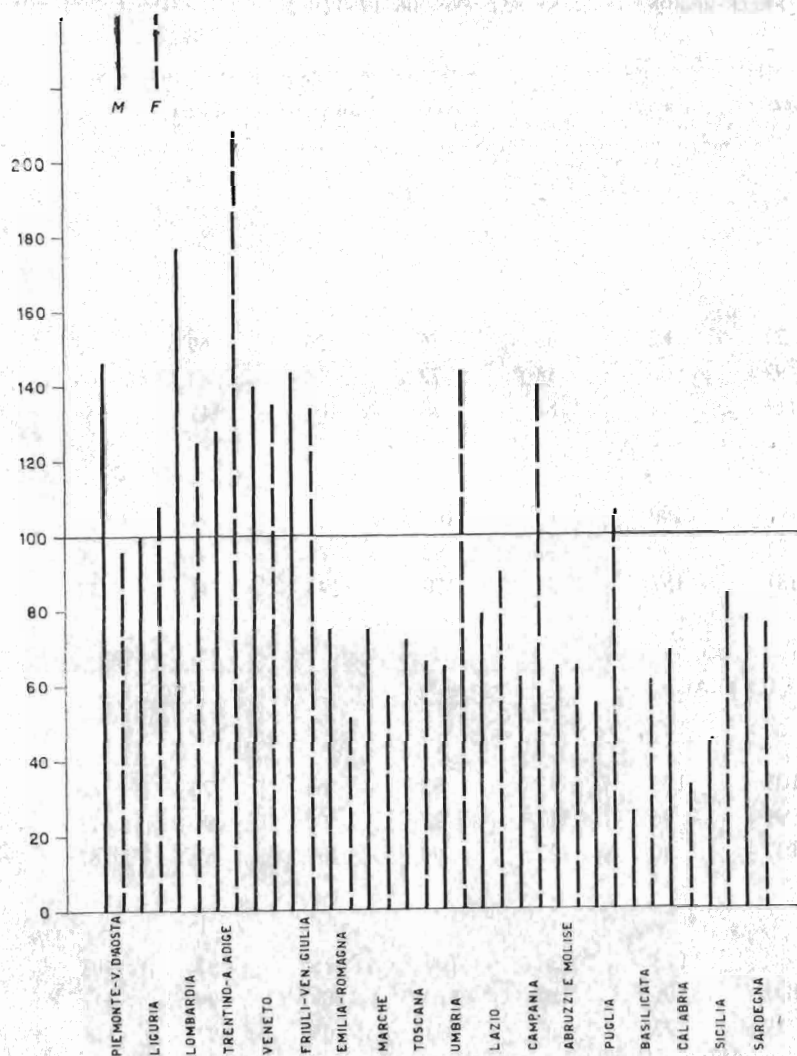
## SISTEMA CIRCOLATORIO

## CHI

79	76	98	105	72	84	73	74	87	59
78	77	97	109	95	94	78	83	83	63
86	81	95	105	93	91	82	93	80	70

## MINE

74	79	104	134	106	114	94	93	104	75
71	88	92	135	110	99	111	100	95	70
81	87	93	118	107	98	107	90	91	78

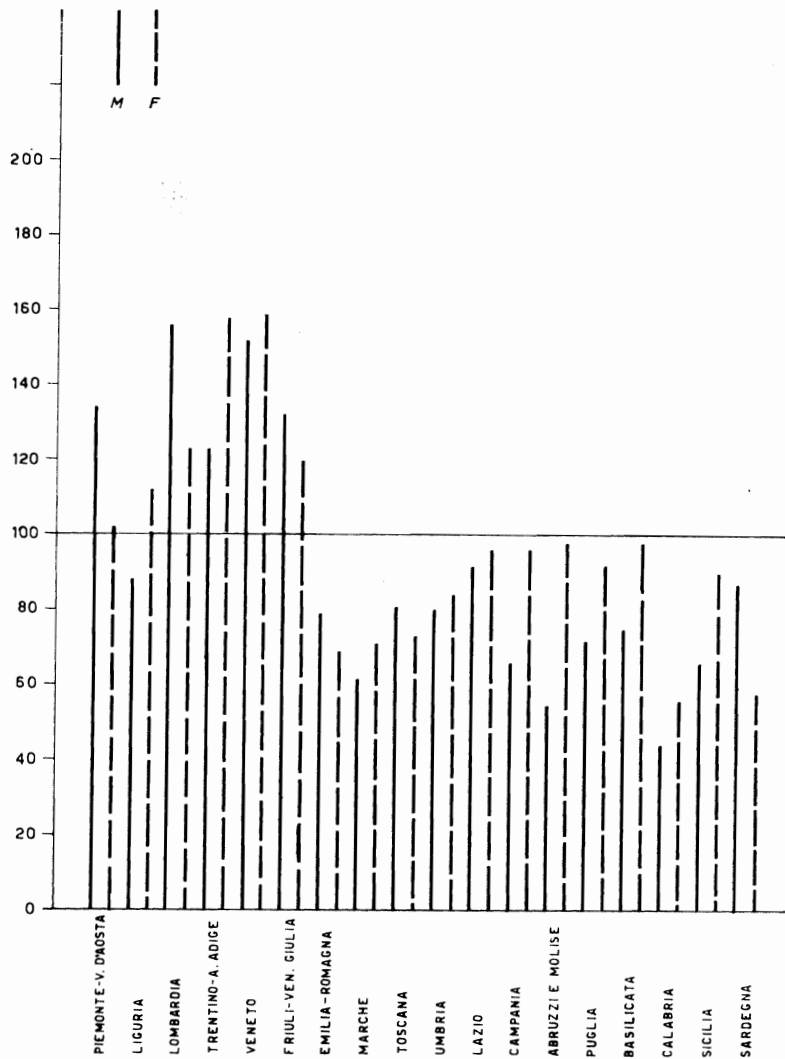


Graf. 2/A — Numeri indici della mortalità per cirrosi epatica nella classe di età 55-60 anni nelle regioni italiane nel periodo 1960-1962 (*Italia = 100*).

riale nel livello della mortalità sia complessiva che delle singole classi di età.

6. A questo punto ci pare che gli elementi finora messi in evidenza consentano di esprimere qualche considerazione sull'influenza che i fattori ambientali esercitano sulla mortalità per cirrosi. La similarità abbastanza evidente che si osserva tra curve di mortalità per cirrosi, pur di livello molto diverso ed in presenza di condizioni ambientali nettamente diverse, sembrerebbe avvalorare la tesi che il fattore che ha maggior peso nel determinare la mortalità per una determinata causa

nelle varie età sia il mutare della resistenza umana. Al riguardo, ci sembra utile ricordare tra le varie argomentazioni portate a sostegno di tale tesi (a) quella riguardante la tubercolosi: nulla induce a supporre

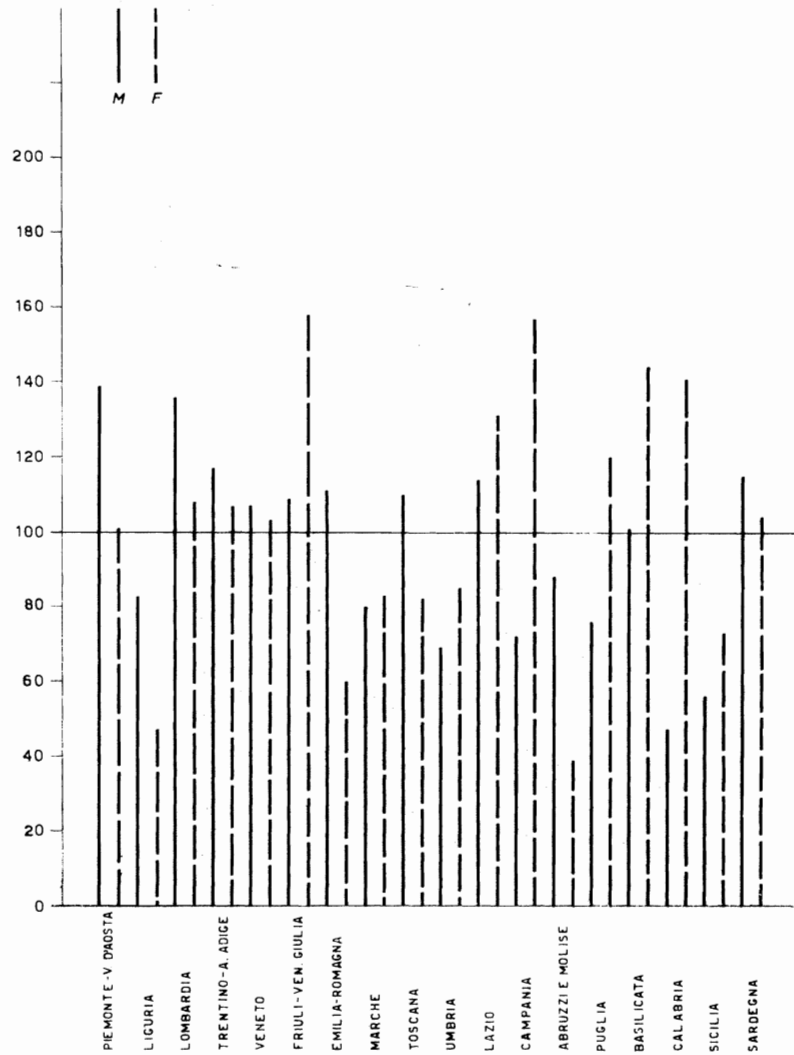


Graf. 2/B — Numeri indici della mortalità per cirrosi epatica nella classe di età 65-70 anni nelle regioni italiane nel periodo 1960-1962 (*Itlia* = 100).

che la diminuzione della mortalità per tale causa tra il primo e il secondo quinquennio di vita e il fortissimo aumento dall'età di 10 anni fino a 20, 25 e 30 anni siano in rapporto rispettivamente con una dimi-

(a) Si veda, ad esempio, W. H. FROST: *The age selection, etc.* (op. cit.).

nuzione e con un aumento di esposizione al contagio specifico. Tuttavia, se da una parte ci sembra innegabile la validità di tali argomentazioni, dall'altra non siamo dell'opinione che i fattori ambientali non abbiano influenza, o ne abbiano pochissima, nel determinare le variazioni da età



Graf. 2/C — Numeri indici della mortalità per cirrosi epatica nella classe di età 75-80 anni nelle regioni italiane nel periodo 1960-1962 (*Italia* = 100).

ad età della mortalità per alcune cause. Ad esempio, nel caso particolare di fattori esogeni quali il fumo e l'abitudine all'alcool, ci sembra evidente che se tali abitudini fossero contratte in età più precoce o più tarda, a parità di resistenza organica, le curve di mortalità sarebbero diverse. Dovremmo quindi attenderci una maggiore variabilità

territoriale e temporale per malattie per le quali è riconosciuto ai fattori esogeni un ruolo essenziale. Per verificare tale ipotesi abbiamo considerato le curve di mortalità regionali e dell'Italia per la cirrosi, per le cardiopatie reumatiche e per una causa di morte, le malattie arteriosclerotiche e degenerative del cuore, che si ritiene meno dipendente dalle altre due da fattori esogeni.

La variabilità delle curve di mortalità regionali per tali malattie è stata vagliata (limitando l'analisi al sesso maschile) attraverso il calcolo del rapporto di correlazione del Pearson e dell'indice di connessione del Gini tra l'età della morte e la regione geografica. I risultati ottenuti (tav. 10) sembrano confermare l'ipotesi formulata: infatti se la connessione, con entrambi gli indici adottati, è risultata in tutti e tre i casi alquanto bassa, tuttavia si è dimostrata chiaramente crescente passando dalle malattie arteriosclerotiche e degenerative del cuore alla cirrosi ed infine alla cardiopatia reumatica. La graduatoria di variabilità ottenuta concorda quindi con quella dell'influenza dell'ambiente, in quanto la cardiopatia reumatica è una malattia da infezione tanto che è stata anche considerata l'opportunità di spostarla, nella classificazione delle malattie e delle cause di morte, dal settore delle malattie dell'apparato circolatorio a quello delle malattie infettive. La stessa ipotesi potrebbe essere confortata inoltre dagli alti valori toccati, come detto, in alcune regioni meridionali dalla mortalità per cirrosi delle femmine di 75-80 anni di età: su tale particolarità potrebbe avere influito infatti il ritardo nel contrarre l'abitudine del bere.

Tav. 10 — INDICI DI CONNESSIONE TRA ETÀ E REGIONE PER ALCUNE CAUSE DI MORTE NEL PERIODO 1960-1962

(Maschi)

CAUSE	RAPPORTO DI CORRELAZIONE DEL PEARSON	INDICE SEMPLICE DI CONNESSIONE TOTALE
Cirrosi epatica . . . . .	0,12	0,12
Cardiopatie reumatiche . . . . .	0,23	0,21
Malattie arteriosclerotiche e degenerative del cuore . . . . .	0,05	0,05

7. Le principali deduzioni tratte dall'esame dei dati regionali trovano elementi di conferma nell'osservazione di quelli relativi ad un gruppo di Paesi stranieri per i quali si dispone di statistiche dettagliate ed attendibili.

Come si rileva dalla tavola 11, le diverse curve di mortalità per cirrosi presentano in genere un certo grado di similarità, pur corrispondendo a quozienti complessivi di mortalità per cirrosi nettamente diversi (quelli della Finlandia, della Norvegia e del Regno Unito risultano in media un decimo di quelli della Francia, dell'Italia e della Germania)

Tav. 11 — MORTALITA' MEDIA ANNUA PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1960-1962, PER SESSO ED ALCUNE CLASSI DI ETA' (Quozienti per 100.000 abitanti)

CLASSI DI ETA' (anni)	ITALIA	GER- MANIA OCCI- DENTALE	FRANCIA	BELGIO	REGNO UNITO	SVEZIA	FIN- LANDIA	NORVE- GIA	DANI- MARCA	USA	GIAP- PONE
<b>MASCHI</b>											
Fino a 25 .	0,2	0,7	0,8	0,2	0,2	—	—	—	0,2	1,2	1,2
25-30 . . . .	1,4	1,0	1,2	0,3	0,2	—	—	—	0,2	1,5	1,5
30-35 . . . .	5,4	2,1	5,5	1,1	1,0	0,7	0,5	—	1,9	5,0	3,3
35-40 . . . .	12,2	5,3	12,6	2,3	1,0	1,2	1,6	0,5	1,8	10,7	6,1
40-45 . . . .	18,9	11,3	26,6	5,0	2,2	4,3	3,0	2,8	3,8	19,5	12,3
45-50 . . . .	34,2	21,5	50,3	10,4	3,6	6,5	6,1	3,3	8,7	31,2	20,1
50-55 . . . .	57,9	38,6	85,8	18,0	6,3	11,9	9,5	8,0	7,3	43,6	29,4
55-60 . . . .	83,5	58,4	128,6	27,6	7,7	15,4	15,3	11,8	18,9	49,4	40,9
60-65 . . . .	105,4	84,4	167,1	38,8	10,8	21,8	16,2	15,8	17,7	50,4	55,0
65-70 . . . .	125,4	110,8	188,9	51,6	14,0	26,1	21,5	18,2	30,6	59,7	75,5
70-75 . . . .	130,7	137,9	180,2	52,3	14,7	32,2	22,6	25,5	37,4	52,2	109,6
75-80 . . . .	119,4	159,8	137,9	69,6	14,1	28,5	37,2	17,3	42,6	45,3	143,8
80-85 . . . .	81,7	142,6	70,2	78,2	13,4	32,8	49,5	15,5	41,4	39,6	182,4
<b>TOTALE .</b>	<b>27,4</b>	<b>25,3</b>	<b>41,6</b>	<b>11,6</b>	<b>3,5</b>	<b>7,5</b>	<b>4,6</b>	<b>3,8</b>	<b>6,9</b>	<b>15,1</b>	<b>12,5</b>
<b>FEMMINE</b>											
Fino a 25 .	0,2	0,3	1,0	0,3	0,1	0,4	—	0,2	0,2	1,2	0,5
25-30 . . . .	0,2	0,4	1,4	0,4	0,1	0,6	—	0,3	0,2	1,5	0,7
30-35 . . . .	1,0	1,0	5,2	1,0	0,3	0,6	0,2	0,3	0,7	4,0	1,3
35-40 . . . .	3,5	2,1	10,7	1,7	1,0	1,2	1,1	0,2	0,8	7,6	2,5
40-45 . . . .	6,8	3,3	19,6	3,4	1,1	1,4	1,2	0,8	2,1	12,4	4,2
45-50 . . . .	9,1	5,7	29,0	4,7	1,9	2,7	1,2	2,5	3,5	17,9	7,9
50-55 . . . .	16,7	10,2	40,9	8,1	3,4	4,9	2,9	2,9	5,8	20,8	13,4
55-60 . . . .	25,0	17,8	49,1	11,1	5,2	6,9	3,7	4,4	12,4	19,2	18,5
60-65 . . . .	34,9	28,6	54,4	16,6	7,5	10,1	8,4	8,0	22,3	19,5	27,0
65-70 . . . .	39,9	45,1	60,1	21,3	9,0	10,9	12,3	11,8	33,7	19,9	38,8
70-75 . . . .	44,3	64,1	48,8	27,0	11,2	18,8	24,4	15,4	55,3	19,8	58,2
75-80 . . . .	42,8	90,4	36,4	33,5	10,7	25,0	13,0	21,2	72,7	20,0	82,6
80-85 . . . .	37,1	95,3	20,6	8,4	8,5	30,2	18,9	31,2	78,6	20,4	97,0
<b>TOTALE .</b>	<b>10,1</b>	<b>12,5</b>	<b>19,2</b>	<b>6,4</b>	<b>2,8</b>	<b>4,5</b>	<b>2,6</b>	<b>3,1</b>	<b>9,0</b>	<b>7,6</b>	<b>7,3</b>
<b>TOTALE</b>											
Fino a 25 .	0,2	0,7	1,0	0,3	0,2	0,2	—	0,2	0,2	1,2	0,8
25-30 . . . .	0,8	1,0	1,3	0,4	0,2	0,3	—	0,2	0,2	1,5	1,1
30-35 . . . .	3,2	1,5	5,4	1,0	0,4	0,6	0,3	0,1	1,3	4,5	2,3
35-40 . . . .	7,8	3,5	11,7	2,0	1,0	1,2	1,3	0,4	1,3	9,1	4,2
40-45 . . . .	12,7	6,7	23,1	4,2	1,6	2,8	2,0	1,8	2,9	15,9	7,9
45-50 . . . .	21,3	12,5	39,5	7,5	2,7	4,6	3,4	2,9	6,0	24,4	13,6
50-55 . . . .	36,7	22,7	62,8	13,0	4,8	8,4	6,0	5,4	6,5	32,0	21,2
55-60 . . . .	53,1	36,6	87,5	19,0	6,4	11,0	8,9	9,0	15,5	34,0	29,5
60-65 . . . .	67,8	53,1	106,3	26,9	9,0	15,7	11,7	11,7	20,1	34,2	40,8
65-70 . . . .	77,1	71,3	110,8	34,6	11,1	18,0	16,0	14,8	32,3	39,5	56,3
70-75 . . . .	80,2	93,7	98,4	37,8	12,6	24,9	23,7	20,0	47,1	34,5	81,1
75-80 . . . .	74,2	18,9	72,3	48,4	11,9	26,5	21,4	19,5	59,0	31,2	106,9
80-85 . . . .	55,2	14,8	36,5	53,5	10,1	31,4	28,9	24,4	61,5	28,2	127,2
<b>TOTALE .</b>	<b>18,6</b>	<b>18,7</b>	<b>30,4</b>	<b>9,6</b>	<b>3,4</b>	<b>5,7</b>	<b>3,4</b>	<b>3,6</b>	<b>8,1</b>	<b>11,4</b>	<b>8,1</b>

ed a condizioni ambientali (soprattutto climatiche e di abitudini) estremamente differenti. Sono comunque da notare caratteristiche eccezionali: si rilevano differenze sensibili per quanto riguarda il massimo, anticipato, rispetto a quello dell'Italia, nella Francia e negli Stati Uniti e ritardato in tutti gli altri Paesi considerati, esclusi il Regno Unito, la Finlandia (femmine) e la Norvegia (maschi); in particolare, a differenza di ciò che avviene nelle regioni italiane, in diversi Paesi la massima mortalità per cirrosi si ha nella classe degli ultra-ottantenni, mentre nel Giappone, sia per i maschi che per le femmine, la mortalità appare regolarmente crescente con l'età.

Quanto all'età media alla morte (tav. 12), le differenze sono sensibili e, a differenza delle regioni italiane, dello stesso ordine di grandezza di quelle che si rilevano considerando i decessi relativi a tutte le cause (ma non sembra esistere una correlazione tra l'età media alla morte per cirrosi e quella per tutte le cause).

Tav. 12 — ETA' MEDIA DEI MORTI PER CIRROSI EPATICA E DEI MORTI PER TUTTE LE CAUSE IN ALCUNI PAESI NEL 1961

PAESI	CIRROSI EPATICA			TUTTE LE CAUSE		
	M	F	MF	M	F	MF
Belgio . . . . .	64,94	66,81	65,62	64,36	69,49	66,69
Danimarca . . . . .	63,65	68,49	66,40	65,76	68,92	67,24
Finlandia . . . . .	62,98	65,92	64,15	58,70	66,94	62,74
Francia . . . . .	60,58	59,95	60,70	63,88	70,80	67,24
Germania . . . . .	64,08	67,69	65,40	62,32	66,83	64,49
Giappone . . . . .	61,45	64,02	62,43	56,05	60,92	58,31
Norvegia . . . . .	64,57	66,78	65,59	66,09	71,27	68,51
Regno Unito . . . . .	60,19	64,81	62,30	65,36	70,94	68,10
Svezia . . . . .	62,20	66,15	63,67	67,65	71,27	69,36
USA . . . . .	57,27	55,42	56,64	60,76	64,87	62,51
Italia . . . . .	60,69	63,12	61,37	60,17	64,69	62,28
<i>M</i>	60,09	61,21	60,59	60,99	65,81	63,21
$\sigma$	2,42	4,66	3,21	2,98	3,32	3,15
$\frac{\sigma}{M} \cdot 100$	4,02	7,61	5,30	4,89	5,04	4,98

Concludendo, ci sembra che i dati dei diversi Paesi confermino la ipotesi che le differenze osservate nella curva di mortalità siano da attribuire, oltre al diverso modo in cui nelle varie popolazioni la resistenza alla cirrosi varia al variare dell'età, anche al fatto che certi fattori esogeni, in primo luogo l'alcool, cominciano ad agire ad età diverse e pertanto ad età diverse, a parità di resistenza, determinano i loro effetti. Così si spiegherebbe, ad esempio, la forte mortalità per cirrosi che si ri-



leva tra i 60 ed 70 anni in Francia, Paese caratterizzato non solo da un forte consumo di alcool ma anche da un'abitudine al bere contratta in genere in giovane età.

8. Ci sembra necessario trattare ora un punto di cui abbiamo fatto cenno nell'introduzione, ossia l'importanza del fattore età sulla mortalità per cirrosi. Finora abbiamo ritenuto possibile analizzare le curve di mortalità della cirrosi in rapporto ai corrispondenti livelli della mortalità per tale causa senza procedere ad eliminare l'influenza che la diversa composizione per età delle singole popolazioni esercita su tali livelli (e ciò perché dall'esame delle tavole sembrava che le diverse caratteristiche strutturali non potessero aver avuto un'influenza fondamentale nel determinarne le forti variazioni territoriali). Vogliamo ora tentare però di misurare tale influenza anche al fine di accertare come essa abbia contribuito a determinare l'attuale graduatoria delle regioni italiane per la mortalità per cirrosi.

Particolarmente indicativi risultano i dati della tavola 13 nella quale sono riportati per l'intero Paese sia i quozienti grezzi di mortalità per cirrosi del 1931, 1951 e 1961 sia quelli del 1931 e del 1951 corretti in base alla struttura per età del 1961: come si vede, il notevole invecchiamento della popolazione italiana ha esercitato un'influenza non trascurabile sul livello della mortalità per cirrosi.

Per quanto riguarda le regioni, avendo a disposizione i dati per classi di età solo per il triennio 1960-62, non è stato possibile eliminare, attraverso il tradizionale metodo della popolazione tipo, l'influenza delle variazioni della struttura per età. Abbiamo tentato di eliminare tale influenza attraverso l'applicazione del metodo dei quozienti tipo (a), assumendo come tali quelli del 1960-62.

(a) Si indichi con  $Q^{(t)}$  e con  $q_x^{(t)}$  il quoziente generale e il quoziente specifico all'età  $x$  di mortalità per cirrosi nell'anno  $t$  e con  $P^{(t)}$  e  $p_x^{(t)}$  le corrispondenti popolazioni e si indichi inoltre con  $\bar{Q}^{(t)}$  il quoziente teorico che si registrerebbe al tempo  $t$  se la mortalità specifica fosse quella del tempo  $t$ . Sono valide le seguenti relazioni:

$$Q^{(t)} = \frac{\sum_{x=0}^{\omega-1} q_x^{(t)} p_x^{(t)}}{\sum_{x=0}^{\omega-1} p_x^{(t)}} \quad \bar{Q}^{(t)} = \frac{\sum_{x=0}^{\omega-1} q_x^{(t)} p_x^{(t)}}{\sum_{x=0}^{\omega-1} p_x^{(t)}}$$

Allora il rapporto:

$$\frac{\bar{Q}^{(31)}}{Q^{(31)}} = \frac{\sum_x q_x^{(61)} p_x^{(31)}}{\sum_x p_x^{(31)}} : \frac{\sum_x q_x^{(31)} p_x^{(31)}}{\sum_x p_x^{(31)}} = \frac{\sum_x q_x^{(61)} p_x^{(31)}}{\sum_x q_x^{(31)} p_x^{(31)}}$$

rappresenta la variazione della mortalità che si sarebbe registrata dal 1931 al 1961 indipendentemente dalle variazioni della struttura per età ed altro non è che l'indice di Laspeyres della mortalità dove ai prezzi corrisponde la mortalità e alle quantità la popolazione.

Tav. 13 — MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA E RELATIVI NUMERI INDICI

ANNI	GREZZI			CORRETTI		
	M	F	MF	M	F	MF
Quozienti per 100.000 abitanti						
1931 . . . . .	17,7	6,6	12,0	21,3	8,7	14,7
1951 . . . . .	17,1	7,0	12,2	19,2	8,0	13,4
1961 . . . . .	27,2	10,2	18,3	27,2	10,2	18,3
Numeri indici (1931 = 100)						
1951 . . . . .	97,2	106,1	101,7	90,1	92,0	91,2
1961 . . . . .	153,7	154,5	152,5	127,7	117,2	124,5

Come si vede dalla tavola 14, l'invecchiamento della popolazione registratosi in tutte le regioni ha contribuito in misura a volte sensibile alle variazioni della mortalità per cirrosi. Più precisamente l'influenza è

Tav. 14 — MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA E RELATIVI NUMERI INDICI NELLE REGIONI ITALIANE  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

REGIONI	QUOZIENTI		NUMERI INDICI	
	1931 Q <sub>31</sub>	1961 Q <sub>61</sub>	$\frac{Q_{61}}{Q_{31}} \cdot 100$	$\frac{Q'_{31}}{Q_{31}} \cdot 100$ (a)
Piemonte - Valle d'Aosta . . . . .	18,6	29,3	157,5	121,4
Liguria . . . . .	16,6	20,9	125,9	82,9
Lombardia . . . . .	14,1	29,7	210,6	157,0
Trentino-Alto Adige . . . . .	14,6	26,1	178,8	148,4
Veneto . . . . .	9,2	25,8	280,4	201,2
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	8,0	31,6	395,0	254,5
Emilia-Romagna . . . . .	11,2	15,5	138,4	93,2
Marche . . . . .	12,9	12,7	98,4	69,5
Toscana . . . . .	10,5	16,6	158,1	108,1
Umbria . . . . .	11,4	16,6	145,6	103,8
Lazio . . . . .	10,6	15,5	146,2	114,8
Campania . . . . .	11,1	11,8	106,3	98,2
Abruzzi e Molise . . . . .	9,9	11,7	118,2	95,5
Puglia . . . . .	10,1	11,8	116,8	101,4
Basilicata . . . . .	10,4	10,4	100,0	86,5
Calabria . . . . .	9,9	9,6	97,0	86,0
Sicilia . . . . .	10,8	10,5	97,2	82,3
Sardegna . . . . .	14,3	13,0	90,9	79,7
ITALIA . . . . .	12,0	18,3	152,5	117,4

$$(a) \frac{Q'_{31}}{Q_{31}} = \frac{\sum q_{61} P_{31}}{\sum q_{31} P_{31}}$$

stata sensibile, ma non determinante, nelle regioni settentrionali (ad eccezione della Liguria e dell'Emilia-Romagna) e nel Lazio, dove l'aumento della mortalità per cirrosi risulta notevole anche sulla base dei quozienti corretti, mentre è stata fondamentale nelle altre regioni, dove, sulla base dei quozienti effettivi, si può parlare solo di una sostanziale stabilizzazione del fenomeno. In particolare, mentre secondo i dati dei quozienti effettivi la mortalità per cirrosi dal 1931 al 1961 sarebbe diminuita solo nella Sardegna, nelle Marche, nella Calabria e nella Sicilia, secondo quelli corretti variazioni negative si sarebbero avute anche nella Liguria, nell'Emilia-Romagna, nella Campania, negli Abruzzi e Molise e nella Basilicata.

Di un certo interesse risultano anche le variazioni territoriali della mortalità per cirrosi che si possono dedurre dalle tavv. 15 e 16, in cui sono riportati i dati relativi al periodo 1960-62 rispettivamente per le regioni italiane e per il gruppo di Paesi industrializzati già preso in considerazione. In tali tavole figurano sia i quozienti effettivi che quelli corretti con il metodo della popolazione tipo e con quello dei coefficienti tipo coincidenti rispettivamente con gli indici di Laspeyres e di Paasche (a). Come dati tipo, sia per

(a) Utilizzando i simboli già introdotti nell'esame delle variazioni temporali ed indicando con  $r$  una generica regione e con  $I$  l'Italia, l'indice normale della mortalità per cirrosi della regione  $r$  rispetto all'Italia può scriversi:

$$\frac{Q_r}{Q_I} = \frac{\frac{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(r)} p_x^{(r)}}{\sum_x^{\omega-1} p_x^{(r)}}}{\frac{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(I)} p_x^{(I)}}{\sum_x^{\omega-1} p_x^{(I)}}} \cdot 100$$

Quello che si ottiene utilizzando il metodo della popolazione tipo è dato da:

$$\frac{Q'_r}{Q_I} \cdot 100 = \frac{\frac{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(r)} p_x^{(I)}}{\sum_x^{\omega-1} p_x^{(I)}}}{\frac{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(I)} p_x^{(I)}}{\sum_x^{\omega-1} p_x^{(I)}}} \cdot 100 = \frac{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(r)} p_x^{(I)}}{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(I)} p_x^{(I)}} \cdot 100$$

ed ha pertanto la forma di un indice di Laspeyres. In più quello che si ricava attraverso il metodo dei quozienti tipo è:

$$\frac{Q_r}{Q_{r''}} \cdot 100 = \frac{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(r)} p_x^{(r)}}{\sum_x^{\omega-1} q_x^{(r)} p_x^{(r)}} \cdot 100$$

ed assume quindi la forma di un indice di Paasche.

Tav. 15 — MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA NELLE REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 1960-62  
(Quozienti effettivi e standardizzati)

REGIONI	MASCHI					FEMMINE					TOTALE				
	Q	Indici (a)	Q'	Indici (a)	$\frac{Q}{Q'} \cdot 100$	Q	Indici (a)	Q'	Indici (a)	$\frac{Q}{Q'} \cdot 100$	Q	Indici (a)	Q'	Indici (a)	$\frac{Q}{Q'} \cdot 100$
Piemonte-Valle d'Aosta . . . . .	45,8	167,2	37,4	139,0	132,6	13,6	134,7	10,9	110,1	103,0	29,3	157,5	23,9	131,3	123,6
Liguria . . . . .	30,7	112,0	23,0	85,5	85,5	11,9	117,8	9,0	90,9	88,1	20,9	112,4	15,8	86,8	85,7
Lombardia . . . . .	47,6	173,7	45,5	169,1	167,0	12,8	126,7	12,0	121,2	116,4	29,7	159,7	28,1	154,4	151,5
Trentino-Alto Adige . . . . .	35,9	131,0	36,3	134,9	134,4	16,6	164,4	16,4	165,7	161,2	26,1	140,3	26,2	144,0	142,6
Veneto . . . . .	38,1	139,1	38,3	142,4	142,7	13,9	137,6	13,8	139,4	133,7	25,8	138,7	25,8	141,8	140,7
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	46,1	168,2	39,1	145,4	145,0	17,9	177,2	14,3	144,4	138,8	31,6	169,9	26,1	143,4	140,4
Emilia-Romagna . . . . .	23,9	87,2	20,6	76,6	76,8	7,4	73,3	6,4	64,6	63,2	15,5	83,3	13,4	73,6	73,5
Marche . . . . .	18,2	66,4	16,6	61,7	63,4	7,4	73,3	6,7	67,7	67,9	12,7	68,3	11,5	63,2	65,1
Toscana . . . . .	25,2	92,0	20,2	75,1	75,9	8,5	84,2	6,8	68,7	67,5	16,6	89,2	13,4	73,6	73,8
Umbria . . . . .	23,4	85,4	20,8	77,3	78,8	9,8	97,0	9,0	90,9	90,7	16,6	89,2	15,0	82,4	84,2
Lazio . . . . .	21,8	79,6	23,3	86,6	86,5	9,6	95,0	10,4	105,1	101,1	15,5	83,3	16,8	92,3	91,1
Campania . . . . .	14,8	54,0	18,4	68,4	68,8	9,0	89,1	10,8	109,1	104,7	11,8	63,4	14,5	79,7	78,1
Abruzzi e Molise . . . . .	15,8	57,7	15,3	56,9	58,0	7,7	76,2	7,4	74,7	72,0	11,7	62,9	11,2	61,5	62,2
Puglia . . . . .	15,0	34,7	17,5	65,1	65,2	8,7	86,1	10,3	104,0	101,1	11,8	63,4	13,8	75,8	75,6
Basilicata . . . . .	12,7	46,4	14,2	52,8	55,7	8,1	80,1	9,2	92,9	94,2	10,4	55,9	11,4	62,6	67,5
Calabria . . . . .	13,3	48,5	16,2	60,2	62,1	6,0	59,4	6,8	68,7	68,2	9,6	51,6	11,2	61,5	63,2
Sicilia . . . . .	14,1	51,5	14,8	55,0	55,5	6,9	68,3	7,5	75,8	71,9	10,5	56,5	11,2	61,4	61,4
Sardegna . . . . .	19,0	69,3	21,0	78,1	78,5	7,0	69,3	8,1	81,8	78,7	13,0	69,9	14,7	80,8	80,7
ITALIA . . . . .	<b>27,2</b>	<b>100,0</b>	<b>26,9</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>10,1</b>	<b>100,0</b>	<b>9,9</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>18,6</b>	<b>100,0</b>	<b>18,2</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

(a) Italia = 100.

TAV. 16 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1960-1962  
(Quozienti effettivi e standardizzati)

PAESI	MASCHI					FEMMINE					TOTALE				
	Q	Indici (a)	Q'	Indici (a)	$\frac{Q}{Q'} \cdot 100$	Q	Indici (a)	Q'	Indici (a)	$\frac{Q}{Q'} \cdot 100$	Q	Indici (a)	Q'	Indici (a)	$\frac{Q}{Q'} \cdot 100$
Belgio . . . . .	11,6	43,0	9,8	36,3	34,7	6,4	62,7	5,2	51,0	50,0	9,6	52,7	7,9	43,4	42,1
Danimarca . . . . .	6,9	25,6	7,8	28,9	22,1	9,0	88,2	8,5	83,3	79,6	8,1	44,5	7,3	40,1	39,3
Finlandia . . . . .	4,6	17,0	5,2	19,2	20,0	2,6	25,5	2,8	27,4	26,8	3,4	18,7	3,8	20,9	20,4
Francia . . . . .	41,6	154,1	37,9	140,4	136,4	19,2	188,2	17,5	171,5	148,8	30,4	167,0	27,2	149,5	138,8
Germania . . . . .	25,3	93,7	22,5	83,3	77,6	12,5	122,5	11,0	107,8	101,6	18,7	102,7	16,5	90,7	85,4
Giappone . . . . .	12,5	46,3	18,2	67,4	63,1	7,3	71,6	10,8	105,9	101,4	8,1	44,5	14,9	81,6	61,8
Norvegia . . . . .	3,8	14,1	3,8	14,1	12,0	3,3	32,4	3,1	30,4	28,2	3,6	19,6	3,5	19,3	18,9
Regno Unito . . . . .	3,5	13,0	3,2	11,9	11,0	2,8	27,5	2,3	22,5	21,4	3,4	18,7	2,6	14,3	15,0
Svezia . . . . .	7,5	27,8	7,1	26,3	22,0	4,5	44,1	4,0	39,2	36,6	5,7	31,3	4,7	25,9	25,2
USA . . . . .	15,1	55,9	15,9	58,9	56,8	7,6	74,5	8,3	81,4	78,4	11,4	62,6	12,8	70,3	64,4
Italia . . . . .	27,0	100,0	27,0	100,0	100,0	10,2	100,0	10,2	100,0	100,0	18,2	100,0	18,2	100,0	100,0

(a) Italia = 100.

la popolazione sia per i quozienti specifici, sono stati assunti quelli dell'Italia. Inoltre, dei quozienti sintetici (popolazione tipo) sono stati calcolati gli indici (Italia = 100), ottenendo in tal modo oltre agli indici normali della mortalità regionale per cirrosi rispetto all'Italia anche gli indici del tipo di quelli di Laspeyres.

Per quanto riguarda le regioni italiane, le forti differenze che si osservano da regione a regione nel quoziente di mortalità per cirrosi, massimo nel Friuli-Venezia Giulia (indice = 169,9) e minimo in Calabria (51,6), pur riducendosi sensibilmente eliminando l'influenza della composizione per età, permangono notevolmente elevate. Le regioni settentrionali infatti, ad eccezione della Liguria e dell'Emilia, presenterebbero ancora una mortalità per cirrosi molto più alta di quella delle regioni centro-meridionali; il massimo risulterebbe spostato nella Lombardia (indice di Laspeyres: 154,4; indice di Paasche: 151,5) ed il minimo in Sicilia (indici di Laspeyres e di Paasche pari a 61,4).

Gli stessi procedimenti per eliminare l'influenza della composizione per età sono stati applicati, assumendo come dati tipo quelli dell'Italia, nell'analisi comparativa della mortalità per cirrosi nei Paesi industrializzati considerati. Anche in questo caso, come per le regioni italiane, le differenze tra le diverse popolazioni si attenuano passando dai quozienti effettivi a quelli corretti, ma restano fortissime. In particolare, la Francia detiene ancora il massimo con un livello circa dieci volte maggiore di quello del Regno Unito: spicca l'elevatissimo valore nella popolazione femminile.

In merito al problema della scelta della popolazione tipo, che può, come è noto, influire anche sensibilmente sui risultati ottenuti (a), ci sembra opportuno sottolineare che, quando come nel nostro caso le differenze risultanti nei quozienti corretti sono molto elevate e d'altra parte due metodi diversi portano a risultati molto vicini, non possono sorgere perplessità circa le indicazioni che si traggono dai risultati ottenuti. Esse sono molto chiare e possono essere così sintetizzate:

— l'influenza delle variazioni temporali della struttura per età appare determinante solo nel caso, registratosi peraltro in diverse regioni meridionali italiane, della sostanziale stabilizzazione della mortalità per cirrosi su un livello relativamente basso;

— tale influenza pare invece abbia contribuito in modo sensibile, ma non determinante, al forte aumento della mortalità per cirrosi registratosi negli ultimi 30 anni in diverse regioni settentrionali e di conseguenza nel complesso del Paese;

---

(a) Sulle principali critiche portate al metodo della popolazione tipo e dei quozienti tipo cfr., ad esempio, N. FEDERICI: *Lezioni di demografia* (Ed. De Sanctis, Roma, 1964).

— sotto il profilo territoriale, poi, l'influenza della struttura per età risulta poco sensibile sia per le regioni italiane che per il gruppo dei Paesi considerati.

9. Un ultimo aspetto che ci pare utile esaminare con particolare attenzione è quello delle caratteristiche differenziali per sesso ed età della mortalità per cirrosi, congiuntamente considerate.

Come si vede dalla tavola 17, in cui sono riportati per le regioni italiane e per tutti i Paesi considerati i numeri indici della mortalità maschile in alcune classi di età, fatta uguale a 100 quella femminile, il fenomeno della supermortalità maschile è presente in tutte le età. Le sole eccezioni riguardano la Danimarca per le età superiori ai 60 anni, la Norvegia per quelle superiori ai 75 anni e la Finlandia per la sola classe di età 70-75 anni. E' da osservare anche che i dati degli indici oscillano fortemente da una classe di età all'altra, senza che in genere si riesca a cogliere un chiaro andamento della supermortalità maschile per cirrosi al variare dell'età. Inoltre, come si rileva dalla tavola 18 dove per il gruppo dei Paesi considerati sono stati calcolati gli indici anche per il periodo 1956-58, il fenomeno della supermortalità maschile pare vada accentuandosi (a). E' da sottolineare infine che la notevole supermortalità maschile che si osserva per tutte le circoscrizioni sulla base dei quozienti generali effettivi non si attenua se si prendono in esame quelli corretti (tavv. 15 e 16).

#### OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

10. Nelle pagine precedenti abbiamo avuto modo di porre in luce alcune caratteristiche essenziali della mortalità per cirrosi epatica, che riteniamo opportuno richiamare:

— dopo un periodo di graduale diminuzione si è registrato negli ultimi trenta anni un fortissimo aumento, che peraltro non si è verificato con la stessa intensità in tutte le circoscrizioni (in alcune regioni meridionali si è avuta un'evidente stabilizzazione);

— agli attuali livelli si rileva una variabilità territoriale notevole, sia che si esaminino i dati delle regioni italiane che quelli di altri Paesi;

— sia per i maschi che per le femmine le curve di mortalità presentano un andamento parabolico abbastanza simile nelle varie circoscrizioni considerate;

— vi è una fortissima supermortalità maschile che pare vada accentuandosi nonostante si stia verificando un'attenuazione di quelle diffe-

(a) Tale particolarità è stata peraltro messa in luce per l'Italia dal Di Comite che ha calcolato le probabilità di morte per cirrosi con riferimento all'età ed al sesso ed ai tre periodi 1899-1902, 1950-53, 1960-62 (cfr. DI COMITE: *Aspetti della mortalità per cirrosi epatica*. Annali della Facoltà di Economia e Commercio dell'Università di Bari, vol. XX).

Tav. 17 — RAPPORTI TRA I QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA MASCHILI E QUELLI FEMMINILI NELLE REGIONI ITALIANE E IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1960-1962, PER CLASSI DI ETÀ

(Quozienti femminili = 100)

CIRCOSCRIZIONI TERRITORIALI	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-ω	TOTALE
<i>Regioni italiane</i>											
Piemonte-Val d'Aosta . . . . .	567,9	229,2	403,5	448,9	504,6	340,2	413,5	406,6	351,1	279,5	336,8
Liguria . . . . .	623,1	269,8	366,7	227,6	307,0	274,9	247,3	345,0	585,3	233,8	258,0
Lombardia . . . . .	488,2	261,9	535,5	419,7	471,6	485,4	399,2	408,4	349,1	376,7	371,9
Trentino-Alto Adige . . . . .	261,4	190,4	156,5	206,4	204,0	329,2	244,6	213,1	303,9	454,2	216,3
Veneto . . . . .	393,8	459,4	418,5	325,2	346,9	309,7	300,5	277,6	291,6	158,9	274,1
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	198,3	433,3	463,1	250,3	360,0	397,2	344,0	180,2	191,4	331,5	257,5
Emilia-Romagna . . . . .	276,2	311,5	226,5	294,5	489,1	391,5	363,6	398,3	515,2	171,4	323,0
Umbria . . . . .	—	169,7	345,9	567,6	150,1	213,5	300,9	382,1	226,6	183,4	238,8
Toscana . . . . .	248,1	148,3	441,2	319,3	261,8	281,7	247,6	424,0	375,4	314,8	296,5
Marche . . . . .	—	725,0	—	373,4	442,2	220,5	275,2	236,6	266,7	104,7	245,9
Lazio . . . . .	283,3	234,7	305,1	287,0	283,4	251,9	302,1	269,9	243,8	104,1	227,1
Campania . . . . .	530,8	306,3	282,4	345,2	149,3	193,7	217,3	176,2	127,9	162,1	164,4
Abruzzi e Molise . . . . .	421,4	177,3	126,1	216,4	335,2	349,2	176,0	206,3	626,9	135,8	205,2
Puglia . . . . .	215,4	230,4	431,3	199,4	172,9	128,9	248,2	221,0	177,4	239,3	172,4
Basilicata . . . . .	197,4	154,9	—	—	141,4	106,2	241,4	161,1	196,6	164,4	156,8
Calabria . . . . .	104,4	567,8	168,8	410,8	689,2	369,3	243,1	199,8	92,4	247,4	221,7
Sicilia . . . . .	163,9	315,6	261,4	422,4	180,5	181,7	229,0	211,3	212,7	273,9	204,3
Sardegna . . . . .	505,0	356,8	377,6	684,6	341,4	147,5	470,5	185,7	309,0	260,2	271,4
ITALIA . . . . .	<b>348,8</b>	<b>277,9</b>	<b>375,8</b>	<b>346,7</b>	<b>334,0</b>	<b>302,0</b>	<b>314,3</b>	<b>295,0</b>	<b>279,0</b>	<b>220,2</b>	<b>271,3</b>
<i>Paesi</i>											
Belgio . . . . .	135,3	147,1	221,3	222,2	248,6	233,7	289,2	193,7	207,8	203,6	181,3
Danimarca . . . . .	200,0	200,0	300,0	116,7	158,3	81,8	91,2	57,5	70,7	70,7	76,7
Finlandia . . . . .	200,0	300,0	600,0	333,3	250,0	188,8	169,2	92,0	292,3	150,3	176,9
Francia . . . . .	117,8	135,7	173,4	209,8	261,9	307,2	314,3	369,3	378,8	340,8	216,7
Germania . . . . .	252,4	342,4	377,2	378,4	328,1	295,1	245,7	215,1	176,8	149,6	202,4
Giappone . . . . .	500,0	300,0	250,0	223,1	215,8	203,8	197,3	189,5	173,2	195,7	171,2
Norvegia . . . . .	100,0	300,0	150,0	266,6	300,0	200,0	150,0	173,3	81,0	63,3	115,2
Regno Unito . . . . .	100,0	200,0	189,5	185,3	148,1	144,0	155,6	131,3	131,8	157,6	125,0
Svezia . . . . .	100,0	400,0	200,0	240,0	214,3	220,0	236,4	168,4	116,0	214,8	166,7
USA . . . . .	140,8	157,3	174,3	209,6	257,3	258,5	300,0	263,6	226,5	194,1	198,7



Tav. 18 — RAPPORTI TRA I QUOZIENTI DI MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA MASCHILI E QUELLI FEMMINILI IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1956-1958, PER CLASSI DI ETÀ' (Quozienti femminili = 100)

PAESI	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-∞
Italia . . . . .	226,9	289,7	283,1	280,5	311,0	313,1	339,8	279,2	243,5	165,5
Germania . . . . .	315,4	293,5	352,1	318,3	291,8	265,1	231,2	205,4	170,9	149,4
Francia . . . . .	109,8	133,3	170,3	200,9	243,3	276,1	318,0	365,4	344,5	275,3
Belgio . . . . .	145,5	181,5	211,4	230,0	255,0	252,4	261,3	206,3	180,8	201,0
Regno Unito . . . . .	233,3	176,9	166,7	125,0	167,3	143,7	136,5	134,7	162,7	164,7
Svezia . . . . .	350,0	310,0	284,6	278,6	172,8	191,9	185,5	129,7	146,7	116,9
Finlandia . . . . .	200,0	333,3	456,5	238,1	228,3	296,2	151,6	161,5	89,8	109,2
Norvegia . . . . .	80,0	260,0	154,5	133,3	223,1	252,3	283,6	77,3	121,7	250,8
Danimarca . . . . .	216,7	30,0	102,2	84,7	80,6	79,3	92,7	60,6	57,8	69,6
USA . . . . .	139,1	162,6	200,7	223,1	239,9	267,6	288,7	254,8	197,6	165,3
Giappone . . . . .	190,0	207,5	195,7	205,0	193,9	196,6	181,5	180,7	190,4	167,9

renze nelle condizioni di vita tra i due sessi che erano notoriamente considerate come uno dei fattori determinanti tale supermortalità;

— l'influenza delle variazioni nella composizione per età della popolazione è risultata in genere importante, ma non determinante, per quanto riguarda l'evoluzione temporale e quasi trascurabile per quanto riguarda la distribuzione territoriale;

— di conseguenza, si osserva un andamento che non sembra connesso con nessuno degli indici dell'evoluzione demografica tradizionalmente utilizzati; ad esempio presentano una bassa mortalità per cirrosi regioni come la Toscana e l'Emilia caratterizzate da elevati valori della vita media alla nascita e dell'indice di vecchiaia ed altre come la Puglia aventi una situazione del tutto diversa (tav. 19).

Tali caratteristiche inducono a ritenere che la mortalità per cirrosi epatica abbia un carattere del tutto particolare per cui risulta arduo inquadrarla in una classificazione delle cause di morte in ampi settori, anche se si adotta un criterio semplice quale quello della similarità delle cause e delle rispettive curve di mortalità (a). Comunque, come già rilevato, le enormi differenze territoriali che si riscontrano anche nell'ambito di uno stesso Paese inducono a ritenere di fondamentale importanza l'influenza dei fattori esogeni, in particolare di quelli che agiscono solo

(a) In base a tale criterio i più comuni tipi sono: tipo Pearson con un massimo nella parte destra della curva (come nel caso della mortalità per tumori); tipo logistico (malattie cardiovascolari); tipo parabola con un solo vertice ed un minimo sulla sinistra (malattie infettive).

Tav. 19 — QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA, INDICI DI VECCHIAIA E VITA MEDIA ALLA NASCITA NELLE REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 1960-62

REGIONI	QUOZIENTI DI MORTALITÀ (a)			INDICI DI VECCHIAIA			VITA MEDIA		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
Piemonte-Valle d'Aosta	45,8	13,6	29,3	85,2	117,8	101,1	66,6	72,4	69,5
Liguria . . . . .	30,7	11,9	20,9	93,2	127,5	110,0	69,0	74,3	71,6
Lombardia . . . . .	47,6	12,8	29,7	54,8	76,7	65,5	65,3	71,9	68,6
Trentino-Alto Adige . .	35,9	16,6	26,1	45,0	60,5	52,6	65,1	71,9	68,4
Veneto . . . . .	38,1	13,9	25,8	46,1	64,0	54,8	66,8	72,9	69,8
Friuli-Venezia Giulia .	46,1	17,9	31,6	69,6	106,2	87,4	66,8	73,2	70,0
Emilia-Romagna . . . .	23,9	7,4	15,5	67,5	90,2	78,6	68,0	74,2	71,0
Toscana . . . . .	25,2	8,5	16,6	76,1	102,2	88,9	69,0	74,2	71,6
Marche . . . . .	18,2	7,4	12,7	53,6	74,4	63,7	69,1	74,0	71,6
Umbria . . . . .	23,4	9,8	16,6	60,4	75,2	67,6	69,4	73,4	71,4
Lazio . . . . .	21,8	9,6	15,5	41,1	56,5	48,6	68,5	73,4	71,0
Abruzzi e Molise . . . .	15,8	7,7	11,7	46,8	65,8	56,1	68,8	72,2	70,6
Campania . . . . .	14,8	9,0	11,8	28,5	41,7	34,9	66,1	70,2	68,2
Puglia . . . . .	15,0	8,7	11,8	32,3	41,6	36,9	67,0	70,5	68,8
Basilicata . . . . .	12,7	8,1	10,4	31,1	39,9	35,4	67,5	70,2	68,8
Calabria . . . . .	13,3	6,0	9,6	27,9	41,7	34,6	69,9	71,5	70,3
Sicilia . . . . .	14,1	6,9	10,5	38,4	50,0	44,0	68,4	71,2	69,8
Sardegna . . . . .	19,0	7,0	13,0	35,4	43,0	39,1	69,3	73,3	71,3
ITALIA . . . . .	<b>27,4</b>	<b>10,1</b>	<b>18,6</b>	<b>48,1</b>	<b>65,9</b>	<b>56,8</b>	<b>67,2</b>	<b>72,2</b>	<b>69,7</b>

(a) Per 100.000 abitanti.

su una determinata parte della popolazione (come l'alcool) e per i quali ha un peso essenziale la resistenza del singolo individuo (a).

E' da osservare inoltre che l'influenza di un fattore esogeno, quale il consumo dell'alcool, sulla composizione per età dei morti per cirrosi epatica può essere diversa nei vari Paesi a seconda delle abitudini e della legislazione. In Inghilterra, ad esempio, vige il divieto di vendere alcoolici nei locali pubblici ad individui al di sotto di una determinata età; in Francia, invece, è ancora viva l'abitudine di somministrare bevande alcoliche, in particolare vino, anche ai bambini di età inferiore ad un anno e ciò in quanto in determinati ambienti si attribuiscono al vino proprietà terapeutiche.

11. Ciò premesso, risulterebbe interessante cercare di distinguere, nella mortalità per cirrosi, la parte dovuta essenzialmente a fattori am-

(a) La resistenza ad un determinato fattore patogeno può essere evidentemente diversa da popolazione a popolazione; ad esempio, la proporzione dei forti fumatori di sigarette è più alta in Giappone che in USA (KEYS A.: *Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries*. Act. Med. Scand. Suppl. n. 460, 1967) e tuttavia il cancro del polmone in Giappone è circa un quarto degli USA.

bientali da quella legata al fattore genetico (a). A tal fine, è stata tentata l'applicazione di un procedimento recentemente impostato da J. V. Joossens (b) che ha analizzato le variazioni temporali e territoriali della mortalità in relazione al sesso, all'età ed alle principali cause di decesso. Tale Autore ha in particolare ipotizzato l'esistenza nelle varie popolazioni di un fattore genetico legato presumibilmente al cromosoma X (c). Questa ipotesi, peraltro, non nega l'importanza dei fattori esogeni, di cui si sarebbe individuato un indice che ne misurerebbe l'influenza, ma prevede, come già accennato, che essi possano provocare variazioni della mortalità in tutte le età e nella stessa direzione nei due sessi.

Joossens ha impostato e via via ampliato il suo metodo di analisi attraverso una serie di lavori, in ciascuno dei quali ha esaminato le regolarità poste in luce dalle relazioni analitiche tra la mortalità e l'età. Inoltre ha modificato le interpretazioni suggerite dalle risultanze delle antecedenti ricerche alla luce dei nuovi risultati e di una più matura riflessione su quelli precedenti. Anche se nel suo ultimo lavoro ha tentato di dare un'interpretazione unitaria dei diversi risultati ottenuti, ci sembra che sussistano ancora difficoltà di comprensione, per cui ci pare opportuno, nella descrizione del suo metodo, tentare un approccio diverso (soprattutto statistico e non genetico) che, a nostro avviso, rende meno ardua la comprensione della meccanica e dei limiti del procedimento.

Considerate più popolazioni, appartenenti a diversi Paesi o regioni, ed esaminate per ciascuna causa di morte le relative curve di mortalità,

---

*Alla compilazione del paragrafo 11 ha collaborato il Dott. Paolo Pasquali dell'Istituto di Demografia dell'Università di Roma, che ha effettuato un'attenta ed intelligente revisione critica del testo.*

(a) Come è noto, in ogni individuo si deve distinguere l'aspetto esterno, o fenotipo, dal patrimonio ereditario, o genotipo. Il fenotipo può essere modificato da fattori esterni senza però che le variazioni siano ereditarie in quanto, come dimostrato da numerose ricerche tra cui quella famosa del botanico W. Johannsen, non acquisite dal genotipo. Il genotipo è il complesso delle informazioni genetiche che sono trasmesse da ciascun genitore al discendente secondo le leggi dell'ereditarietà di Mendel. La costituzione si può definire come l'insieme delle caratteristiche corporee e psichiche dell'individuo, il modo di comportarsi, la resistenza alle malattie. Essa è influenzata da due ordini di fattori: ereditari e ambientali. Un tentativo di distinguere gli effetti dei due gruppi di fattori è stato fatto studiando i gemelli monocoriali (derivanti cioè dallo stesso uovo), che hanno il medesimo patrimonio ereditario e le cui eventuali differenziazioni costituzionali non sono a questo attribuibili (si veda A. KUHN: *La teoria dell'ereditarietà*. Einaudi Ed., Torino 1942). Lo studio viene condotto nel modo seguente:

— si confrontano le differenze per un determinato carattere che si riscontrano in coppie di gemelli monocoriali, per alcune delle quali le condizioni ambientali sono le medesime per entrambi i membri della coppia, mentre per altre sono diverse. In tal modo si riesce a valutare l'influenza dell'ambiente su un genotipo identico;

— si confrontano le differenze riscontrate in coppie di gemelli monocoriali con quelle relative a coppie di gemelli bicoriali (derivanti da due distinti ovuli). In tal modo si riesce a valutare l'influenza di un diverso patrimonio ereditario sulla estrinsecazione delle differenze di un dato carattere. — (b) Cfr. J. V. JOOSSENS, E. MEULEPAS: *The sex ratio of mortality*. Op. cit. — (c) Cfr. J. V. JOOSSENS: *The parameters of arteriosclerosis mortality* (Act. Cardiologica, Supplementum XI, 1966, 145) e *La relation entre la mortalité par artériosclérose et par toutes causes* (in pubblicazione).

distinte per sesso, al variare dell'età, la spezzata ottenuta riportando sull'asse delle ascisse l'età e sull'asse delle ordinate i quozienti specifici di mortalità per la causa considerata può essere interpolata, e da una certa età in poi con soddisfacente accostamento, da una funzione potenza, vale a dire in scala doppio-logaritmica da una retta. Per una determinata popolazione e per una determinata causa, utilizzando i simboli tradizionali, possono scriversi le due seguenti relazioni, corrispondenti rispettivamente al sesso maschile ed a quello femminile:

$$\log q_x^{\text{♂}} = a^{\text{♂}} + b^{\text{♂}} \log x \quad (1)$$

$$\log q_x^{\text{♀}} = a^{\text{♀}} + b^{\text{♀}} \log x \quad (2)$$

da cui, sottraendo la (2) dalla (1), si ha:

$$\log q_x^{\text{♂}} - \log q_x^{\text{♀}} = (a^{\text{♂}} - a^{\text{♀}}) + (b^{\text{♂}} - b^{\text{♀}}) \log x \quad (3)$$

Pertanto, se con  $M_s$  si indica l'età dell'isomortalità per sesso, vale a dire l'età in cui la mortalità maschile, per quella popolazione e per quella causa, è uguale a quella femminile, dalla (3), annullandosi il primo termine, si ottiene:

$$\log M_s = \frac{-a^{\text{♂}} + a^{\text{♀}}}{b^{\text{♂}} - b^{\text{♀}}} \quad (4)$$

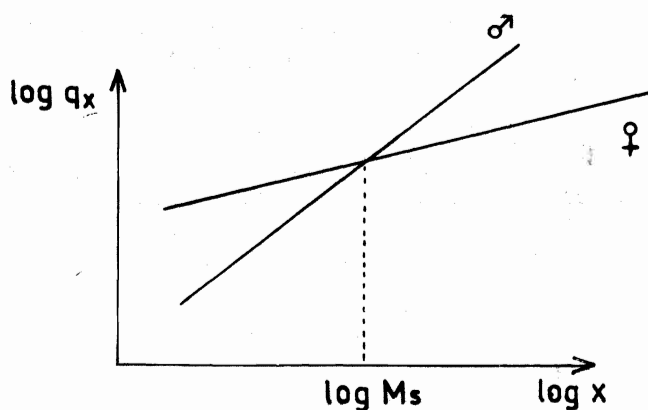
Ricavando dalla (4) l'espressione di  $(a^{\text{♂}} - a^{\text{♀}})$  e sostituendo nella (3), si ha:

$$\log q_x^{\text{♂}} - \log q_x^{\text{♀}} = (b^{\text{♂}} - b^{\text{♀}}) (\log x - \log M_s) \quad (5)$$

La relazione (5) mette in luce che le differenze in scala logaritmica tra i quozienti di mortalità maschili e femminili, corrispondenti ad una stessa età  $x$ , variano, al variare dell'età, in funzione della differenza tra i valori di  $b$  e della distanza in scala logaritmica tra l'età  $x$  e l'età dell'isomortalità per sesso. Solo in corrispondenza dell'età dell'isomortalità per sesso  $M_s$  tali differenze risultano nulle e sono perciò indipendenti dalle differenze tra i valori di  $b$ . Come si vede dal grafico riportato nella pagina seguente, oltre che dalla formula (5), le differenze in scala logaritmica tra la mortalità di un sesso e quella dell'altro diminuiscono al crescere dell'età via via che ci si avvicina all'età  $M_s$ , per poi aumentare gradualmente, ma con segno opposto.

A questo punto ci sembra indispensabile accennare ai principali risultati ottenuti nelle ricerche del Joossens ed in quelle effettuate in Italia nel 1966 per le malattie cardiovascolari (a) per ciò che concerne i valori di  $b$  e di  $M_s$ , che costituiscono i parametri della relazione (5).

(a) PUDDU V., MENOTTI A., NATALE M.: *L'isomortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane*. Difesa Sociale, vol. IV, Roma, 1966.



Effettuando le interpolazioni suddette per alcuni Paesi europei ed extra-europei, ovvero per tutte le regioni italiane, sono state riscontrate le seguenti regolarità: ♂ ♀

— le differenze ( $b - \bar{b}$ ) presentano segno costante nell'ambito di alcuni gruppi di cause di morte e precisamente: segno positivo nel caso dei tumori e delle malattie infettive e parassitarie; segno negativo nel caso delle malattie cardiovascolari e del diabete;

— l'età dell'isomortalità per sesso  $M_s$  è, per una stessa causa di morte, approssimativamente uniforme da un punto di vista territoriale; in particolare, nel caso dei tumori,  $M_s$  è un'età intermedia (di norma non superiore ai 50 anni), mentre per le malattie cardiovascolari è un'età senile, non inferiore agli 80 anni.

Per una determinata causa, la prevalenza sistematica dei valori di  $b$  relativi ad un sesso rispetto a quelli dell'altro sesso potrebbe attribuirsi, oltre che a fattori endogeni, anche a fattori esogeni, in quanto accanto a fattori esogeni uguali per i due sessi, come il clima, le condizioni igienico-sanitarie, il grado d'inquinamento dell'acqua e dell'aria, ve ne sono altri sensibilmente diversi, quali quelli legati alle differenze di vita dei due sessi, con riferimento in special modo al lavoro svolto. Ad esempio, in alcune zone gli uomini lavorano nelle miniere o nelle industrie siderurgiche mentre le donne o lavorano in ambienti più sani o risultano casalinghe.

I risultati dei vari studi prima ricordati fanno scartare però l'ipotesi dell'influenza dei fattori esogeni; infatti, per una determinata causa, le differenze tra i valori dei  $b$  relativi ad un sesso e quelli relativi all'altro risultano dello stesso segno in tutte le unità territoriali considerate, pur avendosi condizioni di vita differenti ed una diversa partecipazione della donna alla vita sociale.

12. Il procedimento fin qui esposto si può estendere, con le limitazioni interpretative e metodologiche che saranno successivamente illu-

strate, al caso di popolazioni, dello stesso sesso o di entrambi i sessi, appartenenti a più unità territoriali e soggette alla stessa causa di morte. E' evidente che in tale caso non vi potrà essere una unica età in cui sono nulle le differenze di mortalità tra le varie popolazioni, ma si dovrà introdurre un'età  $M$ , in cui le differenze di mortalità tra le varie popolazioni risultano minime. Ciò rappresenta una modifica del metodo fatta dallo stesso Joossens e ripresa nella ricerca condotta in Italia sulle malattie cardiovascolari. Più precisamente, in tali studi, considerata una causa di morte ed un determinato sesso o l'insieme dei due sessi, sono state effettuate le interpolazioni delle spezzate di mortalità, ottenendo tanti valori di  $b$  quante erano le popolazioni considerate, e si è determinata quindi l'età  $M$  dell'isomortalità tra popolazioni (a).

I valori di  $b$  sono stati considerati dal Joossens come valori legati alle caratteristiche genetiche della popolazione (b), mentre la graduatoria dei logaritmi della mortalità all'età  $M$  è stata assunta come il parametro più idoneo a rappresentare le differenze di condizioni ambientali. Tale ultima affermazione, una volta ammessa la validità della prima, può trovare due giustificazioni:

— dato che, secondo tutti i risultati ottenuti, risulta nulla la correlazione tra  $\log q_M$  e  $b$ , le differenze tra i  $\log q_M$ , essendo indipendenti da fattori genetici, non possono che dipendere da caratteristiche ambientali;

— l'età  $M$  può, come ha indicato Joossens, essere valutata come media geometrica delle età dell'isomortalità per sesso  $M_s$ , che, come detto, sono le uniche età in cui le differenze di mortalità tra i due sessi non sono influenzate dalle differenze tra i valori di  $b$ .

Le ipotesi avanzate dal Joossens nel caso dell'isomortalità tra popolazioni diverse suscitano, a nostro giudizio, chiare perplessità se si fa riferimento ad alcune forme patologiche. In effetti, l'affermazione che per ogni popolazione il  $b$  relativo ad una determinata causa sia un parametro legato alle caratteristiche genetiche equivale ovviamente all'ipotesi che, per quella causa, i fattori ambientali producano spostamenti della curva di mortalità paralleli all'asse delle ascisse. Ciò è inammissibile soprattutto per quelle cause, come le malattie infettive e parassitarie ed i tumori, in cui i fattori selettivi esercitano una più evidente influenza. Tra due popolazioni soggette a fattori ambientali del tutto diversi, il  $b$

(a) In pratica, l'età  $M$  è quella per la quale risulta minima la somma dei quadrati degli scarti tra i quozienti di mortalità relativi alle varie popolazioni considerate. Se le popolazioni sono in numero di  $n$ , la condizione base sarà data dalla espressione:

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n [\log q_x^i - \log q_x^j]^2 = \text{minimo} \quad i \neq j$$

Si dimostra che l'età dell'isomortalità tra popolazioni si ottiene interpolando linearmente i valori di  $b$  e  $-a$  relativi alle varie popolazioni, risultando  $M$  pari all'anti-logaritmo del coefficiente angolare della retta interpolatrice. - (b) Più precisamente, l'Autore fa risalire il  $b$  al cromosoma sessuale X. Cfr. J. V. JOOSSENS, E. MEULEPAS: *The sex ratio...* op. cit.

per le malattie infettive e parassitarie è ovviamente maggiore per la popolazione caratterizzata da condizioni ambientali migliori. Inoltre, l'ipotesi che l'ambiente determini soltanto spostamenti della curva di mortalità paralleli all'asse delle età sembra poco attendibile per quelle cause, in particolare la cirrosi, nelle quali sono particolarmente influenti i fattori esogeni, quali il fumo e l'alcool, che per effetto dei diversi regimi di vita ed anche delle diverse legislazioni possono agire a partire da età diverse. In tale situazione è da ritenere che ne risulti subordinata non solo l'altezza ma anche la forma della curva di mortalità. In definitiva, ci sembra di poter concludere che per una determinata causa la differenza tra il valore di  $b$  dei due sessi in una stessa unità territoriale possa farsi risalire essenzialmente a fattori di natura genetica, mentre le differenze tra i valori di  $b$  di diverse popolazioni avrebbero per causa più che caratteri genetici fattori ambientali; anzi, questi ultimi avrebbero un'importanza prevalente nel caso di forme patologiche, quali i tumori e le malattie infettive, per le quali particolarmente importante risulta l'influenza dei fattori selettivi.

Prima di terminare l'argomento, ci sembra quasi superfluo precisare che le perplessità sul significato di  $b$ , ora esposte, infirmano la validità della graduatoria dei quozienti di mortalità all'età dell'isomortalità quale indice delle differenze dei fattori ambientali tra le varie popolazioni nel caso dei tumori e soprattutto delle malattie infettive, in quanto in tali casi il  $b$  non può considerarsi del tutto indipendente da tali fattori. Infatti, a parità di altre condizioni, più l'ambiente è depresso maggiore è la mortalità infantile dovuta a cause esogene e quindi minore è l'inclinazione della curva di mortalità per malattie infettive. Pertanto, il fatto che la mortalità teorica all'età dell'isomortalità sia, entro certi limiti, indipendente da  $b$  non deve far presumere che su questa non influiscano i fattori genetici bensì solo quelli ambientali.

13. Sulla base di quanto detto era da aspettarsi che il metodo di Joossens applicato alla cirrosi portasse a dei risultati lasciando adito a diverse perplessità; tali in effetti sono da ritenersi alcuni dati da noi ottenuti sia per le regioni italiane che per i Paesi considerati. Anche volendo escludere infatti le popolazioni poco numerose e nelle quali il fenomeno si è manifestato con scarsa intensità, appare di difficilissima interpretazione il fatto che in Francia e in Italia e, considerando le regioni, in Lombardia e in Piemonte il  $b$  dei maschi sia risultato superiore a quello delle femmine (tavv. 20 e 21), mentre il contrario avviene in Germania e, per le regioni, nel Veneto. Invece, per alcune delle principali malattie cardiovascolari (n. nosologici 420, 420-422), e ciò si ricorda a conferma della validità del metodo per tali cause, i valori regionali dei  $b$  dei maschi sono tutti sensibilmente inferiori a quelli delle femmine

Tav. 20 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA NELLE REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 1960-62  
APPLICAZIONE DEL METODO DI JOOSSENS (a)

REGIONI	MASCHI		FEMMINE	
	b	r	b	r
Piemonte-Valle d'Aosta . . . . .	3,809	0,972	3,797	0,950
Liguria . . . . .	4,681	0,985	5,413	0,963
Lombardia . . . . .	3,381	0,970	3,282	0,960
Trentino-Alto Adige . . . . .	3,723	0,976	3,491	0,982
Veneto . . . . .	3,525	0,971	4,202	0,977
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	3,031	0,960	3,176	0,944
Emilia-Romagna . . . . .	5,154	0,991	4,475	0,989
Marche-Umbria . . . . .	4,829	0,969	6,049	0,943
Toscana . . . . .	4,729	0,989	3,849	0,976
Lazio . . . . .	4,318	0,979	4,304	0,983
Campania . . . . .	3,931	0,984	5,508	0,963
Abruzzi e Molise . . . . .	4,450	0,980	4,684	0,961
Puglia . . . . .	3,844	0,996	4,256	0,944
Basilicata-Calabria . . . . .	3,859	0,987	3,828	0,885
Sicilia . . . . .	4,128	0,994	4,293	0,961
Sardegna . . . . .	3,540	0,973	4,667	0,939
ITALIA . . . . .	<b>4,730</b>	<b>0,992</b>	<b>4,595</b>	<b>0,990</b>

(a) Interpolazione con la funzione doppio-logaritmica per le età da 35 a 75 anni: valori del coefficiente angolare  $b$  e del coefficiente di correlazione  $r$  di Bravais.

Tav. 21 — MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1960-62. APPLICAZIONE DEL METODO DI JOOSSENS (a)

PAESI	MASCHI		FEMMINE	
	b	r	b	r
Belgio . . . . .	4,910	0,986	4,178	0,998
Danimarca . . . . .	4,346	0,976	6,197	0,996
Finlandia . . . . .	3,978	0,980	4,958	0,972
Francia . . . . .	4,229	0,972	2,422	0,929
Germania . . . . .	4,990	0,994	5,380	0,998
Giappone . . . . .	4,165	0,997	4,932	0,997
Norvegia . . . . .	4,792	0,980	4,516	0,983
Regno Unito . . . . .	4,087	0,986	3,959	0,984
Svezia . . . . .	4,915	0,970	4,676	0,981
USA . . . . .	2,417	0,928	1,255	0,822
Italia . . . . .	4,728	0,992	4,593	0,990

(a) Interpolazione con la funzione doppio-logaritmica per le età da 35 a 75 anni: valori del coefficiente angolare  $b$  e del coefficiente di correlazione  $r$  di Bravais.



(tav. 22). A differenza di quanto avviene per la cirrosi in questi casi non vi è un fondamentale fattore ambientale che agisce, secondo le diverse abitudini, in età diverse, ma un complesso di diversi fattori, molti dei quali iniziano la propria azione fin dalle prime età. I risultati ottenuti

Tav. 22 — VALORI DI « b » PER ALCUNE CAUSE DI MORTE NELLE REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 1961-1962, PER SESSO (a)

REGIONI	420		420-422	
	M	F	M	F
Piemonte-Valle d'Aosta . . . . .	4,135	5,998	6,321	7,681
Liguria . . . . .	4,531	6,384	6,892	8,237
Lombardia . . . . .	4,072	6,730	6,016	7,929
Trentino-Alto Adige . . . . .	4,233	6,087	5,945	7,332
Veneto . . . . .	4,560	6,673	6,434	8,004
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	5,287	6,890	6,875	7,891
Emilia-Romagna . . . . .	4,632	6,900	6,345	8,114
Marche . . . . .	4,921	6,624	6,564	7,570
Toscana . . . . .	4,617	6,855	6,414	8,255
Umbria . . . . .	4,917	6,249	6,382	7,377
Lazio . . . . .	4,839	6,743	6,262	7,805
Campania . . . . .	4,735	6,090	6,796	7,702
Abruzzi e Molise . . . . .	5,056	6,243	6,848	7,335
Puglia . . . . .	5,222	5,909	6,934	7,499
Basilicata . . . . .	4,695	5,544	6,493	7,228
Calabria . . . . .	4,787	5,355	6,599	6,871
Sicilia . . . . .	4,610	6,060	6,421	7,104
Sardegna . . . . .	3,993	5,732	5,894	7,014

(a) Dati tratti da V. PUDDU, A. MENOTTI, M. NATALE: *L'isomortalità per malattie cardiovascolari nelle regioni italiane*, Istituto Italiano di Medicina Sociale, Roma 1966.

appaiono poi assurdi, e ciò può essere posto in relazione anche con il ristretto numero dei casi, per quanto riguarda l'isomortalità per sesso, che nelle regioni varierebbe da 0 ad oltre 3.000 anni (tav. 23).

Per quanto riguarda poi l'esame comparativo dell'indice collegato con caratteristiche genetiche ( $b$ ) e di quello legato all'ambiente ( $\log R_M$ ), i risultati ottenuti non appaiono, ad un primo esame, del tutto inattendibili. Secondo tali risultanze infatti non sussisterebbero sistematiche differenze nel parametro  $b$  tra il Nord e il Sud d'Italia (tav. 20), mentre differenze sensibili si rileverebbero chiaramente soprattutto per i maschi nei quozienti teorici all'età dell'isomortalità, la cui graduatoria, come abbiamo detto, potrebbe essere considerata idonea a rappresentare i fattori ambientali (tav. 24). Inoltre, i valori di  $\log R_M$  sarebbero non correlati con i valori di  $\log b$  ma correlati con quelli di  $\log R_S$ , dove

TAV. 23 — VALORI DELL'ETÀ DELL'ISOMORTALITÀ NELLA CIRROSI EPATICA NELLE REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 1960-1962

REGIONI	Età	REGIONI	Età
Piemonte-Valle d'Aosta . . .	..	Lazio . . . . .	..
Liguria . . . . .	259,2	Campania . . . . .	98,0
Lombardia . . . . .	..	Abruzzi e Molise . . . . .	2.138,0
Trentino-Alto Adige . . . . .	1,7	Puglia . . . . .	359,6
Veneto . . . . .	340,9	Basilicata-Calabria . . . . .	..
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	3.259,0	Sicilia . . . . .	2.496,0
Emilia-Romagna . . . . .	8,5	Sardegna . . . . .	161,6
Umbria-Marche . . . . .	147,9		
Toscana . . . . .	15,0	ITALIA . . .	<b>0,1</b>

$R_s$  indica il quoziente standardizzato (di cui alla tavola 14) che verrebbe perciò a dipendere essenzialmente dai fattori ambientali (a).

In definitiva, anche l'applicazione del procedimento di Joossens e Meulepas, pur stando notevoli perplessità, confermerebbe la primaria importanza dei fattori esogeni nel determinare la graduatoria in base alla mortalità per cirrosi, delle popolazioni considerate.

14. Riteniamo indispensabile terminare il presente studio accennando ad un problema che forse inconsciamente ha rappresentato il fine ultimo di ricerche, come quelle dell'applicazione del metodo di Joossens e Meulepas, che abbiamo tentato pur rendendoci conto che la scarsa ampiezza del numero dei casi ne avrebbe invalidato i risultati. Intendiamo parlare della supermortalità maschile quasi universalmente osservata fin da quando si sono avute a disposizione statistiche correntemente rilevate. Tale fenomeno, come è noto, non è stato ancora esaurientemente spiegato in quanto le differenti interpretazioni, sia quelle che fanno intervenire cause ambientali che quelle legate a fattori genetici e fisiologici, non possono essere ritenute sufficienti, soprattutto se esaminate isolatamente. Di conseguenza va sempre più trovando consenso l'ipotesi che esso debba esaminarsi entro un'ottica unitaria e attribuirsi ad una causa di fondo sulla quale verrebbero via via a sovrapporsi altri fattori tra cui in primo luogo quelli ambientali. E' da ricordare in particolare che la correlazione diretta che si osserva tra la supermortalità maschile e la vita media alla nascita e che si traduce nel fatto che i maschi hanno beneficiato di meno dei miglioramenti della profilassi, dell'igiene e della te-

(a) Nel caso della cirrosi epatica risulta infatti che il coefficiente di correlazione del Bravais tra  $\log R_M$  e  $\log b$  è pari rispettivamente a 0,0322 (sesso maschile) e 0,0430 (sesso femminile), mentre quello tra  $R_M$  e  $R_s$  è pari a 0,8176 (sesso maschile) e 0,8868 (sesso femminile).

rapia porta all'ipotesi di una maggiore vitalità bio-fisiologica della donna che ne determina un più pronto adattamento al variare delle condizioni ambientali (a). Pertanto, anche al fine di disporre di ulteriori indicativi elementi di giudizio, sorge a nostro parere l'esigenza di disporre di dati sufficientemente disaggregati sia sotto il profilo territoriale che soprattutto dal punto di vista delle diverse cause di morte. In particolare, si rende necessario intraprendere un'analisi dettagliata della supermortalità maschile al variare dell'età e della causa, anche se in relazione al numero dei casi, spesso non sufficientemente rappresentativo, si dovrà limitare la scelta a pochi settori e a poche cause enucleate da questi.

Tav. 24 — QUOZIENTI TEORICI DI MORTALITA' PER CIRROSI ALL'ETA' DELL'ISOMORTALITA' NELLE REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 1960-1962 (a)

REGIONI	R <sub>M</sub>	
	Maschi	Femmine
Piemonte-Valle d'Aosta . . . . .	428,3	54,4
Liguria . . . . .	369,5	63,3
Lombardia . . . . .	452,6	57,2
Trentino-Alto Adige . . . . .	398,7	88,0
Veneto . . . . .	406,4	76,2
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	328,9	64,7
Emilia-Romagna . . . . .	374,7	35,9
Toscana . . . . .	316,3	35,0
Umbria-Marche . . . . .	308,6	54,6
Lazio . . . . .	321,5	54,5
Campania . . . . .	221,3	67,8
Abruzzi e Molise . . . . .	217,4	45,7
Puglia . . . . .	200,1	52,5
Basilicata-Calabria . . . . .	171,8	34,1
Sicilia . . . . .	189,2	41,0
Sardegna . . . . .	207,1	44,5

(a) L'età dell'isomortalità è pari a 85,4 anni per il sesso maschile e a 71,6 anni per il sesso femminile.

Concludendo, ci sembra opportuno chiarire che, anche se il numero relativamente scarso di casi di cirrosi non parrebbe giustificare le molteplici elaborazioni da noi tentate, tuttavia queste sono servite a sperimentare i diversi approcci attraverso cui può essere affrontato con criterio statistico il problema della supermortalità maschile; pertanto il presente studio è da ritenersi propedeutico ad un'ampia ricerca che attualmente è in fase d'impostazione e che sarà portata a termine al più presto nell'ambito dell'Istituto di Demografia dell'Università di Roma.

(a) Cfr. N. FEDERICI: *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia*. Atti della XX Riunione della SIS, 1960, pag. 72.

## RIASSUNTO

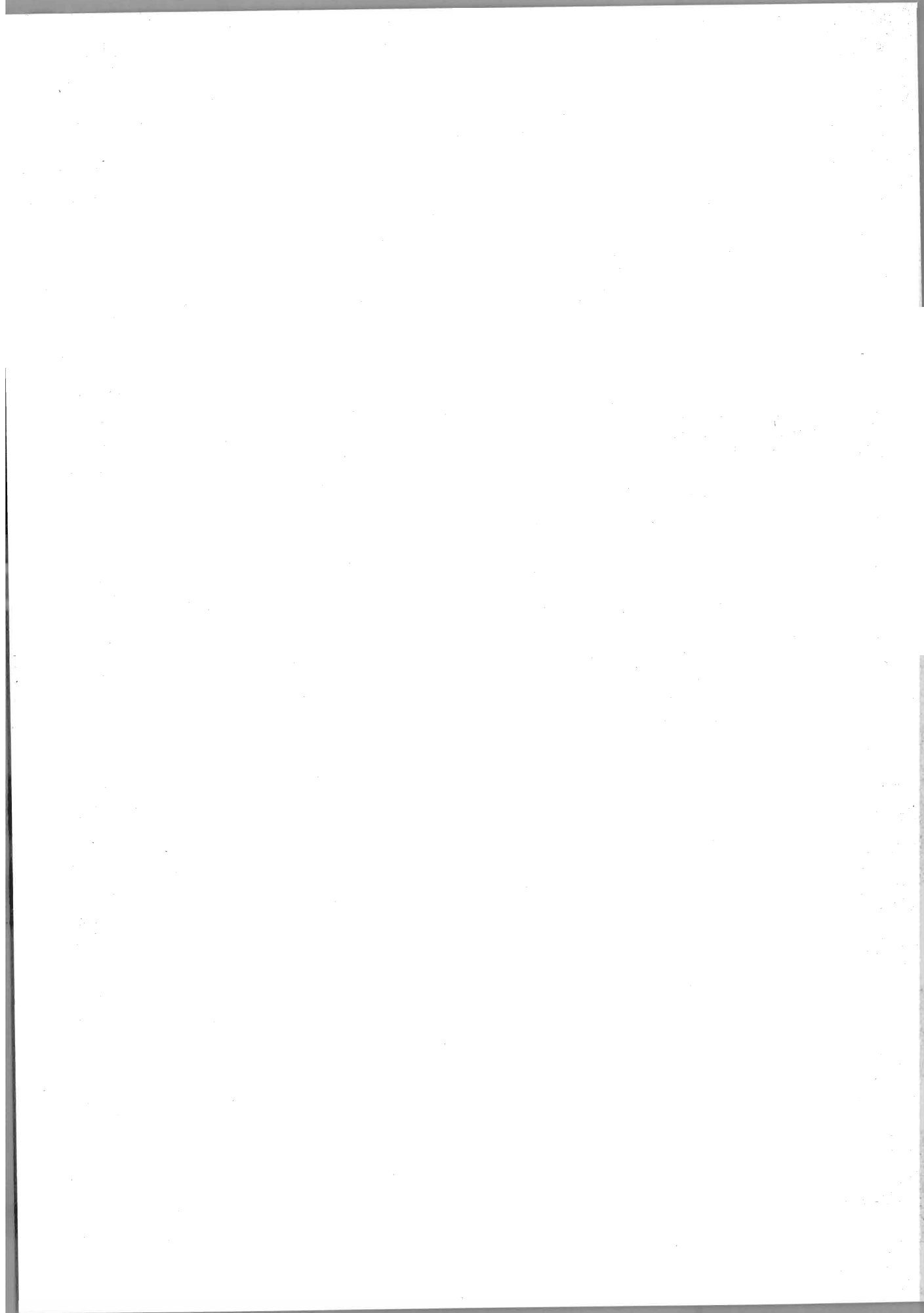
L'Autore pone in rilievo l'importanza del fattore età nella mortalità per cirrosi epatica e per altre affezioni (tumori, malattie cardiovascolari) caratteristiche delle età avanzate. Si pone, inoltre, il problema dell'eliminazione dell'influenza della struttura per età sulle variazioni temporali della mortalità per cirrosi epatica, spingendo la ricerca a livello regionale e prendendo in considerazione il periodo 1931-1961. Esamina infine l'aspetto dell'eventuale discriminazione tra i fattori ambientali e genetici influenti sulla cirrosi epatica, con particolare riferimento al problema dell'isomortalità recentemente introdotto per le malattie cardiovascolari da Joossens.

## RESUME

L'Auteur souligne l'importance du facteur âge pour ce qui concerne la mortalité par cirrhose hépatique et par l'autres affections (tumeurs, maladies cardiovasculaires) caractéristiques des personnes âgées. Il pose, en outre, le problème de l'élimination de l'influence de la structure par âge sur les changements dans le temp de la mortalité par cirrhose hépatique et il pousse sa recherche jusqu'au niveau régional, en considérant la période 1931-1961. Il examine enfin les aspects de la discrimination éventuelle entre facteurs génétiques et du milieu, avec une attention particulière au problème de l'isomortalité qui a été introduit récemment pour les maladies cardiovasculaires par Joossens.

## SUMMARY

The Author emphasises the importance of age in the mortality from cirrhosis of liver and from other diseases (Tumours, cardiovascular affections) typical of elderly persons. He studies, moreover, the problem of the elimination of the influence of age structure on the changes in time of the mortality from cirrhosis of liver, carrying the analysis as far as regional level, and covering the period 1931-1961. The Author, finally, considers the aspects of possible discrimination between environmental and genetic factors affecting cirrhosis of liver, with particular consideration to the problem of isomortality recently introduced by Joossens as far as cardiovascular diseases are concerned.



Ten. Col. Med. Prof. MARIO ORSINI  
*della Cattedra di Fisiologia della Nutrizione dell'Università  
e dell'Ospedale Militare Principale di Napoli*

## IMPIEGO DELL'« INDICE DI ADIPOSITA' TEORICA » NELLE RICERCHE NUTRIZIONALI DI CARATTERE STATISTICO

### PREMESSA

L'« indice di adiposità teorica » (i.a.t.) è un nuovo indice nutrizionale che dà informazioni sullo stato di adiposità di un soggetto e serve soprattutto a determinare quelle condizioni di obesità che spesso rappresentano il substrato di affezioni dismetaboliche ed epatiche. L'indice si rileva con una tecnica molto facile e di rapida esecuzione, onde si presta ad essere utilizzato nelle indagini statistiche in sostituzione delle complesse determinazioni del grasso corporeo, effettuate con procedimenti densitometrici (1).

E' ben noto che si può ottenere un'indicazione dello stato di adiposità, nell'ambito delle variazioni legate al sesso ed all'età (2, 3, 4), determinando lo spessore delle pliche cutanee di un soggetto mediante particolari compassi di spessore, tarati in modo da esercitare pressioni costanti tra le superfici di contatto delle branche in ogni misurazione (5). Nel nostro indice (6, 7, 8, 9) vengono presi in considerazione non solo lo spessore della plica cutanea tricipitale (a), ma anche la circonferenza del braccio (b), l'altezza in piedi ed il peso corporeo del soggetto.

L'i.a.t., mediante la valutazione comparativa di questi quattro parametri, fornisce rapide informazioni sulle condizioni di sviluppo del pannicolo adiposo sottocutaneo in relazione al tipo morfologico del soggetto. Differenzia, tra l'altro, il sovrappeso corporeo dall'eccesso di adipe nei casi in cui l'eccesso di peso rispetto al peso fisiologico ideale (10) non è dovuto ad eccesso di grasso sottocutaneo ma al marcato sviluppo delle masse muscolari.

L'indice di adiposità teorica si ricava dalle quattro variabili già ricordate mediante la formula

$$\frac{S R^2}{P (R^2 - r^2)}$$

(a) E' stata determinata con un plicometro tarato in modo da effettuare misurazioni con pressione costante, tra le superfici di contatto delle branche, pari a 10 g/mm<sup>2</sup>. - (b) Esprime, dopo opportuna correzione per il grasso sottocutaneo, le condizioni di maggiore o minore sviluppo delle masse muscolari.

in cui  $S$  indica l'altezza in piedi del soggetto,  $P$  il suo peso corporeo,  $R$  ed  $r$  i raggi del braccio e delle masse muscolari del braccio rispettivamente (a).

Abbiamo calcolato mediante tale formula i valori dell'i.a.t. in un campione di 1.005 giovani di 19 anni di età, visitati quali iscritti di leva di Napoli e Comuni limitrofi, e ne abbiamo studiato la distribuzione di frequenza (11, 12).

Nella tavola 1 l'ampio intervallo di variazione considerato si estende da un minimo di 2,8 ad un massimo di 34,2 ed è stato suddiviso in molte classi, poco ampie, con valori centrali da 3,0 a 34,0. Le classi

TAV. 1 — VALORI DELL'INDICE DI ADIPOSITÀ TEORICA (I.A.T.) IN 1.005 GIOVANI DI 19 ANNI DI ETÀ

I.A.T.	Soggetti	I.A.T.	Soggetti	I.A.T.	Soggetti
2,8 - 3,2 . . . . .	1	13,8 - 14,2 . . . . .	36	24,8 - 25,2 . . . . .	5
3,3 - 3,7 . . . . .	6	14,3 - 14,7 . . . . .	28	25,3 - 25,7 . . . . .	3
3,8 - 4,2 . . . . .	5	14,8 - 15,2 . . . . .	24	25,8 - 26,2 . . . . .	6
4,3 - 4,7 . . . . .	11	15,3 - 15,7 . . . . .	19	26,3 - 26,7 . . . . .	2
4,8 - 5,2 . . . . .	16	15,8 - 16,2 . . . . .	21	26,8 - 27,2 . . . . .	5
5,3 - 5,7 . . . . .	18	16,3 - 16,7 . . . . .	13	27,3 - 27,7 . . . . .	—
5,8 - 6,2 . . . . .	28	16,8 - 17,2 . . . . .	20	27,8 - 28,2 . . . . .	—
6,3 - 6,7 . . . . .	21	17,3 - 17,7 . . . . .	24	28,3 - 28,7 . . . . .	2
6,8 - 7,2 . . . . .	32	17,8 - 18,2 . . . . .	28	28,8 - 29,2 . . . . .	—
7,3 - 7,7 . . . . .	26	18,3 - 18,7 . . . . .	18	29,3 - 29,7 . . . . .	2
7,8 - 8,2 . . . . .	28	18,8 - 19,2 . . . . .	15	29,8 - 30,2 . . . . .	—
8,3 - 8,7 . . . . .	29	19,3 - 19,7 . . . . .	25	30,3 - 30,7 . . . . .	2
8,8 - 9,2 . . . . .	30	19,8 - 20,2 . . . . .	22	30,8 - 31,2 . . . . .	—
9,3 - 9,7 . . . . .	29	20,3 - 20,7 . . . . .	21	31,3 - 31,7 . . . . .	3
9,8 - 10,2 . . . . .	29	20,8 - 21,2 . . . . .	19	31,8 - 32,2 . . . . .	—
10,3 - 10,7 . . . . .	32	21,3 - 21,7 . . . . .	13	32,3 - 32,7 . . . . .	1
10,8 - 11,2 . . . . .	38	21,8 - 22,2 . . . . .	7	32,8 - 33,2 . . . . .	—
11,3 - 11,7 . . . . .	45	22,3 - 22,7 . . . . .	4	33,3 - 33,7 . . . . .	1
11,8 - 12,2 . . . . .	48	22,8 - 23,2 . . . . .	2	33,8 - 34,2 . . . . .	1
12,3 - 12,7 . . . . .	48	23,3 - 23,7 . . . . .	3		
12,8 - 13,2 . . . . .	37	23,8 - 24,2 . . . . .	7		
13,3 - 13,7 . . . . .	36	24,3 - 24,7 . . . . .	10	TOTALE . . .	1.005

(a)  $R$  si ottiene dalla circonferenza del braccio dividendola per  $2\pi$  ed  $r$  si ricava sottraendo da  $R$ , come correzione del grasso sottocutaneo, la metà del valore della plica tricipitale. Per la dimostrazione della formula e per maggiori dettagli si vedano le già citate pubblicazioni (6, 7, 8, 9).

che comprendono il maggior numero di soggetti, ossia 48 individui, sono quelle con valori centrali pari a 12,0 e 12,5. La distribuzione di frequenza dei valori dell'i.a.t. presenta un andamento tendenzialmente di tipo gaussiano.

Nella tavola 2 sono riportati i dati antropometrici e la valutazione clinica relativa ai primi 23 soggetti della distribuzione, caratterizzati da valori dell'i.a.t. compresi tra un minimo di 3,2 ed un massimo di 4,7. Tutti presentano eccesso di adipe, valori elevati del peso corporeo nei confronti dell'altezza, valori molto elevati delle pliche cutanee tricipitale e sottoscapolare e della circonferenza del braccio. Tali caratteristiche sono particolarmente accentuate nei soggetti con valori dell'i.a.t. inferiori a 4,0, tutti giudicati clinicamente affetti da obesità.

TAV. 2 — DATI ANTROPOMETRICI DEI SOGGETTI CON VALORI DELL'I.A.T. COMPRESI TRA 2,8 E 4,7

N D'ORDINE (a)	PROFESSIONE	Statura cm	Peso kg	Peri- metro tora- cico cm	Plica trici- pitale mm	Plica sotto- scapo- lare mm	Circonf. braccio cm	I. a. t.	Valore centrale della classe	Valutazione clinica
301/5	autista	183,5	107,5	115	35	30	35,0	3,2	3,0	obesità
114/5	operaio gen.	176,0	104,5	112	32	28	37,0	3,6	3,5	obesità
164/5	studente	178,0	99,0	112	32	22	35,0	3,7	3,5	obesità
86/4	studente	157,5	90,5	113	33	40	34,5	3,4	3,5	obesità
106/4	studente	169,5	100,0	112	30	35	33,5	3,5	3,5	obesità
288/4	studente	177,0	94,0	109	34	35	35,0	3,6	3,5	obesità
336/4	cuoco	178,0	109,5	113	31	35	37,0	3,5	3,5	obesità
125/5	studente	175,5	96,5	110	30	36	35,0	3,9	4,0	obesità
185/5	barbiere	162,0	74,0	100	29	28	29,0	4,1	4,0	adiosità
382/5	idraulico	159,0	71,0	104	30	28	30,0	4,2	4,0	adiosità
117/4	sarto	178,0	90,0	109	29	30	32,0	4,0	4,0	adiosità
280/4	calzolaio	172,5	100,0	113	27	35	34,0	3,9	4,0	obesità
34/5	impiegato	164,5	79,5	103	26	36	31,5	4,6	4,5	obesità
93/5	manovale	171,0	83,5	105	27	30	33,5	4,6	4,5	adiosità
210/5	studente	165,0	76,0	100	26	33	30,5	4,7	4,5	adiosità
255/5	barbiere	162,5	76,0	94	28	24	30,0	4,3	4,5	adiosità
270/5	studente	163,0	75,0	97	29	30	33,0	4,5	4,5	adiosità
328/5	disegnatore	168,0	77,5	103	27	26	31,5	4,7	4,5	adiosità
538/5	studente	173,5	85,0	106	28	28	32,5	4,4	4,5	adiosità
216/4	studente	170,0	88,5	105	27	30	34,0	4,4	4,5	adiosità
243/4	operaio	164,5	76,0	100	26	25	30,5	4,7	4,5	adiosità
344/4	studente	150,0	69,5	99	29	27	31,5	4,4	4,5	adiosità
354/4	perito chim.	172,0	94,0	105	25	25	36,0	4,7	4,5	obesità

(a) Il numero dopo la sbarretta indica la classe di appartenenza (4 = classe 1944; 5 = classe 1945).



Dal valore di 4,0 in poi i soggetti presentano ancora un marcato sviluppo del pannicolo adiposo sottocutaneo, ma l'eccesso di grasso corporeo va attenuandosi via via che aumenta il valore dell'i.a.t., sino ad un valore che si aggira intorno ad 8,0. I soggetti in cui l'indice ha un valore superiore ad 8,0 presentano, in linea generale, uno sviluppo normale del pannicolo adiposo sottocutaneo ed i valori medi delle pli- che cutanee tricipitale e sottoscapolare e quelli del peso corporeo di solito rientrano nel campo dei valori normali. Tali caratteristiche di normalità persistono sino a valori dell'indice che si aggirano intorno a 19,0. Al di sopra di tale valore i soggetti presentano uno scarso svi- luppo del pannicolo adiposo sottocutaneo, cui si associano, in linea di massima, valori via via più bassi delle pli- che cutanee e del peso corpo- reo e valori bassi della circonferenza del braccio. Spesso questi sog- getti presentano gracilità scheletrica, deficienza relativa del perimetro toracico, ipotrofia muscolare, scapole alate, ecc., caratteri che portano ad individuare la loro debolezza di costituzione.

Nella tavola 3 sono riportati i dati antropometrici e la valutazione clinica relativa agli ultimi 25 soggetti della distribuzione, caratterizzati da valori dell'i.a.t. compresi tra un minimo di 25,9 ed un massimo di 34,1. Tali soggetti presentano, in linea generale, le già dette caratteristiche. Al- cuni di essi però, anche essendo magri, non presentano i caratteri della gracilità costituzionale, ma un marcato sviluppo delle masse muscolari. In questi casi l'indice non è valido ad accertare la debolezza di costitu- zione, ma conserva la sua validità informativa sullo stato di sviluppo del pannicolo adiposo sottocutaneo, relativamente all'altezza e al peso del soggetto in esame. Introducendo un fattore discriminante (9) è pos- sibile selezionare i soggetti magri muscolosi da quelli defedati.

In tutto il campione di soggetti la media dei valori dell'i.a.t. è risultata pari a 13,4, con un errore standard uguale a  $\pm 0,3$ . La devia- zione standard è risultata pari a  $\pm 5,5$ .

Sulla scorta delle osservazioni eseguite possiamo classificare i sog- getti esaminati, in relazione ai valori che assume l'indice, come è ripo- rtato nel seguente specchio riassuntivo:

VALORE DELLO I.A.T.	PANNICOLO ADIPOSO SOTTOCUTANEO	CLASSIFICAZIONE DEI SOGGETTI
Inferiore a 4	Eccessivamente sviluppato	Obesi
Da 4 a 8	Marcatamente sviluppato	Adiposi
Da 8 a 19	Normalmente sviluppato	Normali
Superiore a 19	Scarsamente sviluppato	Magri

TAV. 3 — DATI ANTROPOMETRICI DEI SOGGETTI CON VALORI DELL'I.A.T. COMPRESI TRA 25,8 E 34,2

N. d'ORDINE (a)	Professione	Statura cm	Peso kg	Peri- metro toracico cm	Plica trici- pitale mm	Plica sotto- scapo- lare mm	Cir- conf. brac- cio cm	i.a.t.	Valore centrale della classe	Valutazione clinica
438/4	autista	163,5	54,0	89,0	5	9	26,0	25,9	26,0	marc. svil. musc.
473/4	fattorino	157,5	50,0	84,0	5	7	25,0	26,2	26,0	marc. svil. musc.
79/4	autista	157,0	48,5	83,0	5	7	24,5	25,9	26,0	cond. gen. scad.
346/5	meccanico	166,5	49,5	81,0	5	7	24,0	25,9	26,0	deb. costituzione
11/5	falegname	168,0	53,5	84,0	5	8	25,5	25,9	26,0	cond. gen. scad.
8/5	barista	168,0	54,0	86,0	5	8	25,0	25,9	26,0	cond. gen. scad.
372/5	impiegato	166,5	55,5	86,0	5	8	27,0	26,4	26,5	marc. svil. musc.
71/5	stuccatore	155,5	44,5	79,0	5	7	22,5	26,3	26,5	deb. costituzione
314/4	studente	161,0	45,5	80,0	5	6	22,0	27,0	27,0	deb. costituzione
290/4	barista	155,0	51,0	91,0	5	7	27,0	26,8	27,0	marc. svil. musc.
520/5	elettricista	159,5	45,0	80,0	5	6	22,0	27,0	27,0	deb. costituzione
392/5	fotografo	171,0	54,0	87,0	5	7	26,0	27,1	27,0	cond. gen. scad.
231/5	litografo	170,5	50,5	82,0	4	7	21,0	27,0	27,0	deb. costituzione
34/4	disegnatore	152,0	43,0	80,0	4	4	21,0	28,3	28,5	deb. costituzione
457/5	pellettiere	163,5	46,0	80,5	4	4	21,0	28,4	28,5	deb. costituzione
165/5	saldatore	163,0	51,5	85,0	4	6	23,5	29,5	29,5	cond. gen. scad.
41/5	orefice	166,0	51,0	82,0	4	6	21,5	29,3	29,5	deb. costituzione
215/4	autista	161,0	51,0	90,0	5	6	29,5	30,3	30,5	marc. svil. musc.
259/5	imbianchino	171,5	53,0	81,5	4	5	22,0	30,4	30,5	deb. costituzione
473/5	barbiere	169,0	50,0	81,0	4	5	22,0	31,7	31,5	deb. costituzione
399/5	studente	160,5	48,0	80,0	4	6	22,0	31,4	31,5	deb. costituzione
95/5	commesso	166,0	47,5	81,5	4	7	21,5	31,4	31,5	deb. costituzione
509/5	studente	167,0	48,5	80,5	4	6	22,0	32,3	32,5	deb. costituzione
115/4	studente	162,0	51,0	81,0	4	7	25,0	33,4	33,5	deb. costituzione
48/5	manovale	151,5	40,0	78,5	4	6	21,5	34,1	34,0	deb. costituzione

(a) Il numero dopo la sbarretta indica la classe di appartenenza (4 = classe 1944; 5 = classe 1945).

## METODO GRAFICO DI DETERMINAZIONE DELL'I.A.T.

Per aumentare le possibilità d'impiego dell'i.a.t., specie nel campo delle indagini statistiche, e ben sapendo quale incidenza abbia il tempo nell'esecuzione di tali ricerche, abbiamo studiato un metodo grafico con il quale si evita il calcolo numerico della formula e si determina l'indice direttamente dai valori rilevati per le quattro variabili: statura, peso, circonferenza del braccio e plica cutanea brachiale posteriore. Per la pratica applicazione di tale metodo abbiamo costruito un nomogramma (13, 14, 15, 16) che rappresenta uno strumento di immediata

e facile lettura dell'i.a.t. In tal modo alla rapidità con cui possono essere rilevate le misure antropometriche già dette corrisponde una eguale rapidità nella lettura dei valori dell'indice.

Abbiamo tratto i dati necessari a tale rappresentazione grafica dagli elementi della formula

$$\text{i.a.t.} = \frac{S R^2}{P (R^2 - r^2)} \quad [1]$$

Infatti, considerando separatamente i rapporti  $\frac{S}{P}$  e  $\frac{R^2}{R^2 - r^2}$ , il cui prodotto dà l'indice in esame, ed operando un cambiamento di variabili mediante l'introduzione di altre due variabili  $x$  e  $y$ , legate alle precedenti dalle relazioni

$$\begin{aligned} \frac{S}{P} &= x \\ \frac{R^2}{R^2 - r^2} &= y \end{aligned} \quad [2]$$

la formula [1] si trasforma in

$$\text{i.a.t.} = xy$$

e posto per semplicità

$$\text{i.a.t.} = z$$

si ha

$$z = xy \quad [3]$$

ossia un'equazione in sole tre variabili.

Per rappresentare graficamente tale equazione e ottenere quindi il nomogramma voluto, ci siamo serviti di opportune convenzioni matematiche, che permettono di determinare la variabile  $z$ , note le altre due variabili  $x$  ed  $y$ . Abbiamo pertanto rappresentato la superficie di equazione  $z = xy$  (17) mediante le tre equazioni parametriche nelle due variabili  $u, v$ :

$$z = v; \quad y = u; \quad x = \frac{v}{u} \quad [4]$$

che, in coordinate cartesiane ortogonali, rappresentano, le prime due, rette parallele agli assi e, la terza, rette nascenti dall'origine.

Sono state studiate inoltre analiticamente e graficamente le due funzioni della [2]. Da tale analisi abbiamo ricavato gli elementi necessari alla costruzione di una tavola e di un nomogramma.

La tavola 4 è da considerarsi introduttiva al nomogramma e consente di ricavare il valore dell'espressione

$$\frac{R^2}{R^2 - r^2}$$

Abbiamo preferito costruire una tavola invece di un grafico data la relazione piuttosto complessa che lega le variabili di tale espressione. La tavola ha inoltre il pregio di essere maggiormente precisa e facilmente consultabile, dato il numero non eccessivo delle combinazioni possibili. Si tratta di una tavola a doppia entrata che fornisce per ogni

plica cutanea e per ogni circonferenza del braccio il valore  $y = \frac{R^2}{R^2 - r^2}$ .

I valori che i rapporti assumono lungo la riga indicata dalla plica 4 al variare della circonferenza differiscono tra loro per 0,2 e sono quindi in progressione aritmetica. Nell'ultima riga, indicata dalla plica 35, i valori sono molto vicini e spesso addirittura si ripetono a causa delle approssimazioni. I valori che i rapporti assumono lungo le colonne, al variare della plica cutanea tendono ad acquistare un andamento tra loro analogo, decrescendo prima rapidamente e poi sempre più lentamente.

Tali caratteristiche della tavola possono essere spiegate studiando graficamente la funzione  $y = \frac{R^2}{R^2 - r^2}$  per i valori costanti della circonferenza del braccio o della plica cutanea, e cioè esaminando rispettivamente i valori che il rapporto assume lungo le colonne o lungo le righe della tabella (a).

Dallo studio dei seguenti elementi: campo di definizione, asintoti, intersezioni con gli assi, intervalli di crescita e decrescenza, concavità della curva, punti di massimo e di minimo (18), abbiamo ricavato i dati per tracciare il diagramma della funzione (graf. 1). La curva che ci interessa, compresa nel primo quadrante, presenta un andamento parabolico, con punto di minimo  $V(2k, 1)$ ; il tratto compreso tra i punti di ascissa 4 e 35 corrisponde all'intervallo di variazione della plica nel campione di soggetti esaminato.

Il grafico 2 illustra un dettaglio del grafico 1, ossia il tratto di curva compreso tra i punti di ascissa 4 e 35. Nella figura sono riportate solo le curve corrispondenti ai valori minimo e massimo trovati per la circonferenza del braccio, pari rispettivamente a 21 e 37 centimetri. Si nota che, per ogni linea, all'aumentare della plica i valori di

$\frac{R^2}{R^2 - r^2}$  diminuiscono e per valori molto alti della plica sono molto

(a) Ponendo  $R = k$  e plica =  $x$  e ricordando che  $r = R - \frac{\text{plica tricipitale}}{2}$ , si ottiene  $y = \frac{4k^2}{4kx - x^2}$ .

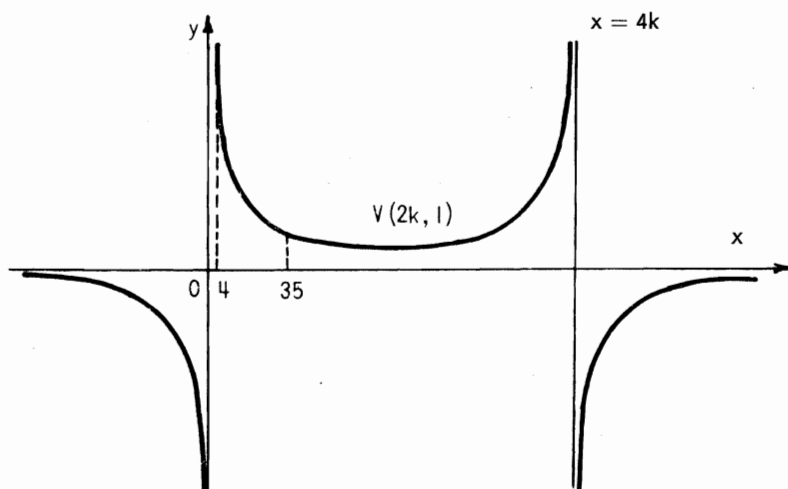


Segue TAV. 4 — VALORI CHE ASSUME IL RAPPORTO  $\frac{R^2}{R^2 - r^2}$  AL VARIARE DELLA PLICA CUTANEA E DELLA CIRCONFERENZA DEL BRACCIO

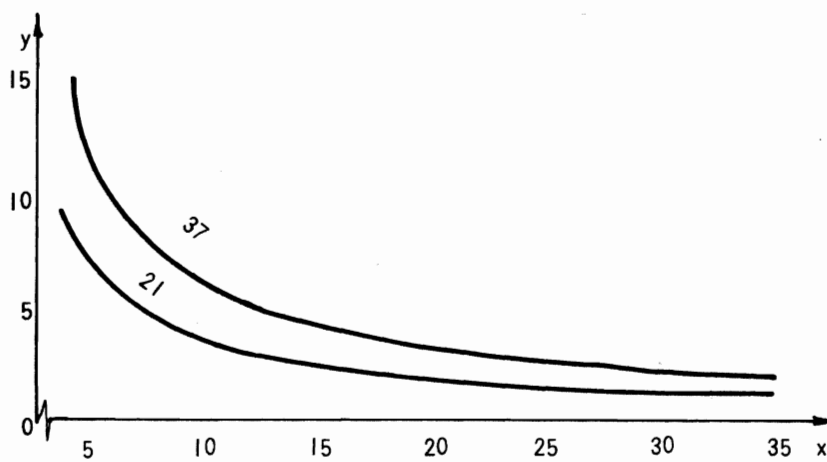
Plica cutanea (mm)	Circonferenza del braccio (cm)										
	26,5	27,0	27,5	28,0	28,5	29,0	29,5	30,0	30,5	31,0	31,5
4 . . . . .	10,8	11,0	11,2	11,4	11,6	11,8	12,0	12,2	12,4	12,6	12,8
5 . . . . .	8,7	8,8	9,0	9,2	9,3	9,5	9,6	9,8	10,0	10,1	10,3
6 . . . . .	7,3	7,4	7,6	7,7	7,8	8,0	8,1	8,2	8,4	8,5	8,6
7 . . . . .	6,3	6,4	6,5	6,6	6,7	6,8	7,0	7,1	7,2	7,3	7,4
8 . . . . .	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	6,0	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5
9 . . . . .	5,0	5,0	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	5,8
10 . . . . .	4,5	4,6	4,6	4,7	4,8	4,9	5,0	5,0	5,1	5,2	5,3
11 . . . . .	4,1	4,2	4,2	4,3	4,4	4,5	4,5	4,6	4,7	4,8	4,8
12 . . . . .	3,8	3,8	3,9	4,0	4,0	4,1	4,2	4,2	4,3	4,4	4,4
13 . . . . .	3,5	3,6	3,6	3,7	3,8	3,8	3,9	3,9	4,0	4,1	4,1
14 . . . . .	3,3	3,3	3,4	3,4	3,5	3,6	3,6	3,7	3,7	3,8	3,8
15 . . . . .	3,1	3,1	3,2	3,2	3,3	3,4	3,4	3,4	3,5	3,6	3,6
16 . . . . .	2,9	3,0	3,0	3,1	3,1	3,2	3,2	3,3	3,3	3,4	3,4
17 . . . . .	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	3,0	3,0	3,1	3,1	3,2	3,2
18 . . . . .	2,6	2,7	2,7	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	3,0	3,0	3,1
19 . . . . .	2,5	2,5	2,6	2,6	2,7	2,7	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9
20 . . . . .	2,4	2,4	2,5	2,5	2,6	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7	2,8
21 . . . . .	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,6	2,6	2,6	2,7
22 . . . . .	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,6
23 . . . . .	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,5
24 . . . . .	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3	2,4
25 . . . . .	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3
26 . . . . .	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2
27 . . . . .	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,1
28 . . . . .	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1
29 . . . . .	1,8	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0
30 . . . . .	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0
31 . . . . .	1,7	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9
32 . . . . .	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8	1,9
33 . . . . .	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8
34 . . . . .	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8
35 . . . . .	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,7

Segue TAV. 4 — VALORI CHE ASSUME IL RAPPORTO  $\frac{R^2}{R^2 - r^2}$  AL VARIARE DELLA PLICA CUTANEA E DELLA CIRCONFERENZA DEL BRACCIO

Plica cutanea (mm)	Circonferenza del braccio (cm)										
	32,0	32,5	33,0	33,5	34,0	34,5	35,0	35,5	36,0	36,5	37,0
4 . . . . .	13,0	13,2	13,4	13,6	13,8	14,0	14,2	14,4	14,6	14,8	15,0
5 . . . . .	10,4	10,6	10,8	10,9	11,1	11,2	11,4	11,6	11,7	11,9	12,0
6 . . . . .	8,8	8,9	9,0	9,1	9,3	9,4	9,5	9,7	9,8	9,9	10,1
7 . . . . .	7,5	7,6	7,8	7,9	8,0	8,1	8,2	8,3	8,4	8,6	8,7
8 . . . . .	6,6	6,7	6,8	6,9	7,0	7,1	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6
9 . . . . .	5,9	6,0	6,1	6,2	6,3	6,4	6,4	6,5	6,6	6,7	6,8
10 . . . . .	5,4	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	5,8	5,9	6,0	6,1	6,2
11 . . . . .	4,9	5,0	5,0	5,1	5,2	5,2	5,3	5,4	5,5	5,5	5,6
12 . . . . .	4,5	4,6	4,6	4,7	4,8	4,8	4,9	5,0	5,0	5,1	5,2
13 . . . . .	4,2	4,2	4,3	4,4	4,4	4,5	4,6	4,6	4,7	4,7	4,8
14 . . . . .	3,8	4,0	4,0	4,1	4,1	4,2	4,2	4,3	4,4	4,4	4,5
15 . . . . .	3,7	3,7	3,8	3,8	3,9	3,9	4,0	4,0	4,1	4,1	4,2
16 . . . . .	3,4	3,5	3,6	3,6	3,6	3,7	3,8	3,8	3,8	3,9	3,9
17 . . . . .	3,3	3,3	3,4	3,4	3,4	3,5	3,5	3,6	3,6	3,7	3,7
18 . . . . .	3,1	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,4	3,4	3,4	3,5	3,5
19 . . . . .	3,0	3,0	3,0	3,1	3,1	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,4
20 . . . . .	2,8	2,9	2,9	2,9	3,0	3,0	3,0	3,1	3,1	3,2	3,2
21 . . . . .	2,7	2,7	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	3,0	3,0	3,0	3,1
22 . . . . .	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7	2,8	2,8	2,8	2,9	2,9	3,0
23 . . . . .	2,5	2,5	2,6	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7	2,8	2,8	2,8
24 . . . . .	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5	2,6	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7
25 . . . . .	2,3	2,4	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5	2,6	2,6	2,6
26 . . . . .	2,2	2,3	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5
27 . . . . .	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,5
28 . . . . .	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3	2,4	2,4
29 . . . . .	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3
30 . . . . .	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2
31 . . . . .	1,9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2
32 . . . . .	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1
33 . . . . .	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1
34 . . . . .	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,0
35 . . . . .	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0



Graf. 1 — Diagramma della funzione  $y = \frac{4k^2}{4kx - x^2}$



Graf. 2 — Andamento della funzione  $y = \frac{4k^2}{4kx - x^2}$  per valori della circonferenza del braccio pari rispettivamente a 21 e a 37 centimetri.

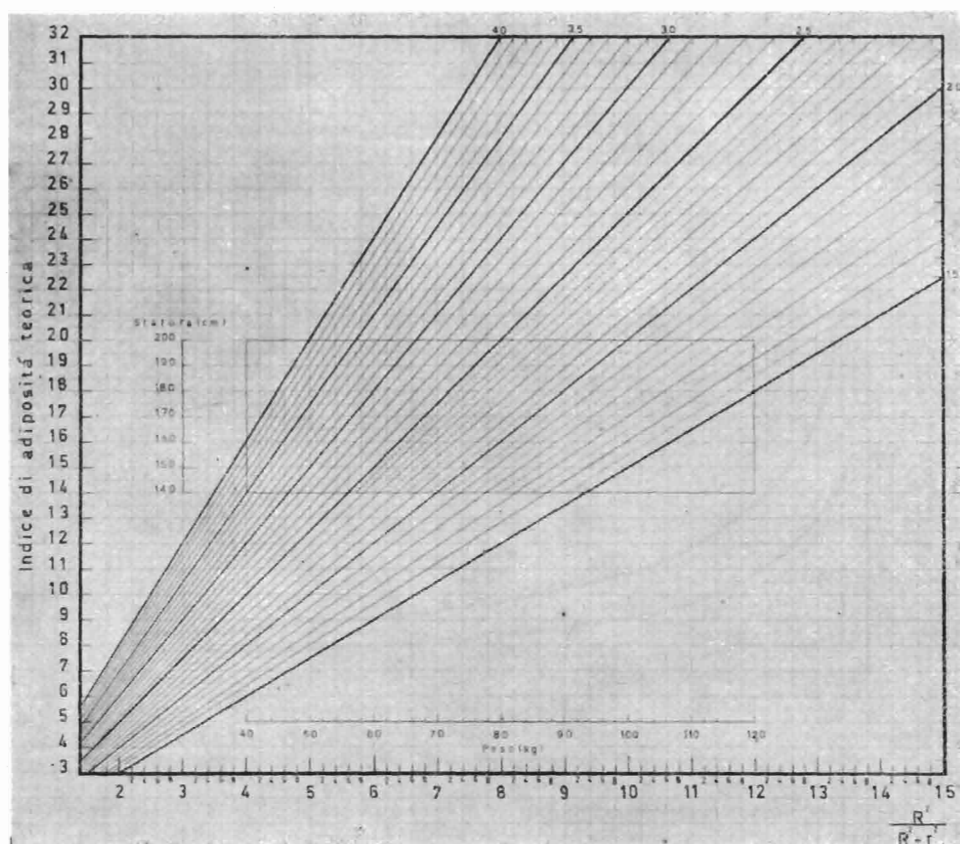
vicini tra loro, tendendo la curva all'asse x. Con questo andamento particolare è spiegato l'avvicinarsi dei valori, sino alla loro ripetizione, via via che nella tavola si passa, per una stessa circonferenza, da una plica più piccola ad una più grande. Inoltre, si vede che l'intervallo tra le due curve va diminuendo con l'aumentare del valore della plica. Per valori piccoli della plica la differenza tra i valori del rapporto  $\frac{R^2}{R^2 - r^2}$  è sensibile, mentre per valori elevati tali differenze sono



sempre più piccole, come si può anche osservare lungo le righe della tavola. Tale caratteristico andamento grafico spiega quindi il particolare comportamento dei valori della tavola.

Il nomogramma (graf. 3) consente di ricavare il valore del rapporto  $\frac{S}{P}$  tra statura e peso del soggetto e, successivamente, il prodotto dei

due fattori  $\frac{S}{P}$  e  $\frac{R^2}{R^2 - r^2}$ , cioè l'indice di adiposità teorica



Graf. 3 — Nomogramma per la determinazione dell'i.a.t.

L'equazione  $\frac{S}{P} = x$  in tre variabili è analoga all'equazione già studiata  $z = xy$ ; infatti basta porre

$$S = z \quad \text{e} \quad P = y$$

perché si abbia:

$$\frac{z}{y} = x$$

e cioè

$$z = xy$$

che si può rappresentare graficamente mediante le equazioni parametriche [4].

In tal modo abbiamo potuto costruire l'abaco cartesiano più piccolo che, incorporato nel nomogramma, funziona come una tavola di divisione tra i valori della statura e quelli del peso, consentendo di ricavare

il rapporto  $\frac{S}{P}$ .

Il nomogramma, che è di tipo cartesiano metrico a linee concorrenti, funziona come una tavola di moltiplicazione (19) dei fattori  $\frac{S}{P}$  e

$\frac{R^2}{R^2 - r^2}$  ricavati rispettivamente dall'abaco e dalla tavola 4 e permette quindi di calcolare l'i.a.t.

Per la lettura del nomogramma è da tener presente che sull'asse delle ascisse sono segnati i valori dell'espressione  $\frac{R^2}{R^2 - r^2}$  e su quel-

lo delle ordinate i valori dell'i.a.t. Il valore del rapporto  $\frac{R^2}{R^2 - r^2}$  viene ricavato dall'apposita tavola. Si individua poi, nel piccolo abaco rettangolare al centro del grafico, la retta convergente più vicina alla intersezione delle coordinate relative alla statura ed al peso del soggetto. Successivamente si ricerca il punto d'incrocio tra questa retta e la coordinata con punto di ascissa dato dal valore del rapporto

$\frac{R^2}{R^2 - r^2}$ . Si conduce da tale intersezione la parallela all'asse delle ascisse sino all'asse delle ordinate, ove si legge il valore dell'i.a.t.

Il nuovo procedimento grafico, verificato con i risultati ottenuti dal calcolo numerico della formula nel campione dei 1.005 giovani esaminati, ha dato risultati soddisfacenti confermando le previsioni teoriche. Le approssimazioni riscontrate sono da ritenersi trascurabili, essendo risultate insufficienti a far variare la capacità discriminativa clinica dell'indice, mentre i tempi necessari per la determinazione grafica dell'i.a.t. sono risultati molto inferiori a quelli occorrenti per il calcolo numerico mediante la formula.

## APPLICAZIONI DELL'I.A.T.

*In medicina legale militare*

L'indice di adiposità teorica può essere utilmente impiegato in tale settore per fornire un elemento obiettivo di valutazione delle condizioni di sviluppo del pannicolo adiposo sottocutaneo. Infatti nel campione di soggetti da noi esaminato, per valori dell'indice inferiori a 4,0, la valutazione clinica che ha dato adito al provvedimento medico-legale di obesità ha sempre pienamente coinciso con quella fornita dall'indice.

Ci sembrerebbe pertanto utile la ricerca dell'indice nei giovani che presentano segni di obesità per la precisa indicazione medico-legale che viene data dai valori dell'i.a.t. inferiori a 4,0. In tal caso il provvedimento medico-legale scaturirebbe, oltre che da un giudizio clinico, anche dall'applicazione di un indice nutrizionale. Si verrebbe così a conferire maggiore obiettività al provvedimento, sottraendolo a quelle fluttuazioni soggettive che, specialmente nei casi marginali, possono portare a valutazioni cliniche non sempre concordi. Proprio in tali casi, ossia nei soggetti marcatamente adiposi, al limite di un vero e proprio stato di obesità, la ricerca dell'i.a.t. potrebbe essere particolarmente utile. L'applicazione di questo indice, volto ad integrare la valutazione clinica, documenterebbe anche l'entità dell'eccesso di adipe con un valore numerico.

Analogamente ad altri indici come quello « ponderale » di Livi, quello di « robustezza » di Pignet, ecc. (20), l'i.a.t. potrebbe essere introdotto in medicina legale militare per integrare la valutazione clinica dell'obesità con una determinazione antropometrica di tipo nutrizionale che condizionerebbe tali giudizi a determinati valori dell'i.a.t. Questa determinazione nutrizionale, eseguita durante la visita medica del contingente di leva e nelle visite mediche per gli arruolamenti volontari, sarebbe di carattere « statico ».

Di notevole interesse potrebbe essere anche un altro tipo di indagine di carattere « dinamico », basata cioè sulla determinazione dell'indice nel personale proveniente da reclutamento obbligatorio e volontario all'inizio ed alla fine di periodi addestrativi di conveniente lunghezza. Tale indagine consentirebbe di indagare sulle variazioni dello stato di adiposità in giovani ancora in fase di sviluppo, come ad esempio sono gli allievi delle Scuole ed Accademie Militari, in relazione a particolari forme di attività fisica.

*Nelle ricerche nutrizionali di carattere statistico*

L'applicazione del metodo grafico per la determinazione dell'i.a.t. e la rapidità che consente l'uso del nomogramma rendono l'indice facilmente impiegabile in tali ricerche. Nell'ambito di queste ricerche l'in-

dice potrebbe essere ricavato utilizzando quelle determinazioni antropometriche che abitualmente vengono effettuate, come l'altezza, il peso, lo spessore della plica cutanea al braccio. A tali misurazioni andrebbe aggiunta quella della circonferenza del braccio. Il breve tempo occorrente per determinare l'i.a.t. verrebbe compensato da una più precisa informazione sullo stato di adiposità, valutato in relazione al tipo morfologico di ogni soggetto.

#### *In auxologia*

L'indice potrebbe entrare a far parte di quelle determinazioni che, nel loro insieme, tendono ad accertare lo stato di nutrizione nei bambini costituenti la popolazione scolastica di zone con diverso livello economico-sociale. Potrebbe essere impiegato sia nelle indagini auxologiche di tipo trasversale che in quelle di tipo longitudinale, dando utili ragguagli sia in senso « statico » che in quello « dinamico » con la valutazione delle condizioni di sviluppo del pannicolo adiposo in età successive. Notevole interesse potrebbe avere anche la ricerca ed il ripetuto controllo dei valori dell'i.a.t. ad esempio nei soggetti adiposi, onde seguire, con una determinazione precisa, l'evoluzione di uno stato di adiposità più o meno marcato nelle varie fasi di sviluppo e in relazione all'attività fisica espletata, agli interventi dietetici, alla terapia medica, ecc.

#### *Nell'età media, anziana e senile*

E' ben nota l'importanza che si attribuisce in queste età al controllo del grasso corporeo. Specie nell'età media, che l'Organizzazione Mondiale della Sanità considera compresa dai 45 ai 59 anni (21), esiste una tendenza all'aumento del peso corporeo per accumulo di grassi di deposito che può sconfinare nell'obesità, substrato di affezioni degenerative metaboliche (22). Particolarmente utile può riuscire uno strumento di facile misura come l'i.a.t che dia un'esatta valutazione e permetta facili e ripetuti controlli del grasso corporeo in relazione a statura, peso e sviluppo delle masse muscolari del soggetto. Tali controlli permetterebbero anche di seguire le variazioni di grasso corporeo determinate dall'esercizio di attività fisiche o da fattori dietetici, terapeutici, ecc.

Va chiarito infine che i valori dell'i.a.t., indicati per classificare i soggetti come obesi, adiposi, normali e magri, si devono ritenere validi nei soggetti giovani di sesso maschile, essendo stati da noi controllati in un campione di 1.005 iscritti di leva e quindi omogeneo per sesso ed età. Allo stato attuale non possiamo precisare il significato clinico da assegnare ai valori dell'indice nei soggetti di sesso femminile o in quelli di sesso maschile di età diversa da quella dei giovani da noi

esaminati; tali valori potranno essere definiti dopo esame di adeguati campioni di soggetti.

Resta valido, per tutte le categorie di soggetti, il nomogramma costruito, che rappresenta lo strumento necessario per l'impiego dell'i.a.t. nelle indagini statistiche di carattere nutrizionale.

#### RIASSUNTO

Dopo alcune premesse sul significato dell'indice di adiposità teorica (i.a.t.) nelle indagini statistiche sullo stato di nutrizione viene proposto un nuovo metodo grafico per la rapida determinazione dell'indice stesso. Con tale metodo se ne aumentano le possibilità d'impiego specie nelle ricerche su collettività.

Vengono precisati i settori di maggior interesse applicativo dell'«i.a.t.»: medicina legale militare, per la diagnosi dell'obesità; ricerche nutrizionali di carattere statistico; particolari condizioni dell'età media predisponenti ad affezioni dismetaboliche ed epatiche.

#### RESUME

Après quelques observations sur la signification de l'indice de adiposité théorique (i.a.t.) dans les enquêtes statistiques sur l'état de nutrition on propose une nouvelle méthode graphique pour la détermination rapide de l'indice même, dont la dite méthode augmente les possibilités d'emploi, en particulier pour ce qui concerne les recherches sur des collectivités.

On indique les secteurs qui présentent un plus grand intérêt d'application de l'«i.a.t.»: médecine légale militaire, pour le diagnostic de l'obésité; recherches statistiques sur la nutrition; conditions particulières de l'âge mûr prédisposant aux maladies dysmétaboliques et hépatiques.

#### SUMMARY

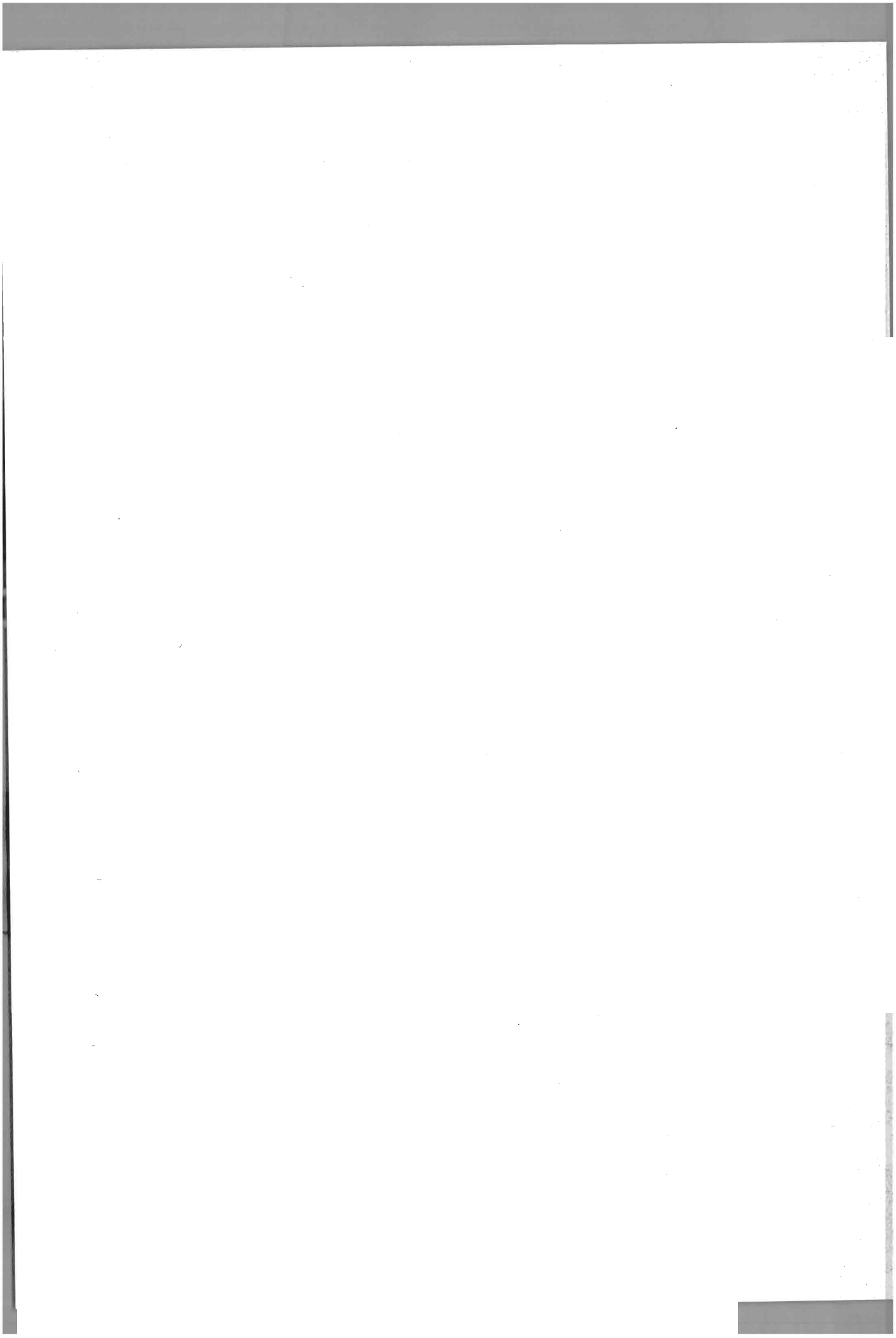
After some remarks on the meaning of theoretic adiposity index (i.a.t.) in the statistical survey on nutrition status, a new graphic method is proposed for calculating more quickly the said index.

The method increases the possibility of using the «i.a.t.» mainly in the researches on collectivities. The principal sectors of application of the index are indicated: military legal medicine for the diagnosis of obesity; statistical researches on nutrition; some particular conditions of middle-age, which predispose to dysmetabolic and bilious diseases.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) BROZEK J. e HENSCHER A.: *Techniques for measuring body composition*. National Academy of Sciences - National Research Council, Washington, 1961.
- (2) EDWARDS D.A.W.: *Clinical Science*, 10, 305, 1951.
- (3) CORRENTI V.: *La Ric. Scient.*, 27, 3292, 1957.
- (4) BROZEK J. e KINZEY W.: *J. Gerontol.*, 15, 45, 1960.
- (5) FERRO-LUZZI G., LANZOLA E. e PROJA M.: *Manuale per l'accertamento dello stato di nutrizione*. Tipografia regionale, Roma, 1961.
- (6) ORSINI M.: *Rass. Med. Sper.*, 10, 338, 1963.
- (7) ORSINI M.: *Rass. Med. Sper.*, 11, 161, 1964.
- (8) ORSINI M.: *Rass. Med. Sper.*, 12, 37, 1965.
- (9) ORSINI M.: *Rass. Med. Sper.*, 12, 102, 1965.
- (10) BERGAMI G.: *Imparare a nutrirsi*. Edizione RAI, Torino, 1962.
- (11) LIVI L.: *Elementi di statistica*. CEDAM, Padova, 1965.
- (12) CAVALLI-SFORZA L.: *Analisi statistica per medici e biologi e analisi del dosaggio biologico*. Ed. Boringhieri, Torino, 1961.
- (13) D'OCAGNE M.: *Traité de nomographie*. Gauthier-Villars, Paris, 1899.
- (14) CASSINIS G.: *Calcoli numerici, grafici, meccanici*. Ed. Mariotti-Pacini, Pisa, 1928.

- 
- (15) AGOSTINI A.: *Nomografia*. Tipografia Accademia Navale, Livorno, 1942.
  - (16) LIPKE J.: *Graphical and Mechanical Computation*. Willy, New York, 1918.
  - (17) ALBENGA G. e PERUCCA E.: *Dizionario tecnico-industriale enciclopedico*. UTET, 1937.
  - (18) MIRANDA C.: *Lezioni di Analisi Matematica*. Ed. Liguori, Napoli, 1964.
  - (19) ZEULI T.: *Introduzione ai calcoli numerici e grafici*. Editrice Gheroni, Torino, 1958.
  - (20) BRUNI N.: *Igiene militare*. Soc. Ed. Libreria, Milano, 1937.
  - (21) FONDAZIONE CARLO ERBA: Symposium su « Personalità e invecchiamento ». Milano, 8 maggio 1965.
  - (22) ORSINI M.: *L'alimentazione della persona anziana*. L'attualità dietetica, XI, 7, 1966.



Dott. LEONARDO PAPAGNI - Dott. ANTONELLO SCIACCHITANO  
*dell'Istituto di Radiologia e Medicina Nucleare dell'Ospedale Maggiore  
e dell'Istituto di Biometria e Statistica Sanitaria dell'Università di Milano*

## ARCHIVIAZIONE MEDIANTE ELABORATORE ELETTRONICO DEI RISULTATI DEGLI ESAMI RADIOLOGICI DELLE VIE BILIARI

### PROBLEMI E RISULTATI CLINICO-STATISTICI

Questa relazione fa diretto riferimento al progetto di archiviazione di dati medici illustrato nella comunicazione presentata a questo Simposio dai dottori Gallus e Sciacchitano ed ha lo scopo di fornire indicazioni su alcune delle possibili utilizzazioni di informazioni raccolte durante la normale attività medica, quando vengano fatte confluire in un sistema di archiviazione automatica.

Nella letteratura troviamo diversi esempi di esperienze simili alla nostra:

— sulla diagnosi dei tumori maligni delle ossa (Lodwich G.S., Turner A.H., Lusted L.B., Templeton A.W., 1966);

— sulla discriminazione tra ulcera e cancro dello stomaco (Wilson W.J., Templeton A.W., Turner A.M., Lodwich G.S., 1965);

— sulla descrizione dei tumori e della tubercolosi del polmone (Lodwich G.S., Keats T.E., Dorst P.J., 1963; Yamamura Y., Toubura E., Ishiyama T., Hirao F., Tikui K., 1965);

— sulla descrizione e diagnosi radiologica delle cardiopatie congenite (Templeton A.W., Lehr J.L., Simmons C., 1966);  
ed esempi di portata clinica più vasta (Schental J.E., Sweeney J.W., Nettleton Jr. W.J., Yöder R.D., 1963; Korein J., Goodgold A.L., Randt C.T., 1966; Hall P., Mellner C., Danielson T., 1967).

Nell'ambito degli esperimenti « monotematici » e a schema fisso di raccolta delle informazioni si è cercato di essere il meno restrittivi possibile, associando ai dati radiologici i dati di laboratorio e le diagnosi cliniche.

I dati sono stati raccolti mediante una scheda clinico-statistica (scheda-referto) di cui illustriamo in breve i criteri che la informano.

---

Il lavoro è stato sostenuto da un finanziamento della IBM italiana.

Gli Autori ringraziano i dottori G. Bettinelli, A. Landini, N. Lianza, B. Roseo e G. Zemella dell'Istituto di Radiologia dell'Ospedale Maggiore e i dottori G. Gallus ed E. Robotti dell'Istituto di Biometria e Statistica Medica dell'Università di Milano per l'attiva collaborazione prestata alla realizzazione del progetto di archiviazione.



## SCHEMA-REFERTO

La scheda è stata redatta in modo da consentire la registrazione della diagnosi radiologica con l'indicazione, per tre diverse sedi, di una o due affezioni con il rispettivo indice di probabilità. L'elencazione delle malattie (18) e delle sedi (7) è stata fatta con stretto riferimento alle possibilità di una diagnosi radiologica; così alcune voci (per esempio, colecistosi; dislocazione da processo estrinseco) si riferiscono a situazioni morbose il cui riconoscimento è affidato in pratica soltanto alla radiologia.

Gran parte della scheda è riservata all'annotazione dei sintomi rivelati dall'esame radiologico, con possibilità di descrivere tre sedi diverse. La registrazione dei sintomi radiologici (34), dimostrati dall'esame senza mezzo di contrasto e dai procedimenti colecistocolangiografici, è ritenuta molto importante perché consente la valutazione statistica del loro significato nelle diverse affezioni delle vie biliari. Accade inoltre di frequente che il radiologo debba limitarsi alla semplice annotazione dei sintomi, senza possibilità di esprimere un giudizio diagnostico anche solo di probabilità (per esempio, in casi di mancata opacizzazione della vescichetta biliare in corso di colecistografia orale). La successiva registrazione di altri dati (clinici, di laboratorio, anatomo-istologici) può consentire, quando si disponga di una vasta casistica, l'attribuzione di un preciso significato ai vari sintomi.

## PRESENTAZIONE DEI CASI ARCHIVIATI

Nell'archivio le informazioni sono codificate sotto forma di numeri. Dal punto di vista pratico è importante che le risposte che si ottengono dall'archivio siano date in una forma di immediata evidenza. È possibile ottenere questo risultato con lo stesso programma di « retrieval » associando alle informazioni codificate didascalie « in chiaro » (fase di « editing »). Negli esempi che seguono le informazioni sono presentate in una forma molto vicina a quella della scheda-referto.

*Selezione di casi di diagnosi radiologica contrastante con quella finale o dubbia* — Si sono riscontrati casi di risoluzione di un dubbio diagnostico del radiologo (fig. 1) e casi di diagnosi radiologica errata (fig. 2). Per l'alto interesse viene data una descrizione dettagliata di alcuni di essi.

1. S.R.: femmina di 50 anni. Il 13 ottobre 1966 viene eseguita colecistografia che evidenzia difetto di riempimento, unico, superiore a 0,5 cm, rotondeggiante. Il radiologo pone diagnosi differenziale tra calcolosi (al 67% di probabilità) e tumore benigno. L'intervento chirurgico conferma la diagnosi di calcolosi. Normali VES, albumina e rapporto albumina/globuline.

Caso n. 1

```

COGNOME S R ETA* 50 SESSO 2 DATA ESAME 131066 DATA USCITA 11166
TIPO ESAME C 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0
D. ISTCLOGICA 0 0 C C C 0 0 0 0 D. DI USCITA 0 4 584 585
D. DIFF. RAD. 2 3 46 9 21 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
SIN. RAD. 2 0000000000000000012010000000000000
VES 9.
ALB 4.00
A/G 1.14
    
```

Caso n. 2

```

COGNOME C F ETA* 38 SESSO 1 DATA ESAME 200167 DATA USCITA 50267
TIPO ESAME 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
D. ISTCLOGICA 2C3 C C 0 0 0 0 0 0 D. DI USCITA 0 4 584 585
D. DIFF. RAD. 2 3 46 10 21 0 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
SIN. RAD. 2 0000002100000020000000C00000000000
VES 14.
PRT 99.00
BLD 0.72
ALB 4.75
A/G 1.79
    
```

FIG. 1 — Esempio di « output » dell'Archivio radiologico automatico. Sono stati selezionati i casi di dubbio diagnostico del radiologo.

2. C.F.: maschio di 38 anni. L'esame colecistografico del 20 gennaio 1967 rivela una colecisti diminuita di volume e di forma alterata con inflessioni parietali multiple. Il radiologo pone diagnosi differenziale tra calcolosi (67% di probabilità) e tumore maligno (33%), l'intervento chirurgico conferma la calcolosi. Si nota incremento della VES e diminuzione delle globuline. Normali la protrombina e la bilirubina diretta.

Caso n. 3

```

COGNOME G P ETA* 33 SESSO 1 DATA ESAME 301266 DATA USCITA 20167
TIPO ESAME 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
D. ISTCLOGICA 0 0 0 0 2 6 0 0 0 2 D. DI USCITA 6 4 7855 585
D. DIFF. RAD. 2 9 61 0 00 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
SIN. RAD. 2 000010000000000100000000000000002000
VES 5.
PRT 99.00
BLD C.6C
ALB 3.80
A/G 1.06
    
```

Caso n. 4

```

COGNOME G D ETA* 48 SESSO 1 DATA ESAME 250267 DATA USCITA 120367
TIPO ESAME 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
D. ISTCLOGICA 0 0 C 2 0 3 C 0 2 D. DI USCITA 6 4 584 585
D. DIFF. RAD. 2 9 61 0 00 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
SIN. RAD. 2 0000000000000001100000000000000000
VES 8.
PRT 99.00
BLD 0.59
ALB 3.50
A/G 1.20
    
```

Caso n. 5

```

COGNOME C C ETA* 68 SESSO 1 DATA ESAME 151166 DATA USCITA 41266
TIPO ESAME 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
D. ISTCLOGICA 0 0 0 0 2 12 C 0 0 0 D. DI USCITA 0 4 586 585
D. DIFF. RAD. 2 10 61 0 00 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
SIN. RAD. 2 0000300000000000000000000000000000
SIN. RAD. 6 0000101000000020000000000000000000
VES 73.
MCP 110.
PRT 10.00
BLD 1.20
ALB 3.30
A/G 0.82
    
```

FIG. 2 — Esempio di « output » dell'Archivio radiologico automatico. Sono stati selezionati i casi di errore diagnostico del radiologo.

3. G.P.: maschio di 33 anni. La colecistografia del 30 dicembre 1966 rivela colecisti normalmente opacizzata e con una introflessione parietale. L'evacuazione del mezzo di contrasto è risultata accelerata. Al radiologo pare di riconoscere una forma di adenomiomatosi. L'esame istologico eseguito dopo l'intervento mette in evidenza solo colecistite cronica. Normali gli esami di laboratorio.

4. G.D.: maschio di 48 anni. La colecistografia del 25 febbraio 1967 rivela un'introflessione regolare della colecisti. Anche in questo caso il radiologo pensa ad adenomiomatosi, ma l'intervento chirurgico rivela trattarsi di calcolosi. Normali gli esami di laboratorio.

5. C.C.: maschio di 68 anni. Esegue colecistocolangiografia il 14 gennaio 1966. La colecisti non si opacizza. Il coledoco è normalmente opacizzato, ma di volume alterato, e presenta introflessioni irregolari. Il radiologo sospetta un tumore, ma l'intervento rivela una fistola biliare interna. Innalzamento della VES (73 IK) e notevole riduzione dell'attività protrombinica (10%).

#### DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER CLASSI DI PATOLOGIA

I casi sono stati distribuiti nelle seguenti classi:

- 1) colecistite + calcolosi;
- 2) affezioni epatobiliari esclusa la forma 1;
- 3) malattie non epatobiliari.

Come secondo criterio di classificazione è stata presa in considerazione l'opacizzazione della colecisti dopo colecistografia e colangiografia. E' risultato che il criterio dell'opacizzazione della colecisti discrimina efficacemente tra malattie epatobiliari e non epatobiliari solo in caso di colecistografia ma non di colangiografia (tab. 1).

TAB. 1 — CORRELAZIONE TRA SINTOMI RADIOLOGICI (opacizzazione presente/assente) E MALATTIE (1: calcolosi e colecistite; 2: altre malattie biliari; 3: malattie non biliari) NELLE COLECISTOGRAFIE E NELLE COLANGIOGRAFIE

OPACIZZAZIONE	COLECISTOGRAFIA			COLANGIOGRAFIA		
	1	2	3	1	2	3
Presente . . . . .	50	43	113	24	18	21
Assente . . . . .	24	15	6	10	15	8
	$\chi^2 = 26,48; \quad P < 0,01$			$\chi^2 = 2,75; \quad P > 0,05$		

#### ASSOCIAZIONE DELLE MALATTIE

Sono state prese in considerazione le seguenti categorie cliniche:

- 1) calcolosi;
- 2) colecistite;

- 3) periviscerite della colecisti;
- 4) altre malattie delle vie biliari;
- 5) cirrosi;
- 6) ulcera del duodeno;
- 7) gastroduodenite;
- 8) appendicite;
- 9) malattie del pancreas;
- 10) colica addominale;
- 11) complicazioni postoperatorie;
- 12) altre malattie.

Per le malattie sopraindicate è stata costruita una matrice di associazione semplice la quale in corrispondenza dell'intersezione della riga *i*-esima con la colonna *j*-esima dà la frequenza assoluta con cui la malattia *i*-esima compare contemporaneamente alla malattia *j*-esima (tab. 2).

TAB. 2 — CASI DI ASSOCIAZIONE SEMPLICE TRA ALCUNE MALATTIE IN BASE ALLA DIAGNOSI DI USCITA

MALATTIE	MALATTIE											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Calcolosi . . . . .	17											
Colecistite . . . . .	169	12										
Periviscerite cistifellea . . .	11	11	—									
Altre mal. vie biliari . . . . .	1	3	—	4								
Epatopatie . . . . .	4	3	—	1	3							
Ulcera del duodeno . . . . .	3	3	1	1	—	9						
Gastroduodenite . . . . .	1	1	—	—	—	—	11					
Appendicite . . . . .	4	1	—	—	—	3	—	11				
Malattie del pancreas . . . . .	4	4	—	3	—	—	—	—	2			
Colica addominale . . . . .	5	5	3	3	—	—	1	—	—	11		
Complicazioni post-operatorie . . . . .	3	3	—	3	1	1	8	—	1	5	8	
Altre malattie . . . . .	54	39	4	15	11	—	9	—	4	6	14	118

Gli elementi diagonali danno la frequenza dei casi in cui le singole malattie non compaiono associate ad altre. E' evidente l'alta frequenza dell'associazione calcolosi (malattia 1) e colecistite (malattia 2).

In generale da questa matrice è possibile estrarre sottomatrici di dimensione  $2 \times 2$  sulle quali verificare l'ipotesi se l'associazione tra due malattie è casuale o non. Ad esempio, per la coppia di malattie appendicite-calcolosi la tabella 3 dimostra che l'associazione è puramente casuale; lo stesso vale per la coppia colecistite-malattie del pancreas. Tuttavia la portata di queste affezioni va limitata in rapporto al fatto che si basano su un campione di soggetti selezionati in base a criteri di patologia epato-biliare.

TAB. 3 — ESEMPI DI STUDIO DI ASSOCIAZIONI TRA MALATTIE

## A - Calcolosi e appendicite

APPENDICITE	CALCOLOSI	
	Presente	Assente
Presente . . . . .	4	15
Assente . . . . .	272	611

$\chi^2 = 0,83;$

$P > 0,05$

## B - Colecistite e malattie del pancreas

MALATTIE DEL PANCREAS	COLECISTITE	
	Presente	Assente
Presente . . . . .	4	18
Assente . . . . .	254	624

$\chi^2 = 1,21;$

$P > 0,05$

## DISTRIBUZIONE PER ETÀ' E PER SESSO NELLA MALATTIA « COLECISTITE-CALCOLOSI »

E' noto che le malattie delle vie biliari, in particolare l'associazione colecistite-calcolosi, sono più frequenti nelle donne. Si è voluto accertare per questa particolare malattia se la prevalenza si mantiene costante nelle diverse classi di età. A tale scopo si sono distribuiti i casi per decenni di età (tab. 4). Il rapporto dei sessi non ha dimostrato variazioni significative in funzione dell'età.

TAB. 4 — CASI DI ASSOCIAZIONE CALCOLOSI-COLECISTITE, PER SESSO ED ETÀ

CLASSI DI ETÀ (anni)	MASCHI	FEMMINE
Fino a 30 . . . . .	3	21
31-40 . . . . .	10	21
41-50 . . . . .	10	30
51-60 . . . . .	6	31
61-70 . . . . .	4	19
oltre 70 . . . . .	1	8

$\chi^2 = 5,06;$

$P > 0,05$

## DISTRIBUZIONE DEI SINTOMI RADIOLOGICI NELLA MALATTIA « COLECISTITE-CALCOLOSI »

L'indagine determina la frequenza dei vari sintomi in tale malattia e ne fornisce in questo modo il profilo sintomatologico.

Si è constatato che l'assenza di opacizzazione della colecisti ha la stessa probabilità di verificarsi della opacizzazione normale o tenue e che il volume dell'organo tende ad aumentare. Nel 50% circa dei casi l'esame colecistografico o colangiografico ha messo in evidenza difetti di riempimento, in prevalenza multipli, non calcarei, i quali possono essere indifferentemente maggiori o minori di cm 0,5, rotondeggianti o stratificati. Di norma si osserva passaggio di bile in duodeno.

In una fase successiva si è voluto differenziare la distribuzione dei sintomi in funzione del tipo di esame (colecistografia, colangiografia), ma non sono state messe in evidenza differenze interessanti.

Raccogliendo profili di questo tipo per tutte le malattie si aprono altre possibilità di studio: ricerche sul livello di patognomonicità dei sintomi in rapporto alle malattie e sulle condizioni di attuabilità di un sistema di diagnosi automatica.

## DATI DI LABORATORIO NELLA MALATTIA « COLECISTITE-CALCOLOSI »

Per ogni tipo di esame è stata calcolata la media, la deviazione standard e il numero dei casi (tab. 5). In generale si rileva una forte variabilità che è da attribuirsi in parte a fattori non controllabili, legati al particolare caso clinico e al momento dell'esecuzione dell'esame.

TAB. 5 — RISULTATI DI ALCUNI ESAMI DI LABORATORIO NEI CASI DI ASSOCIAZIONE COLECISTITE-CALCOLOSI: NUMERO, MEDIA, DEVIATION STANDARD

ESAMI	N	M	DS
VES (IK) . . . . .	155	22,80	± 19,01
Att. protr. (%) . . . . .	151	63,24	± 39,73
Bilir. tot. (mg/100 ml) . . . . .	151	0,99	± 1,34
Albumine (g/100 ml) . . . . .	147	3,74	± 0,54
A/G . . . . .	146	1,24	± 0,36

## DATI DI LABORATORIO IN CASI DI PRESENZA/ASSENZA DELL'OPACIZZAZIONE DELLE VIE BILIARI

L'indice di Katz è in media superiore di 15 unità nei casi di assenza di opacizzazione rispetto ai casi di presenza di opacizzazione. Gli altri tests non rivelano differenze significative (tab. 6.)

TAB. 6 — RISULTATI DI ALCUNI ESAMI DI LABORATORIO, SECONDO LA PRESENZA O L'ASSENZA DI OPACIZZAZIONE DELLA COLECISTI: NUMERO, MEDIA, DEVIATIONE STANDARD

ESAMI	OPACIZZAZIONE PRESENTE			OPACIZZAZIONE ASSENTE		
	N	M	DS	N	M	DS
VES (IK) . . . . .	327	20,94	± 18,287	66	35,00	± 25,845
Att. Protr. (%) . . . . .	273	58,76	± 40,572	68	61,06	± 39,655
Bilir. tot. (mg/100 ml) . . . . .	282	0,82	± 0,935	74	1,09	± 1,383
Albumine (g/100 ml) . . . . .	275	3,71	± 0,535	66	3,70	± 0,489
A/G . . . . .	274	1,22	± 0,415	66	1,22	± 0,337

### CONCLUSIONI

I risultati di cui si è riferito si presentano come casi del tutto particolari di utilizzazione delle informazioni archiviate. La relativa esiguità del nostro campione fa sì che le elaborazioni statistiche presentate abbiano soprattutto un valore esemplificativo.

Il complesso dei risultati è stato ottenuto mediante una serie di programmi che operano sui dati dell'archivio; l'intera fase di elaborazione statistica, su un totale di circa 450 esami, ha richiesto al calcolatore un tempo dell'ordine di un minuto primo.

La caratteristica principale delle ricerche presentate è di avere la funzione di riferire al medico i risultati dell'attività che esso svolge e che spesso gli sfuggono (come la verifica istologica per il medico radiologo) e di fornirgli quadri generali di patologia medica o la valutazione dell'efficacia di alcune tecniche diagnostiche o terapeutiche in uso. Inoltre il criterio di raccogliere tutte le informazioni ospedaliere, di conservare in modo completo ed efficiente l'intera esperienza clinica è premessa indispensabile per programmi di ricerca clinica.

Le ricerche condotte a questo livello hanno il vantaggio di potersi riferire a casistiche estese e di riflettere con immediatezza la situazione clinica corrente. Tuttavia richiedono una particolare precauzione interpretativa: pur potendo disporre infatti di informazioni raccolte in forma standard, non si ha mai la garanzia dell'univocità d'uso dello standard né dell'assenza di fattori incontrollati di variabilità.

### RIASSUNTO

Vengono presentati alcuni esempi di elaborazione automatica di informazioni archiviate mediante elaboratore elettronico: selezione di pazienti con diagnosi incongruenti; tabulazione dei pazienti in base alla diagnosi e alla presenza o assenza di sintomi radiologici; costruzione di matrici di associazione delle malattie; calcolo della distribuzione dei pazienti per sesso e per età, della distribuzione dei sintomi radiologici nella colecistite-calcolosi; calcolo dei valori medi e della deviazione standard delle prove di laboratorio nella colecistite-calcolosi e in presenza/assenza di opacizzazione della colecisti.

## RESUME

On présente quelques exemples d'élaboration automatique des informations emmagasinées par moyen d'un ordinateur électronique: sélection des patients avec des diagnostics incongrus; tabulation des patients sur la base de la diagnose et de la présence ou absence de symptômes radiologiques; construction de matrices d'association des maladies; calcul de la distribution des patients par âge et de la répartition des symptômes radiologiques dans la cholécystite-calculuse; calcul des valeurs moyennes et de l'écart-type des épreuves de laboratoire dans la cholécystite-calculuse et en présence/absence de opacité de la choléciste.

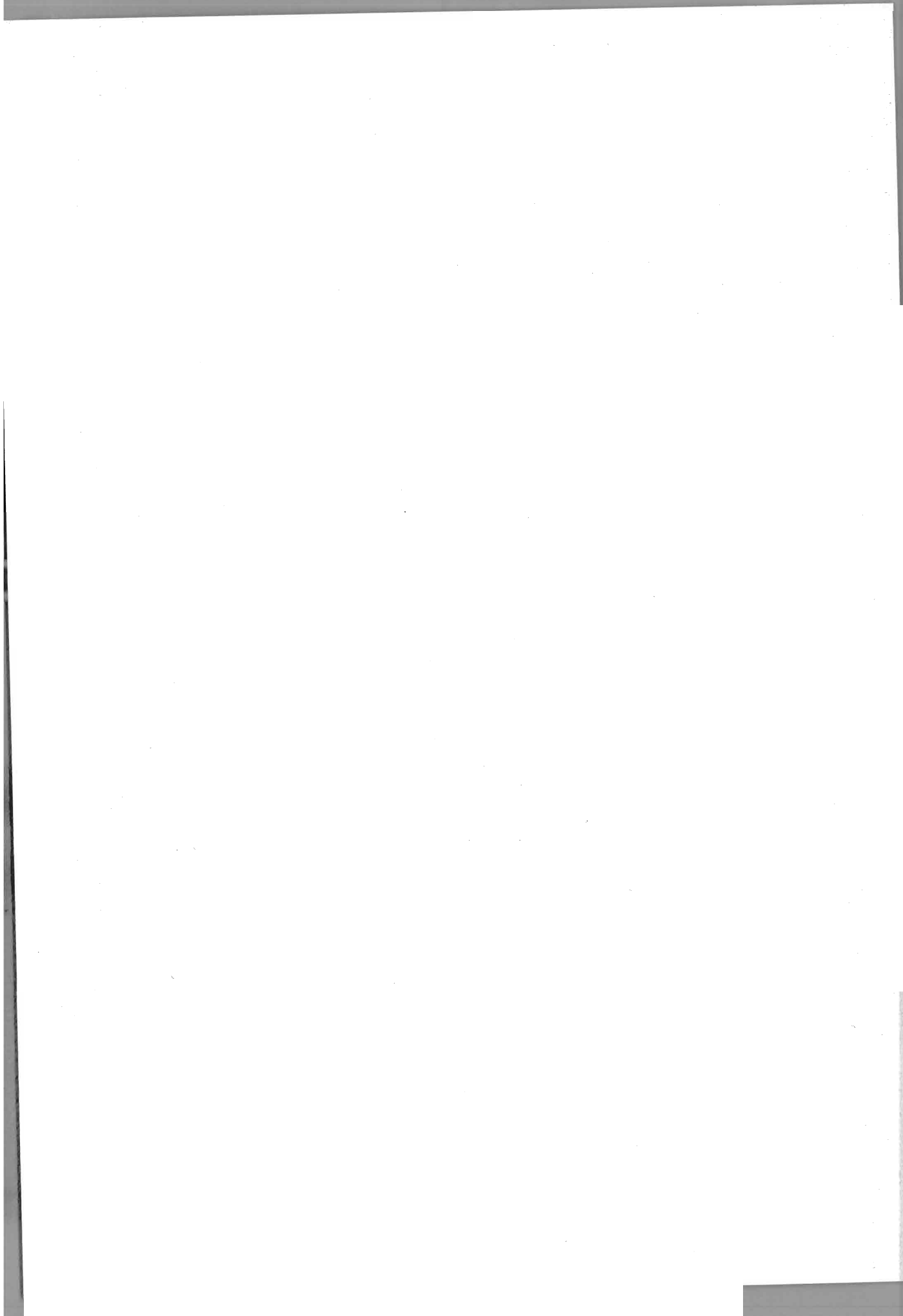
## SUMMARY

Some examples are shown of automatic processing of information stored by an electronic computer: sorting of patients with incongruous diagnosis; tabulation of patients on the basis of the diagnosis and of the presence or absence of radiological symptoms; construction of a matrix for diseases association; calculation of patients distribution by sex and age, and of radiological symptoms distribution in the cholecystitis-calculosis; calculation of average values and standard deviation of laboratory tests in the cholecystitis-calculosis and in presence/absence of opacity of the gall bladder.

## BIBLIOGRAFIA

- GALLUS G., SCIACCHITANO A.: *Archiviazione mediante elaboratore elettronico dei risultati degli esami radiologici delle vie biliari. Problemi di programmazione e di organizzazione dei dati.* Comunicazione pubblicata nel presente volume.
- HALL P., MELLNER C., DANIELSON T.: *J-5: a data processing system for medical information.* *Meth. Inf. Med.*, 6, 1, 1967.
- KOREIN J., GOODGOLD A. L., RANDT C. T.: *Computer processing of medical data by variable field length-format.* *JAMA*, 196, 950, 1966.
- LODWICH G. S., KEATS T. E., DORST P. J.: *The coding of roentgen images for computer analysis applied to lung cancer.* *Radiology*, 81, 185, 1963.
- LODWICH G. S., TURNER A. H., LUSTED L. B., TEMPLETON A. W.: *Computer-aided analysis of radiographic image.* *J. Chron. Dis.*, 19, 485, 1966.
- SCHENTAL J. E., SWEENEY J. W., NETTLETON JR. W. J., YÖDER R. D.: *Clinical application of electronic data processing apparatus.* *JAMA*, 186, 101, 1963.
- TEMPLETON A. W., LEHR J. L., SIMMONS C.: *The computer evaluation and diagnosis of congenital Heart Disease, using roentgenographic findings.* *Radiology*, 87, 658, 1966.
- YAMAMURA Y., TOUBURA E., ISHIYAMA T., HIRAO F., TIKUI K.: *A diagnostic data processing of respiratory diseases centering on lung cancer.* *Med. J. Osaka Univ.*, 15, 403, 1965.
- WILSON W. J., TEMPLETON A. W., TURNER A. H., LODWICH G. S.: *The computer analysis and diagnosis of gastric ulcers.* *Radiology*, 85, 1064, 1965.





Prof. RODOLFO PICCHIOTTI - Prof. ERNESTO NATALINI  
*dell'Istituto di I<sup>a</sup> Clinica Chirurgica dell'Università di Roma*

## CONSIDERAZIONI CLINICO-STATISTICHE SUL TRATTAMENTO DI DERIVAZIONE PORTALE NELLA CIRROSI EPATICA

Il trattamento chirurgico di derivazione portale della cirrosi epatica ha il fine di agire su alcune manifestazioni cliniche di notevole gravità, che riconoscono la loro causa in uno stato di ipertensione portale da blocco intraepatico di cui la cirrosi stessa è l'espressione paradigmatica.

L'indicazione principale a questa terapia è rappresentata dalle emorragie da varici gastro-esofagee, manifestazioni legate esclusivamente allo stato di ipertensione e che hanno un significato di estrema gravità, sia perché possono rappresentare la causa terminale anche in pazienti in una fase di malattia ancora agli inizi sia perché, anche se l'episodio emorragico viene superato, esso rappresenta un fattore di aggravamento nell'evoluzione morbosa. Ricorderemo a questo proposito come, secondo osservazioni condotte da più Autori e su vaste statistiche (Ratnoff e Patek; Patek e Coll.; Douglass e Snell; Blakemore; Liebowitz), oltre il 50% dei cirrotici con emorragie digestive decedono entro un anno dal primo episodio.

Inoltre l'ipertensione portale da blocco intraepatico, attraverso la ipertensione sinusoidale e la conseguente stasi linfatica, rappresenta un cofattore di notevole entità nel determinismo dell'ascite. Pertanto una seconda indicazione al trattamento di derivazione portale della cirrosi epatica è rappresentata da quelle forme di ascite che non si accompagnano ad uno stato di gravità della malattia tale da controindicare l'intervento stesso. Questa valutazione è legata per noi alla quantità di formazione giornaliera dell'ascite, all'entità del danno epatico, alla coesistenza o meno di un grave stato itterico.

Infine una terza indicazione, che possiamo considerare preventiva, è il riscontro di una condizione di ipertensione portale asintomatica, ma di tale entità da far prevedere l'instaurarsi a breve distanza di tempo delle manifestazioni cliniche da essa dipendenti.

Per quanto riguarda la scelta del tipo d'intervento di derivazione portale nella cirrosi epatica, nella nostra Scuola viene considerata quale tecnica di elezione un'ampia anastomosi porta-cava latero-laterale (APCLL). Infatti questa non solo permette un'efficiente detensione del

sistema portale, prevenendo quindi attraverso il mantenimento di un alto gradiente pressorio anche il pericolo di una trombosi dell'anastomosi, ma, a differenza dell'anastomosi porta-cava termino-laterale (APC TL), garantisce nelle forme di cirrosi in stato avanzato il drenaggio ematico del reflusso contro-corrente conseguente alla formazione di shunts arteroportali intraepatici e non sopprime, infine, completamente l'afflusso portale verso il fegato. All'APCLL il nostro Maestro usa inoltre associare la splenectomia ogni qualvolta la milza non appaia perfettamente normale, in quanto essa, anche se nella maggioranza di questi casi non è espressione di un iperafflusso, perde comunque la sua funzione di organo regolatore dell'emodinamica portale ed in quanto, infine, associandosi quasi sempre a fenomeni di ipersplenismo, svolge una azione nociva.

Nella figura 1 presentiamo il controllo angiografico di un'APCLL, cui non era stata associata la splenectomia per la normalità dell'organo, e che dimostra la funzionalità dell'anastomosi secondo i requisiti sopradetti.

Per valutare la validità terapeutica di un intervento chirurgico il metodo più efficace è rappresentato dal controllo clinico-statistico a distanza dei risultati ottenuti. Per quanto riguarda la valutazione dei risultati della chirurgia di derivazione portale nella cirrosi, abbiamo sviluppato la nostra indagine secondo due direttive: da una parte attraverso l'esame della sopravvivenza immediata ed a distanza, dall'altra attraverso lo studio delle condizioni clinico-funzionali nei pazienti sopravvissuti all'atto del controllo. Si deve però ricordare come la validità del trattamento delle manifestazioni cliniche conseguenti all'ipertensione portale dipendente dalla cirrosi epatica non si esaurisce nella sola, e peraltro fondamentale, soluzione di queste, ma va proiettata nel divenire della malattia come mezzo per migliorare o rallentare l'evoluzione del processo morboso. A tale scopo non è sufficiente considerare in un'analisi dei risultati a distanza, e conseguentemente in una futura, sempre maggiore precisazione delle indicazioni, la cirrosi soltanto come causa di un blocco intraepatico, ma si deve tenere presente anche la possibilità di differenti modalità di risposta a questo trattamento chirurgico da parte di diverse forme di cirrosi. Pertanto è necessario introdurre un concetto di classificazione che peraltro nelle cirrosi presenta una notevole varietà di aspetti e di difficoltà. Ai fini eminentemente pratici dello studio clinico dei nostri malati, noi prendiamo in considerazione una semplice classificazione a carattere etiopatogenetico, desunta da criteri anamnestici e che si circoscrive nell'ambito della patologia presentata dai pazienti da noi operati. Tale classificazione, già riportata dal nostro Maestro (Valdoni, 1965), considera tre forme: cirrosi alcolica, cirrosi metatterica o post-epatitica e cirrosi da cause

indeterminate. La dizione cirrosi da cause indeterminate viene a corrispondere a quella di cirrosi criptogenetica della Sherlock (1963) e comprende tutte quelle forme in cui non si può riconoscere un fattore etiologico, mentre si possono riscontrare fattori a possibile o supposta, ma

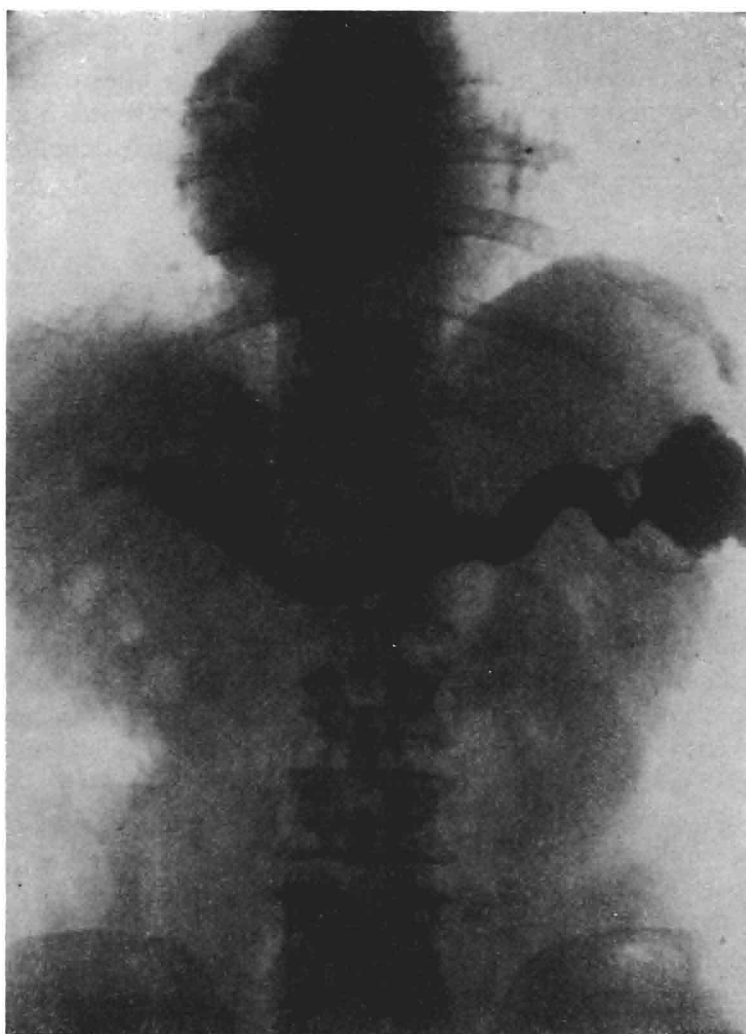


Fig. 1 - Splenoportografia di controllo di anastomosi porta-cava latero-laterale.

non accertata, azione cirrogena, quali veleni chimici, infezioni (malaria, lues, brucellosi), diabete, tireotossicosi, colite ulcerosa cronica, disordini autoimmunitari. In questo gruppo ovviamente comprendiamo quelle cirrosi che vanno sotto il nome di cirrosi splenomegaliche. Non sono contemplate in questa nostra classificazione, che ripetiamo ha finalità

di studio del nostro materiale chirurgico, le cirrosi biliari, le cirrosi da congestione circolatoria cronica del fegato, da emocromatosi, da degenerazione epatolenticolare, ecc.

Il materiale clinico oggetto di questa comunicazione è costituito da tutti i pazienti operati presso la Clinica Chirurgica dell'Università di Roma dal 1° novembre 1961 al 31 ottobre 1966. Si tratta di 87 cirrosi (tav. 1), di cui 18 alcoliche, 20 post-epatitiche e 49 da cause indeterminate. La mortalità in degenza, intendendo con questo termine un periodo che va fino a un massimo di 2 mesi dall'intervento, è del 44,4% per le forme alcoliche, del 25% per le forme post-epatitiche, del 14,3% per quelle da cause indeterminate, con un totale di mortalità post-operatoria del 23%.

TAV. 1 — CIRROTICI OPERATI DI DERIVAZIONE PORTALE, SECONDO IL TIPO DI CIRROSI

TIPO DI CIRROSI	OPERATI		MORTI DURANTE LA DEGENZA	
	N	%	N	%
Alcolica . . . . .	18	20,7	8	44,4
Post-epatitica . . . . .	20	23,0	5	25,0
Da cause indeterminate . . . . .	49	56,3	7	14,3
TOTALE . . . . .	87	100,0	20	23,0

Per quanto riguarda il tipo di anastomosi praticata (tav. 2), sono state eseguite anastomosi troncolari nel 93,1% dei casi per un totale di 81 interventi, di cui 80 APCLL e 1 APCTL. La mortalità in degenza dopo APCLL è stata del 20%, con un miglioramento rispetto alla nostra statistica di 99 APCLL per cirrosi praticate dal 1955 al maggio 1965, che presentava una mortalità in degenza del 26% (Valdoni, 1965). Inoltre nel quinquennio in esame sono state praticate per motivi di opportunità chirurgica anche 6 anastomosi radicolari, pari al 6,9%, con una mortalità post-operatoria del 50%

Nell'autunno del 1967 abbiamo praticato un controllo di tutti questi pazienti attraverso due modalità e cioè un'indagine presso i Comuni di origine e l'invio ai pazienti di un questionario con l'invito a presentarsi ad un controllo presso il nostro Istituto. Su un totale di 67 pazienti dimessi guariti (tav. 3) abbiamo potuto controllarne 62 pari al 92,5%. L'alta percentuale delle risposte è determinata dal fatto che a tali pazienti abbiamo offerto la possibilità di periodiche consulenze presso il nostro Istituto. I nostri controlli a distanza vanno da un periodo minimo di un anno ad un massimo di 6 anni dall'intervento. Nel calcolo delle percentuali riguardanti i controlli non sono stati considerati i 5 casi di cui mancano notizie.

TAV. 2 — CIRROTICI OPERATI DI DERIVAZIONE PORTALE, SECONDO IL TIPO DELL'INTERVENTO (a)

TIPO D'INTERVENTO	OPERATI		MORTI DURANTE LA DEGENZA	
	N	%	N	%
<b>ANASTOMOSI TRONCULARI</b>				
APCLL . . . . .	20	23,0	4	20,0
Splenectomia, APCLL . . . . .	60	68,9	12	20,0
Splenectomia, APCTL . . . . .	1	1,2	1	100,00
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>81</b>	<b>93,1</b>	<b>17</b>	<b>21,0</b>
<b>ANASTOMOSI RADICOLARI</b>				
Splenectomia, ASRTL . . . . .	3	3,4	1	33,3
Splenectomia, ASRTT, nefrectomia sn.	2	2,3	2	100,0
AMRTT, nefrectomia sn. . . . .	1	1,2	—	—
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>6</b>	<b>6,9</b>	<b>3</b>	<b>50,0</b>
<b>IN COMPLESSO . . . . .</b>	<b>87</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>23,0</b>

(a) ASRTL: anastomosi spleno-renale termino-laterale; ASRTT: anastomosi spleno-renale termino-terminale; AMRTT: anastomosi mesenterico-renale termino-terminale.

Nella tavola 4 è riportata la sopravvivenza a distanza dall'intervento di derivazione portale per cirrosi. Per cercare di dare una maggior rilevanza statistica ai dati abbiamo diviso i pazienti in due gruppi: un gruppo A con controlli fino a tre anni dall'intervento ed un gruppo B di pazienti oltre i tre anni. Nel primo gruppo rileviamo una sopravvivenza complessiva dell'80% e precisamente dell'80% per le cirrosi alcoliche, del 69,2% per le post-epatitiche e dell'86,4% per quelle da cause indeterminate. Il secondo gruppo presenta una sopravvivenza complessiva del 38,1% e precisamente del 15,4% per le cirrosi alcoliche, del 33,3% per le forme post-epatitiche e del 52,2% per quelle da cause indeterminate. Nella tavola 5 abbiamo cercato di esprimere l'andamento della sopravvivenza anno per anno a distanza dell'intervento, usando

TAV. 3 — CIRROTICI DIMESSI DOPO INTERVENTO DI DERIVAZIONE PORTALE E CONTROLLATI A DISTANZA, SECONDO IL TIPO DI CIRROSI

TIPO DI CIRROSI	DIMESSI	CONTROLLATI	
		N	%
Alcolica . . . . .	10	10	100,0
Post-epatitica . . . . .	15	14	93,3
Da cause indeterminate . . . . .	42	38	90,5
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>67</b>	<b>62</b>	<b>92,5</b>

TAV. 4 — CIRROTICI OPERATI DI DERIVAZIONE PORTALE NEL PERIODO 1961-66 E SOPRAVVIVENTI NEL 1967, SECONDO IL TIPO DI CIRROSI E LA DURATA DELLA SOPRAVVIVENZA

TIPO DI CIRROSI	OPERATI	SOPRAVVIVENTI	
		N	%
<b>GRUPPO A — CONTROLLI DA 1 A 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>			
Alcoolica . . . . .	5	4	80,0
Post-epatitica . . . . .	13	9	69,2
Da cause indeterminate . . . . .	22	19	86,4
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>40</b>	<b>32</b>	<b>80,00</b>
<b>GRUPPO B — CONTROLLI OLTRE 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>			
Alcoolica . . . . .	13	2	15,4
Post-epatitica . . . . .	6	2	33,3
Da cause indeterminate . . . . .	23	12	52,2
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>42</b>	<b>16</b>	<b>38,1</b>

campioni scalari di operati. In tal modo vediamo come per le cirrosi alcoliche alla fine del primo anno sopravvisse il 50% dei pazienti, il 41,2% alla fine del secondo, il 15,4% alla fine del terzo, il 12,5% alla fine del quarto anno. Per quanto riguarda le forme post-epatitiche l'andamento della sopravvivenza è rispettivamente 63,1%, 50%, 33,3% e 25%, mentre per quanto riguarda le cirrosi da cause indeterminate 82,2%, 66,6%, 56,5% e 60%. Nei dati relativi alla sopravvivenza alla fine del quinto anno si hanno delle percentuali più alte; tale comportamento è da ascrivere alla esiguità della popolazione in esame. Le percentuali di sopravvivenza nei diversi anni a distanza dell'intervento, considerando

TAV. 5 — CIRROTICI SOPRAVVIVENTI A VARIA DISTANZA DALL'INTERVENTO DI DERIVAZIONE PORTALE, SECONDO IL TIPO DI CIRROSI

TIPO DI CIRROSI	OPERATI 1961-66			OPERATI 1961-65			OPERATI 1961-64			OPERATI 1961-63			OPERATI 1961-62		
	N	Sopravviv. dopo 1 anno		N	Sopravviv. dopo 2 anni		N	Sopravviv. dopo 3 anni		N	Sopravviv. dopo 4 anni		N	Sopravviv. dopo 5 anni	
		N	%		N	%		N	%		N	%		N	%
Alcoolica . . . . .	18	9	50,0	17	7	41,2	13	2	15,4	8	1	12,5	5	1	20,0
Post-epatitica . . . . .	19	12	63,1	12	6	50,0	6	2	33,3	4	1	25,0	1	—	—
Da cause indetermin. . . . .	45	37	82,2	30	20	66,6	23	13	56,5	15	9	60,0	8	5	62,5
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>82</b>	<b>58</b>	<b>70,7</b>	<b>59</b>	<b>33</b>	<b>55,9</b>	<b>42</b>	<b>17</b>	<b>40,5</b>	<b>27</b>	<b>11</b>	<b>40,7</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>42,9</b>

il totale dei cirrotici, sono del 70,7% alla fine del primo anno, del 55,9% alla fine del secondo, per poi stabilizzarsi nei tre anni successivi intorno al 40%.

Al fine della valutazione clinico-funzionale dei pazienti sopravvissuti a distanza, abbiamo preso in considerazione 4 parametri, e cioè le varici esofagee, l'ascite, l'evoluzione del danno epatico e la presenza o meno di manifestazioni da encefalopatia portale. Per quanto riguarda le varici gastro-esofagee, abbiamo considerato i pazienti cirrotici nel loro complesso, ritenendo non necessaria in questo caso la suddivisione secondo il tipo di cirrosi. Abbiamo invece suddiviso i pazienti a seconda che preoperatoriamente avessero presentato varici esofagee sanguinanti o asintomatiche (tav. 6). Nel gruppo dei controlli da uno a tre anni, le varici erano scomparse radiograficamente in 20 su 22 casi, pari al 90,9%, in un caso persistevano al controllo radiologico ed in un altro avevano dato recidiva emorragica. Per quanto riguarda il gruppo dei controlli oltre i tre anni, le varici erano scomparse radiologicamente in

TAV. 6 — RISULTATI DEI CONTROLLI A DISTANZA DELLE VARICI GASTRO-ESOFAGEE IN CIRROTTICI OPERATI DI DERIVAZIONE PORTALE

CONDIZIONI PREOPERATORIE	PAZIENTI CONTROLLATI	SCOMPARSA RX DELLE VARICI		PERSISTENZA RX DELLE VARICI		NUOVE EMORRAGIE DA VARICI	
		N	%	N	%	N	%
<b>GRUPPO A — CONTROLLI DA 1 A 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>							
Pazienti con varici sanguinanti . . . .	14	12	85,7	1	7,1	1	7,1
Pazienti con varici non sanguinanti .	8	8	100,0	—	—	—	—
TOTALE . . . . .	22	20	90,9	1	4,5	1	4,5
<b>GRUPPO B — CONTROLLI OLTRE 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>							
Pazienti con varici sanguinanti . . . .	8	6	75,0	1	12,5	1	12,5
Pazienti con varici non sanguinanti .	3	3	100,0	—	—	—	—
TOTALE . . . . .	11	9	81,8	1	9,1	1	9,1

6 su 8 pazienti con varici esofagee sanguinanti ed in tutti quelli con varici evidenziate solo radiologicamente. Negli altri due pazienti che avevano presentato preoperatoriamente emorragie da varici esofagee era risultato in un caso la sola persistenza radiologica ed in un altro la recidiva.

Di 30 pazienti operati per cirrosi in fase ascitica ne sopravvivevano al controllo 12 e precisamente 9 nel gruppo fino a 3 anni e 3 nel gruppo oltre 3 anni (tav. 7). L'ascite nel primo gruppo era scomparsa complessivamente in 8 su 9 casi ed era recidivata in un solo caso. Nel



TAV. 7 — RISULTATI DEI CONTROLLI A DISTANZA DELL'ASCITE IN CIRROTTICI OPERATI DI DERIVAZIONE PORTALE

TIPO DI CIRROSI	PAZIENTI CONTROLLATI	ASCITE			
		SCOMPARSA		RECIDIVA	
		N	%	N	%
<b>GRUPPO A — CONTROLLI DA 1 A 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>					
Alcoolica . . . . .	1	1	100,0	—	—
Post-epatitica . . . . .	3	3	100,0	—	—
Da cause indeterminate . . . . .	5	4	80,0	1	20,1
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>88,9</b>	<b>1</b>	<b>11,1</b>
<b>GRUPPO B — CONTROLLI OLTRE 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>					
Alcoolica . . . . .	—	—	—	—	—
Post-epatitica . . . . .	—	—	—	—	—
Da cause indeterminate . . . . .	3	2	66,7	1	33,3
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>66,7</b>	<b>1</b>	<b>33,3</b>

secondo gruppo di 3 pazienti operati per cirrosi da cause indeterminate in 2 l'ascite era scomparsa ed in 1 era recidivata.

Per quanto riguarda la valutazione del danno epatico ci siamo attenuti ai risultati di una serie di esami di laboratorio eseguiti preoperatoriamente ed al controllo post-operatorio a distanza. Gli esami in oggetto sono costituiti dalle prove di eucolloidità, dalla proteinemia totale e frazionata, dal rapporto albumine e globuline, dalla bilirubinemia totale e frazionata, dalla prova di ritenzione della BSF. Anche in questo caso i controlli a distanza sono stati divisi in due gruppi, uno fino a 3 anni ed uno oltre i 3 anni (tav. 8). Per quanto riguarda il primo gruppo, nei casi di cirrosi alcoolica si aveva un peggioramento del danno epatico in 3 su 4 pazienti; nelle forme post-epatitiche si rilevava in 4 casi una condizione di statu quo ed in altri 4 di peggioramento; mentre in un solo caso si riscontrò un miglioramento della situazione funzionale del fegato; nelle cirrosi da cause indeterminate, in circa 1/3 dei casi era presente un miglioramento, nella metà vi erano condizioni di statu quo, mentre solo in 3 pazienti c'era stata un'evoluzione del danno epatico verso il peggioramento. Nel gruppo degli operati da oltre 3 anni abbiamo due controlli di pazienti affetti da cirrosi alcoolica, uno in condizioni di statu quo ed uno con un netto peggioramento, due di cirrosi post-epatitica, di cui uno presentava miglioramento ed uno peggioramento della funzionalità epatica, e 12 di cirrosi da cause indeterminate, di cui in 3 era presente un miglioramento, in 5 una situazione immutata ed in 4 un peggioramento.

TAV. 8 — RISULTATI DEI CONTROLLI A DISTANZA DEL DANNO EPATICO IN CIRROTICI OPERATI DI DERIVAZIONE PORTALE

TIPO DI CIRROSI	PAZIENTI CONTROLLATI	DANNO EPATICO					
		Miglioramento		Statu quo		Peggioramento	
		N	%	N	%	N	%
<b>GRUPPO B — CONTROLLI OLTRE 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>							
Alcoolica . . . . .	4	—	—	1	25,0	3	75,0
Post-epatitica . . . . .	9	1	11,1	4	44,4	4	44,4
Da cause indeterminate . . . .	19	6	31,6	10	52,6	3	15,8
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>32</b>	<b>7</b>	<b>21,8</b>	<b>15</b>	<b>46,8</b>	<b>10</b>	<b>31,3</b>
<b>GRUPPO B — CONTROLLI OLTRE 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>							
Alcoolica . . . . .	2	—	—	1	50,0	1	50,0
Post-epatitica . . . . .	2	1	50,0	—	—	1	50,0
Da cause indeterminate . . . .	12	3	25,0	5	41,7	4	33,3
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>25,0</b>	<b>6</b>	<b>37,5</b>	<b>6</b>	<b>37,5</b>

La considerazione di questi dati, e tanto più dei dati totali, ci fa rilevare come nella maggioranza dei casi si abbia una situazione di statu quo e di miglioramento, soprattutto nelle cirrosi da cause indeterminate, mentre un peggioramento del danno epatico si presenta intorno ad un terzo dei casi. Questo rilievo ci sembra di notevole interesse; non sappiamo tuttavia se possa essere attribuito al trattamento medico o ad una attenuazione del danno conseguente alle migliori condizioni circolatorie in seguito alla derivazione portale.

Un ultimo criterio di valutazione funzionale nei pazienti controllati a distanza è il riscontro o meno di manifestazioni da encefalopatia portale. Ai fini di valutare l'entità di questa, noi consideriamo tre classi: una di manifestazioni di lieve entità, quando il paziente presenta modeste manifestazioni neurologiche o psichiche, rilevabili soltanto all'anamnesi accurata; una seconda di manifestazioni rilevanti, quando queste costituiscono cause di disturbi lamentati dal paziente; una terza di manifestazioni gravi, quando vi siano stati episodi di coma o per lo meno l'intensità della sintomatologia abbia richiesto l'ospedalizzazione. Nel gruppo dei pazienti al di sotto dei tre anni dall'intervento (tav. 9) manifestazioni da encefalopatia portale erano completamente assenti nel 65,7% del totale, presenti ma lievi in circa il 15% (tutti operati per cirrosi da cause indeterminate), rilevanti in 5 pazienti (15,6%), di cui 3 operati per cirrosi da cause indeterminate e due per cirrosi alcoolica. Manifestazioni gravi erano presenti solo in un paziente operato per una forma post-epatitica. Per quanto riguarda il gruppo dei

TAV. 9 — RISULTATI DEI CONTROLLI A DISTANZA DELLE MANIFESTAZIONI DA ENCEFALOPATIA PORTALE IN CIRROTTICI OPERATI DI DERIVAZIONE PORTALE

TIPO DI CIRROSI	PAZIENTI CONTROLLATI	MANIFESTAZIONI DA ENCEFALOPATIA PORTALE							
		Assenti		Lievi		Rilevanti		Gravi	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>GRUPPO A — CONTROLLI DA 1 A 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>									
Alcoolica . . . . .	4	2	50,0	—	—	2	50,0	—	—
Post-epatitica . . . . .	9	8	88,9	—	—	—	—	1	11,1
Da cause indeterminate . .	19	11	57,9	5	26,3	3	15,8	—	—
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>32</b>	<b>21</b>	<b>65,7</b>	<b>5</b>	<b>15,6</b>	<b>5</b>	<b>15,6</b>	<b>1</b>	<b>3,1</b>
<b>GRUPPO B — CONTROLLI OLTRE 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO</b>									
Alcoolica . . . . .	2	1	50,0	1	50,0	—	—	—	—
Post-epatitica . . . . .	2	1	50,0	—	—	—	—	1	50,0
Da cause indeterminate . .	12	9	75,1	1	8,3	1	8,3	1	8,3
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>68,7</b>	<b>2</b>	<b>12,5</b>	<b>1</b>	<b>6,3</b>	<b>2</b>	<b>12,5</b>

controllati ad oltre tre anni dall'intervento, manifestazioni da encefalopatia portale erano completamente assenti nel 68,7% dei pazienti. In un operato per cirrosi alcoolica erano presenti manifestazioni lievi. In tre casi operati per cirrosi da cause indeterminate le manifestazioni erano rispettivamente lievi, rilevanti e gravi. In un caso di cirrosi post-epatitica vi erano manifestazioni gravi. Complessivamente la percentuale di disturbi rilevanti o gravi da encefalopatia portale appare piuttosto limitata nella nostra statistica. Dobbiamo però fare presente che in ogni paziente successivamente all'intervento viene instaurata una terapia medica detossicante per controllare l'ammoniemia, associata periodicamente ad un trattamento antibiotico sulla flora intestinale.

Le osservazioni fatte durante questa indagine ci confermano che i migliori risultati si hanno nei pazienti operati per cirrosi da cause indeterminate, mentre la prognosi riguardo alla sopravvivenza a distanza nei casi di cirrosi alcoolica e post-epatitica è decisamente peggiore. Per quanto riguarda le varici esofagee i risultati immediati ed a distanza sono ottimi, come abbiamo già rilevato in precedenti occasioni. Una anastomosi ben funzionante inoltre garantisce, anche a distanza di anni, in una buona percentuale di casi dal pericolo di recidive dell'ascite. Il comportamento del danno epatico in una discreta percentuale di casi può far ritenere che l'intervento derivativo associato alla terapia medica possa influire favorevolmente anche sull'evoluitività della cirrosi stessa. Infine nella nostra casistica l'encefalopatia portale sembra avere minore rilievo che in quelle di altri Autori.

## RIASSUNTO

Vengono riportati i risultati della terapia chirurgica di derivazione portale desunti da un'indagine clinico-statistica su 87 cirrotici operati dal 1961 al 1966. Le cirrosi sono classificate in alcoliche, post-epatitiche e da cause indeterminate. Sono riferiti i dati relativi alla mortalità in degenza e alla sopravvivenza a distanza. Come elementi di valutazione funzionale a distanza vengono prese in considerazione le varici esofagee, l'ascite, l'evoluzione del danno epatico e le manifestazioni da encefalopatia portale. I migliori risultati sia come sopravvivenza che come condizioni funzionali a distanza si hanno nelle cirrosi da cause indeterminate.

## RESUME

On présente les résultats de la thérapie chirurgicale de dérivation portale tirés d'une enquête clinique-statistique sur 87 cirrhotiques opérés de 1961 à 1966. Les cirrhose sont réparties en alcooliques, post-hépatitiques et dues à des causes indéterminées. On énonce les données relatives à la mortalité pendant l'hospitalisation et à la survie à distance. On considère comme éléments d'évaluation fonctionnelle à distance les varices oesophagiques, l'ascite, l'évolution du dommage hépatique et les manifestations de encéphalopathie. Les meilleurs résultats pour ce qui concerne le survie si bien que les conditions fonctionnelles à distance sont relevés dans les cirrhoses ayant des causes indéterminées.

## SUMMARY

Data on surgical therapeutics of portal derivation are shown, resulting from a clinical-statistical survey carried out on 87 cirrhotic patients operated from 1961 to 1966. The cirrhoses are classified into alcoholic, post-hepatitic and arising from indetermined causes. Data on mortality during the hospitalization, and on survival in the time are also shown. Oesophageal varices, ascites, evolution of hepatic deterioration and symptoms of portal encephalopathy are taken into consideration as elements for the functional evaluation in the time. Cirrhosis from indetermined causes records the best results concerning the survival, as well as the functional conditions in the time.

## BIBLIOGRAFIA

- BLAKEMORE A.H., FITZ-PATRICK H.F.: *The surgical management of the post-splenectomy bleeder with extrahepatic portal hypertension*. Ann. of Surg., 134, 421, 1951.
- DOUGLASS B.E., SNELL A.M.: *Portal cirrhosis analysis of 444 cases with notes on modern methods of treatment*. Gastroenterology, 15, 407, 1950.
- LANZARA A.: *Problemi attuali della terapia chirurgica di decompressione portale*. Atti Soc. It. Chir., 56, 342, 1954.
- LEGER L.: *La chirurgie de l'hypertension portale par blocage intrahépatique*. Lyon Chir., 4, 617, 1965.
- LIEBOWITZ H.R., ROUSSELOT L.M.: *Bleeding esophageal varices. Portal hypertension*. Ed. Thomas, Springfield, 1959.
- MANCUSO M., NAPOLITANO A.: *Considerazioni cliniche su 50 interventi di derivazione porto-sistemica*. Arch. Atti Soc. It. Chir., Congresso primaverile, Torino, giugno 1957.
- MARION P.: *Dérivations porto-caves pour cirrhoses*. In « Symposium sur les indications et les résultats de la chirurgie de l'hypertension portale ». 11 Ottobre 1958. J. Chir., 76, 710, 1958.
- MUNTONI E.: *La mia esperienza nel trattamento delle sindromi di ipertensione portale*. Arch. Atti Soc. It. Chir., 56, 344, 1954.
- NATALINI E., RICCIERI R., PICCHIOTTI R.: *Risultati della chirurgia derivativa dell'ipertensione portale e loro valutazione comparativamente al trattamento pre- e post-operatorio ed alle tecniche chirurgiche*. Policlinico, Sez. Pratica, 66, 741, 1961.

- NATALINI E.: *La terapia antibiotica nella chirurgia di derivazione portale*. Atti Conv. Farmitalia « I nuovi antibiotici in chirurgia », Milano, 8 dicembre 1966, 174, 179.
- OSELLADORE G., PEZZUOLI G., BELLI L.: *Patogenesi e attuali possibilità di cura chirurgica dell'ascite*. Arch. Atti Soc. It. Chir., Relazione al LXV Congresso, Milano, 1963.
- PATEK A.Y. Jr., POST J., RATNOFF O.D., MANKIN H.D., HILLMAN R.W.: *Dietary treatment of cirrhosis of liver: results in one hundred and twenty-four patients observed during ten years period*. JAMA, 138, 543, 1949.
- PICCHIOTTI R.: *Sulle anastomosi minori nel trattamento derivativo dell'ipertensione portale: le anastomosi spleniche minori*. Il Policlinico, Sez. Chirurgica, 72, 251, 1965.
- PICCHIOTTI R., NATALINI E.: *Sul trattamento d'urgenza delle emorragie da varici esofagee*. La Chirurgia Generale, 13, 473, 1964.
- PICCHIOTTI R., NATALINI E., PALIAGA A.: *Osservazioni sul comportamento a distanza delle varici esofagee da ipertensione portale dopo interventi derivativi*. Atti Soc. It. Chir., 63, 11, 143, 1961.
- PROVENZALE L.: *La chirurgia delle varici esofagee*. Arch. Chir. Tor., 3, 197, 1948.
- PROVENZALE L.: *Presupposti emodinamici e vantaggi tecnici dell'anastomosi portocava, lat. term. o term., term. sec. Valdoni, nel trattamento dell'ipertensione portale*. Policlinico, Sez. Pratica, 60, 1073, 1953.
- RATNOFF O.D., PATEK A.J. Jr.: *Natural history of Laennec's cirrhosis of liver: analysis of 386 cases*. Medicine, 21, 207, 1942.
- SHERLOCK S.: *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.
- VALDONI P.: *Meine Erfahrungen in der Behandlung des portalen Ueberdrucks*. Helvetica Chir. Acta, 21, 442, 1954.
- VALDONI P.: *Tratamiento de las varices esofagicas*. VII Congresso Argentino di Chir. Tor., Buenos Aires, 1954.
- VALDONI P.: *Orientamenti ed indirizzi curativi nella ipertensione portale*. Arch. Atti Soc. It. Chir., 56, 337, 1954.
- VALDONI P.: *Terapia chirurgica della cirrosi epatica e degli stati precirrotici*. Atti VIII Giornate Mediche, Montecatini, 1955.
- VALDONI P.: *Symposium sulle sindromi bantiane*. Boll. Soc. Med. Livornese, 1958.
- VALDONI P.: *Ipertensione portale*. Chir. Atti Accad. Lancisiana, Roma, 1959.
- VALDONI P.: *Introduzione al symposium su ipertensione portale*. Atti XII Congr. Biennale Int. Chir., Roma, maggio 1960, pag. 51.
- VALDONI P.: *L'ipertensione portale in chirurgia*. Min. Med., 52, 303, 1961.
- VALDONI P.: *Ipertensione portale*. Arch. Atti Soc. It. Chir., 63, I, 5, 1961.
- VALDONI P.: *Portal hypertension. Personal experience of the surgical treatment*. Proc. Royal Soc. Med., 261, 56, 1963.
- VALDONI P.: *L'anastomose porto-cave dans le traitement de l'hypertension portale*. Méd. et Hyg., 23, 833, 1965.
- VALDONI P.: *Esperienza in tema di anastomosi porta-cava*. Seminario di Epatologia, Roma, 15 gennaio 1966.
- VENTURINI A., VACCARI A.: *Tecniche speciali di suture vascolari dei grossi e medi vasi*. Arch. Atti Soc. It. Chir., 69, Vol. I, parte III, 517, 1967.
- WALKER R.M.: *The pathology and management of portal hypertension*. Ed. E. Arnold Ltd., London 1959.

Prof. ENRICO POLICHETTI  
*L.D. di Patologia e Clinica Chirurgica dell'Università di Padova*

## STATISTICA CLINICA DELLA CIRROSI EPATICA

Le malattie epatobiliari hanno costituito la causa diretta o indiretta di affezioni dell'apparato digerente nel 76% dei miei pazienti; ma qui prenderò in considerazione soltanto la cirrosi atrofica di Morgagni-Laënnec.

La casistica si riferisce a circa 50 anni: le mie osservazioni cominciano dal tempo dello studentato universitario a Napoli, dove fui anche assistente, appena laureato, nel vecchio Ospedale degli Incurabili, in seguito negli Ospedali civili di Venezia, di Merano, di Venezia-Mestre — durante il mio tirocinio e da primario chirurgo — e contemporaneamente nella mia Casa di cura Villa Maria a Mestre, oltre che nel libero esercizio professionale e da consulente INAM, come tuttora.

Si tratta di 266 cirrotici, distinti in 214 uomini e 52 donne, di età compresa tra 24 e 85 anni, di costituzione robusta nell'80%. Per abitudini di vita la maggioranza (244) era composta da gran mangiatori, buongustai, bevitori, eccetto 22 casi, di cui 3 addirittura astemi. 231 erano lavoratori manuali, mentre gli altri 35 (28 uomini e 7 donne) impiegati, professionisti, possidenti, industriali, commercianti. Nel 36% si trattava di soggetti emotivi, di carattere instabile, neurolabili, apprensivi; nel 64% di euforici. In 10 uomini e 2 donne coesistevano lesioni cerebrali (malattia di Wilson).

Il decorso fu sempre evolutivo, più lento negli anziani; in 29 è stato rapido (giovani dai 25 ai 39 anni) e in 5 rapidissimo (26, 28, 35, 38 e 41 anni di età); in due cinquantenni addirittura tumultuoso: la morte sopravvenne poco più di un mese dopo l'inizio apparente dei sintomi conclamati.

La malattia ha portato a morte direttamente, o indirettamente per complicanze intercorrenti, 265 individui (212 sono sopravvissuti da 2 a 7 anni, 53 da 8 a 10 anni), tra cui anche 38 operati: di Talma-Schiassi (30), di fistola porta-cava latero-laterale (2), di splenectomia (5), per coesistente tromboflebite della splenica, e di innesto della vena splenica

nella renale sinistra (1). Tali presidi chirurgici hanno rallentato, però solo transitoriamente, il decorso purtroppo progressivo, anzi fatale, del male, arrestando emorragie da varici esofagee minacciose, limitando versamenti cavitari, migliorando comunque ingorghi, stasi, aiutando sempre la funzionalità epatica. Non ho esperienza della legatura della arteria epatica tanto caldeggiata da E. Ruggeri, data anche l'arterializzazione del circolo nel fegato cirrotico.

Le 13 volte che praticai la colecistectomia (11 volte per calcoli) il risultato fu favorevole in 10. Anzi una suora trentina, trentaduenne, morfinomane, in stato iniziale di cirrosi che l'ulteriore decorso dimostrò ancora reversibile, nonostante un fegato a nodi adenomatosi con tramezzi sclerotici (contemporaneamente all'asportazione della colecisti infiammata e litiasica avevo eseguito una isteroannessiectomia per fibromatosi), vive tuttora stabilizzata dopo 26 anni; il padre di lei, un interprete, bevitore fino a 20 litri di vino al giorno, era morto trentenne di cirrosi: è chiara in questo caso la costituzione predisponente, la ereditarietà meiopragica di organo.

Una prostituta ventiseienne, etilista, morta di cirrosi tre mesi dopo un raschiamento per aborto al terzo mese, fu l'unico caso di gravidanza osservata in una cirrotica.

Riferisco per curiosità che in una cinquantenne, polisarcica, nel corso di una laparotomia epigastrica, mi imbattei in una vistosissima rete venosa, a spugna, vero lago cavernoso diffuso nel sottocuneo alto almeno 7 centimetri. Ebbi così l'opportunità di rendermi conto in vivo del compenso naturale dovuto allo sviluppo cospicuo delle vene porte accessorie con meraviglia degli aiuti e degli assistenti: eravamo ancora nel 1940 e mi decisi a richiudere la parete, rinunciando per difficoltà tecnica alla Talma-Schiassi divisata per la sclerosi dell'omento, perciò procedei solo a costituire aderenze fra fegato e parete addominale deperitoneizzata. Il decorso fu tra i migliori.

Negativa è la mia esperienza (25 osservazioni) della cura con forti dosi di testosterone (Gerolami), come anche l'utilizzazione dell'acido etacrinico da solo (2 casi) e, in associazione di spirolattoni, delle catecolamine (2 casi).

Il vecchio metodo della dieta latte e fruttariana, l'abolizione assoluta di cibi tossici, di salse piccanti, del fumo e soprattutto dell'alcool e degli alcoolici — in 26 casi però ho dovuto somministrarne piccole dosi, aiutandomi anche con il cloralio, per l'improvvisa insorgenza di delirio acuto per sottrazione improvvisa e totale dell'alcool — l'uso di cortisone, di sieri fisiologici antitossici, della serotonina, del plasma, degli aminoacidi, del glucosio-insulina, del calcio-magnesio per fleboclisi con il complesso vitaminico B, la marconiterapia, i diuretici, le resine acriliche, le paracentesi continuano ad essere ancora rimedi utili, per quanto di limitato valore e di azione transitoria.

Non ho mai avuto occasione di praticare resezioni parziali o totali di un lobo sclerotico per stimolarne la formazione di uno intero nuovo, sano, ben funzionante, dato l'alto potere di rigenerazione del fegato con facoltà di recupero della cellula epatica anche nelle zone o segmenti già parzialmente lesi.

Non mi sono lasciato sedurre dal metodo proposto da Oselladore-Montorsi per la cura dell'idrope-ascite, nonostante le premesse teoriche e la sua semplicità, per i risultati altrui poco favorevoli; il tentativo di avvolgere l'organo di materiale impermeabile (triamterene) non mi convince affatto.

In tutta la mia casistica l'alcool è stato il fattore causale predominante in maniera assoluta nel 76% dei casi; seguono la malaria (16%), le comuni infezioni croniche, le intossicazioni esogene, endogene, comprese quelle endocrine, spleniche, le quali ultime mi furono illustrate da Guido Arena, aiuto di Cardarelli, in amichevoli conversazioni. Posso confermare nettamente quanto influisca una cattiva dietetica nella genesi della cirrosi alcoolica.

Tra le mie primissime osservazioni mi impressionò il caso, presentato in una delle sue ultime lezioni di clinica medica a Napoli da Antonio Cardarelli, di uno spazzino quarantacinquenne, ascitico, nel quale sostenne ad oltranza l'origine malarica della cirrosi. Minimizzò, senza però negarla l'importanza dell'alcool (a): mi pare di vederlo, con quel suo sorriso demolitore, da beffa, gli occhi puntuti dietro quegli occhiali sagomati di metallo brunito ed a stanghetta, con un humour tutto caratteristico, aggiungere che un lavoratore manuale che beve tre quarti, un litro di vino al giorno non è un bevitore; anzi disse che egli stesso ne consumava tale quantità e che tuttavia a 92 anni non era divenuto ancora cirrotico, né d'altronde si sentiva di essere un alcoolista. Egli fondava la diagnosi clinica sulla triade semeiologica caratterizzata da: 1) scarsità delle urine, di colorito rosso mattone scuro (le definiva crocee); 2) colorito grigio, quasi terreo, della cute, disidratata (vizza), di colore cioè tra il malarico e il cachettico canceroso, diverso da quello paglierino o della cera ingiallita dal tempo (G. Boeri), insomma il grigio sporco persistente; 3) la scomparsa, anzi l'appiattimento, della cicatrice ombelicale negli ascitici, con la presenza del *caput medusae* insieme alla diminuzione dell'aia di ottusità epatica, in fase terminale, e all'aumento persistente del volume della milza.

Ricordo la lunga disquisizione sulla differenza tra essudato e trasudato, basata soprattutto sui mezzi chimici da alcuni (peso specifico, reazione di Rivalta, ecc.), mentre Castellino e la sua Scuola insistevano

---

(a) Da un altro Maestro veneziano, C. Pasinetti, sentii più tardi ripetere spesso questa boutade: « Se l'alcool fosse l'esclusiva causa della cirrosi, Venezia dovrebbe essere tutta una grande cirrosi ».



su reazioni biologiche (azione emolitica del liquido ascitico). Allora non erano ancora di uso corrente le attuali prove di funzionalità epatica — eccetto le prove di carico del glucosio e del levulosio — le reazioni di flocculazione e tanto meno la Röntgen-diagnostica nello studio del fegato con gli isotopi, la scintigrafia, la laparoscopia, ecc. Avevamo la testa imbottita di puro ragionamento clinico fondato soltanto sulla semeiologia fisica, l'osservazione del malato a letto: già però allora vedevo Moscati eseguire sistematicamente punture esplorative degli organi parenchimali per biopsie e ricerche di laboratorio di avanguardia.

Eppure la cirrosi epatica era uno dei cavalli di battaglia nelle lezioni universitarie di allora a Napoli: Policlinica di Giuseppe Zagari, Patologia medica di Giovanni Boeri e Luigi Caporali — che per l'ascite soleva ripetere la frase dei francesi che il malato si orina nel peritoneo e che tale versamento è di cattiva prognosi — e nei corsi liberi di Luigi D'Amato, Domenico Pace, Gabriele Tedeschi e Giuseppe Moscati: anzi con quest'ultimo nel 1923 discussi a lungo, da relatore — in quella indimenticabile sala di chinesiaterapia, dono del Banco di Napoli, nel vecchio e glorioso Incurabili, dove egli ci riuniva per le lezioni anche con Felice Piccinino e Giovanni Castronuovo, altri Maestri cari — quando mi dichiarai in dissenso con la vecchia tradizione scolastica partenopea intransigente ed esclusivista sull'argomento. Ne fui molto lodato, data l'indipendenza, la cultura, l'intelligenza ed il poco conformismo di Moscati, sempre all'avanguardia: io avevo studiato allora il nuovo trattato di anatomia patologica di Pio Foà e quello più recente dell'Hench e Lubarsch, allargando il mio orizzonte. La Scuola medica napoletana classica nella scia dei vecchi Clinici (D. Capozzi, A. Cardarelli, E. De Renzi, G. Rummo, S. Pansini, ecc.) continuava a sostenere, soprattutto per tradizione (forse qualcuno non era molto convinto), la prevalenza dell'origine malarica della cirrosi (compresi gli Anatomopatologi O. Schrön, G. Pianese, G. Gianturco, A. D'Arrigo, C. Martelli, ecc.) contro l'assolutismo per l'alcool della Scuola romana dei Clinici (G. Baccelli, V. Ascoli, A. Zeri, G. Bignami, U. Arcangeli, ecc.) degli Anatomopatologi (E. Marchiafava, A. Dionisi, G. Nazzari, Sotti, ecc.) e degli Igienisti (B. Celli, G. Sanarelli, G. B. Grassi, D. De Blasi). Proprio da quest'ultimo avevo imparato che la cirrosi malarica è perimonolobulare — quindi differente da quella alcoolica — e che l'alcool assunto a stomaco vuoto, assorbito concentrato dall'acquavite e anche dagli aperitivi alcoolici, danneggia la cellula epatica più facilmente, perché la colpisce più direttamente senza essere diluito o emulsionato o neutralizzato dagli alimenti.

Mi vengono in mente le nozioni, forse solo schematiche, che esposi discutendo con Moscati sulla varietà della disposizione anatomica delle radici della vena porta (porta malorum, la chiamava G. Antonelli) e sulla diversa disposizione di sbocco della colica sinistra nella lienale,

talvolta ad angolo retto, ed il vario comportamento dei vasi, le anomalie, gli otto gruppi di porte accessorie, le vene paraombelicali di Sappey, la considerazione che la persistenza della pervietà della vena ombelicale determinasse il caput medusae e che la corrente sanguigna arrivasse al fegato ancora distinta, in quanto non completamente avvenuta la commistione del sangue venoso proveniente dalle tre radici, cosicché col ramo sinistro della porta nella piccola ala giungesse il sangue in prevalenza della metà sinistra dell'addome, carico di veleni cirrogeneri, moltissimi di origine splenica, sensibilizzanti o ledenti addirittura l'epatocita con più facile azione primaria o secondaria nociva dell'alcool. Sostenevo allora che questo, se concentrato, e ancor più il vino di cattiva qualità, contenenti molti eteri, sostanze aromatiche, additivi adulteranti, danneggiano il fegato fino a portarlo alla sclerosi.

Ricordo un caso caratterizzato dalla presenza di alcune lunghe, sinuose vene superficiali ascendenti, sfocianti nella succlavia sinistra e apprezzabili anche alla palpazione attraverso la camicia per la sensazione di fruscio simile ad un ronzio di insetti, che Moscati aveva diagnosticato appoggiando casualmente la mano sulla regione toraco-addominale del paziente per una stretta di mano. A questo proposito voglio ricordare la manovra semeiologica consistente nel vuotamento delle vene superficiali per compressione con due dita, cosicché, vuotato di sangue un tratto venoso parietale, si può studiare la direzione della corrente sanguigna, osservando se, togliendo l'uno o l'altro dito, il riempimento avviene dall'alto o dal basso: questa osservazione contribuì a farmi meritare la lode negli esami di Patologia medica con Boeri e Caporali in commissione (luglio 1922): erano tutti argomenti che si svolgevano negli addestramenti del tirocinio della « Observatio et Ratio » della Scuola napoletana.

Questa comunicazione è il frutto di uno sforzo di concentrazione e di memoria. E' stata scritta nella traversata aerea fra S. Paolo del Brasile, Iguassù e Montevideo (dove era nato da genitori liguri il mio Maestro Pietro Castellino, con il quale nella I Clinica medica di Napoli preparai la tesi di laurea nel 1924), con il proposito di rendere un affettuoso omaggio-ricordo ai vecchi e primi Maestri della primavera della mia vita di medico per l'amore che seppero infondervi.

#### RIASSUNTO

Sono riportati i dati relativi a 266 casi di cirrosi epatica osservati dell'Autore negli ultimi 50 anni (214 maschi e 52 femmine di età compresa fra 24 e 85 anni). Dall'anamnesi è risultato che l'alcoolismo era presente nel 76% dei casi, la malaria nel 16%, le infezioni comuni nel 3%. Per tutti i malati si è osservata una sopravvivenza inferiore a dieci anni, eccetto un caso per il quale la sopravvivenza sta superando i 26 anni.

Sono rapidamente passati in rassegna i metodi di cura sia medica che chirurgica.

## RESUME

On analyse les données relatives à 266 cas de cirrhose du foie observés par l'Auteur pendant les 50 dernières années (214 hommes et 52 femmes, âgés de 24 à 85 ans). On remarque de l'anamnèse que l'alcoolisme était présent dans 76% des cas, la malaria dans 16%, les infections communes dans 3%. Pour tous les malades on a observé une survie inférieure à dix ans, à l'exception d'un cas dont la survie est en train de dépasser 26 ans.

Les méthodes de traitement médical et chirurgical sont illustrés brièvement.

## SUMMARY

Data refer to 266 cases of cirrhosis of liver observed by the Author during the last 50 years (214 males and 52 females aged within 24 and 85 years). The results of anamnesis showed: alcoholism in 76% of cases, malaria in 16%, and common infections in 3%. A survival of less than 10 years was observed for all diseased persons, excepting a case for which the survival is exceeding 26 years.

In the paper methods of medical and surgical care are also briefly examined.

Prof. GAETANO QUATTROCCHI - Prof. RICCARDO ALICINO  
Dott. MARCELLO FABIANI

*dell'Arcispedale SS. Salvatore a S. Giovanni di Roma*

## RAPPORTI TRA ITTERO E GRAVIDANZA RILIEVI CLINICO-STATISTICI

La comparsa di un ittero durante la gravidanza non è un evento molto frequente. Le statistiche in questo campo, benchè alquanto variabili, oscillano infatti da un minimo di 7 casi su 14.000 (Lee) ad un massimo di 39 casi su 15.700 (Zondek). Tutti gli Autori però concordano sulla sua gravità e sul fatto che una sindrome itterica in gravidanza pone difficili problemi terapeutici. La nostra ricerca, svolta su di un materiale molto vasto come le 61.325 accettazioni ostetriche degli anni 1957-1966 presso l'Ospedale S. Giovanni in Roma, tende a chiarire i rapporti che intercorrono tra l'ittero e la gravidanza tenendo conto principalmente dell'etiologia dell'ittero. L'ittero infatti non è una malattia ma è sintomo che indica una colorazione abnorme, per lo più gialla, della cute e delle mucose visibili. Questo avviene quando nel sangue la quantità di derivati emoglobinici privi di ferro supera un certo livello. Diversi stati patologici che agiscono in maniera diversa sul fegato, organo deputato al metabolismo dell'emoglobina, possono causare un ittero. Ci permettiamo quindi di far precedere i nostri rilievi clinico-statistici sui rapporti tra ittero e gravidanza, da un breve cenno all'etiologia di questa sindrome.

Possiamo distinguere innanzi tutto gli itteri in tre categorie:

— *itteri preepatici*. In questi casi all'integrità del parenchima epatico fa riscontro un'eccessiva distruzione emoglobinica, tanto che il fegato si trova nell'impossibilità di metabolizzarne tutti i derivati e permette che questi passino in circolo. La causa è quindi un'iperemolisi, per cui questi itteri vengono chiamati emolitici. Le sindromi sono svariate ed accanto alle forme costituzionali, come il Minkowsky-Chauffard e il Cooley, ne esistono altre acquisite. Un'iperemolisi può infatti essere cagionata da cause infettive (come tifo, polmonite, endocardite, reumatismo, ecc.), tossiche (come veleni animali, vegetali e chimici), parassitarie (come malaria, anchilostomiasi, lambliasi, ecc.), immunologiche (come reazioni trasfusionali, malattie emolitiche neonatali, anticorpi emolitici acquisiti, ecc.) ed infine emopatiche (come anemia perniziosa, emoblastosi, ecc.);

— *itteri epatocellulari*. Vi è sempre un'alterazione primitiva della cellula epatica, che è quindi nell'impossibilità di esercitare la sua

funzione. Tutte le cause tossinfettive possono provocare una lesione cellulare del fegato e quindi un ittero. L'epatite virale è il prototipo di questo gruppo, ma anche nel corso di molte malattie batteriche, come tifo, polmonite, sepsi, scarlattina, ecc., possiamo avere la comparsa della sintomatologia itterica;

— *itteri metaepatici*. Sono causati da ostacolo al deflusso della bile in qualunque punto delle sue vie escretrici. Il ristagno provoca il riassorbimento dei componenti biliari tra cui i prodotti del metabolismo emoglobinico, che compaiono in circolo con conseguente ittero. Le colangiti croniche, in specie luetiche, la calcolosi delle vie biliari, i processi neoplastici, le compressioni estrinseche infiammatorie o tumorali, sono all'origine degli itteri metaepatici.

Detto questo per quanto riguarda l'etiologia, dobbiamo ricordare che non tutti i casi di ittero che compaiono nella donna gravida sono indipendenti dal suo stato. Infatti la gravidanza comporta un aumentato fabbisogno vitaminico che, se non compensato da una dieta adeguata, può portare ad un disturbo nutritivo del fegato con lesioni epatocellulari simili a quelle ottenute sperimentalmente negli animali con diete carenziali. Anche le malattie proprie della gravidanza, come le iperemesi e le gestosi, sono spesso responsabili di danni epatocellulari. Nell'iperemesi i fattori lesivi sono rappresentati dalla denutrizione e dalla disidratazione. Per le gestosi tardive, e per l'eclampsia in particolare, le lesioni epatiche sono più gravi e frequenti, con infiltrazione grassa, necrosi emorragiche ed anche necrosi massive. Nell'eclampsia la lesione più precoce e caratteristica sarebbe la formazione di trombi fibrinosi nelle vene sinusoidali alla periferia del lobulo con conseguente ostacolo al deflusso ematico e danno cellulare.

Va ricordato infine un altro ittero da gravidanza, il cosiddetto « ittero recidivante delle gravide » di natura benigna, che compare al 3° trimestre e scompare dopo il parto senza dare disturbi generali o locali. La sua etiopatogenesi non è chiara benché, senza alcun dubbio, su base allergica.

Riguardo ai casi di ittero che insorgono durante la gravidanza ma non sono provocati da essa, abbiamo poco da aggiungere a quanto detto nella classificazione. La gravidanza in linea di principio è sempre però un fattore aggravante.

Veniamo ora alla nostra ricerca che riguarda tutti i casi di ittero e gravidanza capitati all'osservazione nel decennio 1957-1966 presso il Reparto Maternità dell'Arcispedale SS. Salvatore a S. Giovanni a Roma. La frequenza di essi corrisponde a quella riportata in altre statistiche (42 casi su 61.325 accettazioni ostetriche); nello stesso periodo abbiamo osservato 484 casi di gestosi (ipertensione, edemi, albuminuria ed eclampsia) e 119 casi di iperemesi gravidica (tav. 1).

TAV. 1 — RICOVERI OSTETRICI E CASI DI GESTOSI, IPEREMESI ED ITTERO OSSERVATI NEL PERIODO 1957-1966

ANNI	RICOVERI	GESTOSI		IPEREMESI		ITTERO		TOTALE	
		N	per 100 ricoveri	N	per 100 ricoveri	N	per 100 ricoveri	N	per 100 ricoveri
1957 . . . . .	4.455	39	0,88	7	0,16	3	0,07	49	1,11
1958 . . . . .	4.281	31	0,72	5	0,12	2	0,05	38	0,89
1959 . . . . .	4.398	35	0,80	11	0,25	2	0,05	48	1,10
1960 . . . . .	4.387	32	0,73	6	0,14	3	0,07	41	0,94
1961 . . . . .	4.422	30	0,68	10	0,23	2	0,05	42	0,96
1962 . . . . .	4.642	43	0,93	12	0,26	4	0,09	59	1,28
1963 . . . . .	7.332	61	0,83	16	0,22	5	0,07	82	1,12
1964 . . . . .	9.372	74	0,79	19	0,20	7	0,07	100	1,06
1965 . . . . .	8.910	68	0,76	15	0,17	6	0,07	89	1,00
1966 . . . . .	9.126	71	0,78	18	0,20	8	0,09	97	1,07
TOTALE . .	<b>61.325</b>	<b>484</b>	<b>0,79</b>	<b>119</b>	<b>0,19</b>	<b>42</b>	<b>0,07</b>	<b>645</b>	<b>1,05</b>

Riguardo al tipo di ittero, 18 casi erano dovuti a sepsi post-abortiva (da *b. perfringens*) al 2° ed al 3° mese di gravidanza. Sei donne di questo gruppo sono decedute nella prima giornata di ricovero, frustrando così ogni tentativo di terapia (una donna è deceduta addirittura un'ora dopo il ricovero); quattro sono decedute in uno spazio di tempo variabile dal 15° al 20° giorno di ricovero, malgrado la terapia effettuata (isterectomia, exanguino-trasfusione); le altre sono sopravvissute. A tutte le pazienti venne praticata l'exanguino-trasfusione, associata in due casi alla isterectomia totale.

Si sono verificati quattro casi di ittero per vomito incoercibile al 3° ed al 4° mese di gravidanza. Le prove di funzionalità epatica denunciarono in tutti i casi un notevole danno epatico; a due pazienti venne praticata una biopsia epatica che mise in evidenza una iniziale degenerazione grasso-torbida degli epatociti. Questi casi, malgrado la terapia instaurata, peggiorarono talmente da rendere necessario l'aborto terapeutico in seguito al quale si ebbe subito un netto miglioramento. Dobbiamo far presente che nella maggioranza dei casi d'iperemesi abbiamo notato una lieve positività delle prove di funzionalità epatica, pur senza la presenza di un ittero, sia pure larvato.

L'ittero durante la gestosi è stato osservato quattro volte. In un caso, il più grave, si trattava di una gravidanza gemellare a termine, complicata da gestosi eclamptica e da atrofia giallo-acuta del fegato (la paziente morì 4 giorni dopo il ricovero, nonostante il parto forzato espletato il giorno precedente; il 1° feto nacque morto e il 2°, nato asfittico,

fu rianimato). Negli altri casi invece si trattava di gravidanze presso il termine complicate da albuminuria, ipertensione ed ittero, che si risolsero favorevolmente sia per le madri che per i neonati.

Si sono avuti poi due casi di ittero emolitico costituzionale in gravidanza al 7° ed all'8° mese, con decorsi sfavorevoli solo per i feti, che morirono in utero prima del parto.

Gli altri 14 casi di ittero erano causati da epatite infettiva di probabile origine virale. Di questi, due al 2° mese di gravidanza hanno esitato in aborto, mentre gli altri, occorsi nel 2° trimestre della gravidanza, si sono tutti risolti senza danno materno e fetale.

TAV. 2 — CASI DI ITTERO DURANTE LA GRAVIDANZA, SECONDO L'ETIOLOGIA, E RELATIVE MORTALITÀ MATERNA E FETALE NEL PERIODO 1957-1966

ETIOLOGIA	CASI OSSERVATI	MORTALITA' MATERNA	MORTALITA' FETALE
<i>Da gravidanza</i> . . . . .	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
Da iperemesi . . . . .	4	—	2
Da gestosi . . . . .	4	1	1
<i>In gravidanza</i> . . . . .	<b>34</b>	<b>10</b>	<b>22</b>
Da sepsi post-abortiva . . . . .	18	10	18
Da sindrome emolitica . . . . .	2	—	2
Da cause infettive . . . . .	14	—	2
<b>TOTALE</b> . . . . .	<b>42</b>	<b>11</b>	<b>25</b>

In conclusione possiamo dire che l'ittero da gravidanza è rarissimo: 8 casi su 61.325 accettazioni ostetriche, pari allo 0,015%. Più raro nella forma ittero-gestosi (4 casi su 484 gestosi pari allo 0,8%), esso è nella forma ittero-iperemesi relativamente più frequente (4 casi su 118, pari al 3,4% delle iperemesi).

Riguardo all'ittero in gravidanza, notiamo la sua maggiore frequenza (0,055%). Particolarmente significativo è il numero elevato di decessi occorsi nei casi di sepsi abortiva. Infatti, oltre naturalmente alla perdita di tutti i feti, abbiamo avuto ben il 56% (10 su 18 casi) di mortalità materna (tav. 2). Ciò è senza dubbio dovuto al fatto che queste donne, per paura di conseguenze giudiziarie, hanno ritardato il ricovero così che non è più stato possibile ottenere buoni risultati. L'unico altro caso di decesso materno riscontrato è, come abbiamo detto, occorso in una paziente eclamptica. Anche in questa occasione una maggiore sollecitudine di cure avrebbe potuto evitare la funesta conclusio-

ne. Purtroppo ancora oggi le gestosi, ancorché gravi, vengono ricoverate in maggioranza solo nell'imminenza del parto.

La mortalità fetale, tolti i 18 casi dovuti alle pratiche abortive, ci sembra contenuta in limiti accettabili. Anche qui una maggiore coscienza sanitaria delle pazienti avrebbe potuto permetterci di instaurare cure più tempestive, almeno nei casi dovuti all'iperemesi.

Concludendo, in riferimento alla classificazione etiologica, l'ittero epatocellulare si è presentato con maggior frequenza. Nella forma classica, quella infettivo-virale, esso ha avuto un decorso per lo più benigno, mentre tutti i casi di morte sono dovuti a cause tossinfettive (come nelle sepsi, nella gestosi e nelle iperemesi). L'ittero preepatico o emolitico si è presentato in due soli casi su quarantadue e sempre nella forma costituzionale. Infine l'ittero metaepatico associato alla gravidanza non è mai occorso alla nostra osservazione durante il periodo decennale preso in esame.

#### RIASSUNTO

Gli Autori, dopo una discussione sull'associazione ittero e gravidanza, presentano 42 casi di ittero in gravidanza registrati in 10 anni nel Reparto Ostetrico-ginecologico dell'Arcispedale SS. Salvatore a S. Giovanni in Laterano di Roma.

#### RESUME

Les Auteurs, après avoir commenté le rapport ictère et grossesse, présentent 42 cas de ictère pendant la grossesse observés en 10 ans chez la division de gynécologie et obstétrique de l'Arcispedale SS. Salvatore in Rome.

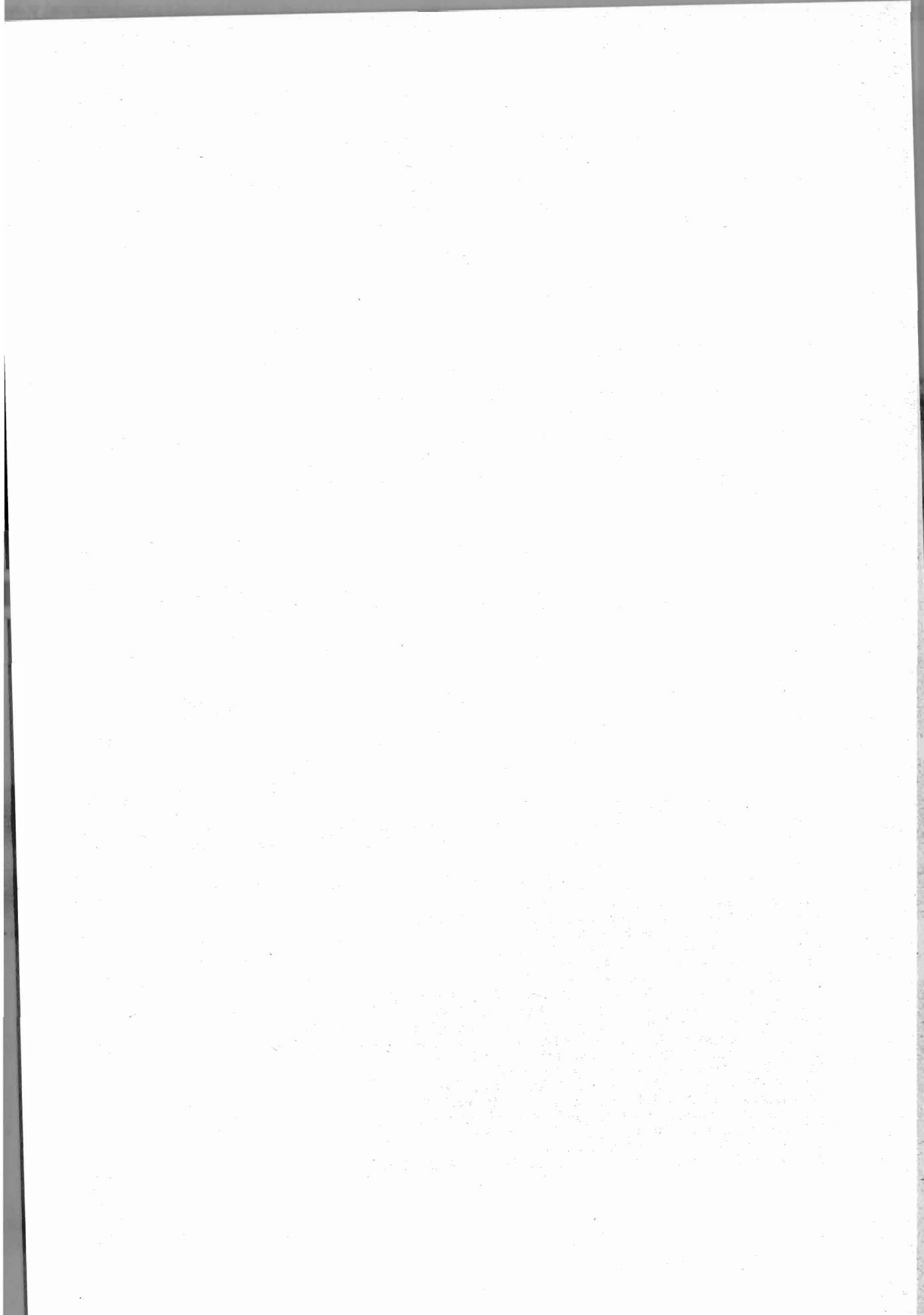
#### SUMMARY

The Authors, after having discussed the association (interaction) of icterus and pregnancy, deal with 42 cases of icterus during pregnancy observed in 10 years at the Obstetrical-Gynaecological Division of the Arcispedale SS. Salvatore in Rome.

#### BIBLIOGRAFIA

- ALICINO R., GALATIOLO I.: *Min. Med.*, Ott. 1963.  
BRET J., SENEZE J.: *Rev. Int. d'Hepat.*, VII, 557, 1957.  
BRET J., SENEZE J.: *Rev. Prat.*, VIII, 9, 963, 1958.  
CATTAN R., CATTAN A.: *Rev. Int. d'Hepat.*, IX, 4, 399, 1959.  
CORES A.: *Presse Med.*, 52, 544, 1954.  
EZES H., BOURDON S.: *Gyn. et Obst.*, 55, 3, 1956.  
HARTMANN F., SCHOEN R.: *Amer. J. Obst. Gyn.*, Febr. 1956.  
INTROZZI P.: *Tratt. It. di Med. Int.*, Abruzzini, 1959.  
MERGER R., LEVY J.: *Bull. de Gynec. et Obst.*, tome 7, n. 2 bis, Sett. 1955.  
MERGER R., CROSNIER J., LEVY J. e altri: *Gynec. et Obst.*, tome 52, n. 3, 1953.  
MICKAL A.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 62, 409, 414, 1951.  
MOORE W.J.: *Obst. Gyn. (N.Y.)*, 16, 693, 1960.  
OBER W.O., LECOMPTE P.M.: *Amer. J. Med.*, Nov. 1955.  
QUATTROCCHI G.: *Atti III Sett. Med. Osp.*, Roma, 1958.  
SHEEHAN H.L.: *Amer. J. Obst. Gyn.*, 81, 425, 1961.  
SYNODINES E.: *Gyn. Obst.*, 62, I, 107-134, 1963.  
VIGNES H.: *Mal. des fem. enc.*, Vol. II, 1935.  
ZONDEK B., BRAMBERG Y.M.: *J. mt. Sinai Hosp.*, 14, 223-243, 1957.





Dott. FRANCESCO RAIMONDO - Dott. SALVATORE GIOVANNUZZI  
*dei Servizi Sanitario e Statistico dell'ENPDEDP*

## RILIEVI CLINICO-STATISTICI SULLE SPEDALIZZAZIONI PER MALATTIE EPATOBILIARI TRA LA POPOLAZIONE ASSISTITA DALL'ENPDEDP

Le malattie epatobiliari costituiscono indubbiamente uno dei capitoli della patologia più interessanti e nello stesso tempo più complessi. Alla base di tale complessità è indubbiamente la stessa fisiologia del fegato tanto intricata quanto mirabile. Come ha argutamente fatto osservare Coppo, lo stesso concetto di insufficienza funzionale, che riferita ad altri organi può avere un qualche significato fisiopatologico, se riferita al fegato è invece assai poco espressiva. E questo essenzialmente in forza delle moltissime (dell'ordine delle centinaia) funzioni biochimiche che il fegato è chiamato a svolgere. Correlativamente, pur se a dispetto di certa corrente terminologia, la stessa terapia delle epatopatie presenta aspetti compositi e non agevolmente schematizzabili.

Ma la presente nota non è destinata ai sempre affascinanti problemi di patologia e clinica delle malattie epatobiliari, quanto ad offrire un modesto contributo allo studio statistico delle stesse. La patologia epatobiliare presenta infatti diverse ed anche inquietanti proiezioni sociali così da meritare, congiuntamente all'approfondimento scientifico in senso biologico, anche un parallelo approfondimento sulle dimensioni quantitative del problema e sugli altri aspetti di più schietto interesse sociale. Rammentiamo brevemente alcuni dei più vistosi problemi medico-sociali posti in essere dalle malattie epatobiliari:

— l'epatite virale in molti Paesi, e tra questi l'Italia, denota una costante tendenza all'incremento assumendo ormai caratteristiche endemico-epidemiche. La diffusione epidemiologica della malattia è di controllo non agevole, mentre tra i più insidiosi veicoli del virus è ormai generalmente ammessa l'acqua. Una particolare varietà di virus epatitico, il ben noto virus da siringa, ha una modalità di trasmissione subdola e drammatica, essendo legata all'impiego di aghi, siringhe ed altro materiale sanitario;

— i tumori maligni del fegato, siano essi primitivi o secondari, si caratterizzano quasi sempre per l'assoluta inoperabilità ed il decorso tumultuosamente rapido verso l'esito letale;

— la cirrosi epatica offre a considerare gravi e certe correlazioni causali con l'alcoolismo cronico, con certe intossicazioni professionali, con pregressi episodi epatitici guariti con difetto;

— la calcolosi biliare si colloca di pieno diritto tra le lesioni precancerose, tanto che il temibile carcinoma della colecisti insorge pressoché esclusivamente su cistifellee litiasiche, mentre, per altro verso, si calcola ascendere al 10% l'incidenza della degenerazione maligna delle colelitiasi.

Questi, a titolo di semplice accenno, alcuni dei più significativi aspetti di interesse medico-sociale delle malattie epatobiliari; e di qui la ricordata esigenza anche di studi a carattere statistico e medico-sociale. E con queste premesse passiamo ad esporre e commentare i dati della nostra osservazione.

Tav. 1 — RICOVERI PER MALATTIE EPATOBILIARI NELLA POPOLAZIONE ASSISTITA DALLO ENPDEDP NEL 1966

MALATTIE	RICOVERI		TOTALE	
	Medicina	Chirurgia	N	per 1.000 assistibili
Epatite infettiva . . . . .	175	3	178	0,248
Tumore maligno primitivo epatico . . .	36	24	60	0,084
Cirrosi . . . . .	126	20	146	0,204
Litiasi biliare . . . . .	320	550	870	1,214
Colecistite ed angiolite senza menzione di calcolosi . . . . .	329	236	565	0,789
Altre malattie del fegato, della colecisti e delle vie biliari . . . . .	695	119	814	1,136
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>1.681</b>	<b>952</b>	<b>2.633</b>	<b>3,675</b>

Il nostro studio si riferisce alla popolazione assistita dall'ENPDEDP ed alle spedalizzazioni per malattie epatobiliari, nel corso dell'anno 1966, presso la stessa popolazione.

L'ENPDEDP gestisce l'assicurazione di malattia in favore dei dipendenti da Enti di diritto pubblico per un complesso di assistibili che, nell'anno considerato, è stata di 716.475 unità. L'Ente eroga l'assistenza tanto in forma diretta quanto in forma indiretta; tuttavia, mentre per i casi di malattia a carattere ambulatoriale o domiciliare l'incidenza del ricorso all'assistenza indiretta è notevole, i casi di malattia spedalizzati fruiscono della quasi totalità dell'assistenza diretta (più esattamente in ragione del 95,5% del complesso). Il presente studio considera per l'appunto i casi di ricovero in assistenza diretta dovuti a malattie epatobiliari. Tali affezioni sono state classificate come segue:

- epatite infettiva;
- tumore maligno primitivo del fegato;
- cirrosi epatica;
- litiasi biliare;
- colecistite ed angiocolite, senza menzione di calcolosi;
- altre malattie del fegato, della colecisti e delle vie biliari.

Nella tavola 1 sono esposti i casi di malattia in assoluto per forma nosologica, distinti per ricoveri di chirurgia e ricoveri di medicina, e di tali casi è riportata l'incidenza sugli assistibili. Nella tavola 2 le forme

Tav. 2 — RICOVERI PER MALATTIE EPATOBILIARI NELLA POPOLAZIONE ASSISTITA DALLO ENPDEDP E RELATIVA DURATA MEDIA, PER RIPARTIZIONE GEOGRAFICA

MALATTIE	Setten- trione	Centro	Meri- dione	Isole	ITALIA
<b>RICOVERI</b>					
Epatite infettiva . . . . .	77	58	35	8	178
Tumore maligno primitivo epatico . .	15	33	9	3	60
Cirrosi . . . . .	83	38	15	10	146
Litiasi biliare . . . . .	435	247	124	64	870
Colecistite ed angiocolite senza men- zione di calcolosi . . . . .	163	281	86	35	565
Altre malattie del fegato, della coleci- sti e delle vie biliari . . . . .	248	423	64	79	814
<b>DURATA MEDIA (giorni)</b>					
Epatite infettiva . . . . .	25,1	32,1	24,1	25,3	27,1
Tumore maligno primitivo epatico . .	47,9	25,8	26,7	10,5	30,5
Cirrosi . . . . .	28,4	30,1	22,8	24,1	27,8
Litiasi biliare . . . . .	20,2	16,6	17,1	16,5	18,5
Colecistite ed angiocolite senza men- zione di calcolosi . . . . .	20,5	17,7	16,7	15,2	18,1
Altre malattie del fegato, della coleci- sti e delle vie biliari . . . . .	20,0	18,6	13,5	16,5	18,4

nosologiche considerate, per le quali è stata calcolata la durata media del ricovero, sono suddivise secondo la ripartizione geografica. Nella tavola 3 sono riportati i dati relativi ai ricoveri secondo il sesso e l'età dei ricoverati.

Dai dati che abbiamo riportato si possono trarre le seguenti conclusioni:

- i ricoveri per malattie epatobiliari hanno indubbiamente una discreta incidenza, particolarmente accentuata per alcune forme morbose quali la litiasi biliare e le infiammazioni alitiasiche della colecisti e delle vie biliari;

Tav. 3 — RICOVERI PER MALATTIE EPATOBILIARI NELLA POPOLAZIONE ASSISTITA DALLO ENPDEDP, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ DEI RICOVERATI

MALATTIE	CLASSI DI ETÀ (anni)									TOTALE
	fino a 9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	oltre 69	non def. nita	
<b>MASCHI</b>										
Epatite infettiva . . . . .	20	20	12	7	6	6	2	1	24	98
Tumore maligno primitivo epatico . . . . .	1	1	—	1	—	1	3	2	18	27
Cirrosi . . . . .	1	1	2	2	10	29	25	5	31	106
Litiasi biliare . . . . .	1	1	10	50	58	62	26	15	92	315
Colecistite ed angiolite senza menzione di calcolosi . .	7	3	6	22	38	28	15	10	85	214
Altre malattie del fegato, colecisti e vie biliari . . . . .	43	17	23	43	47	50	32	16	156	427
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>73</b>	<b>43</b>	<b>53</b>	<b>125</b>	<b>159</b>	<b>176</b>	<b>103</b>	<b>49</b>	<b>406</b>	<b>1.187</b>
<b>FEMMINE</b>										
Epatite infettiva . . . . .	23	14	6	10	3	4	1	—	19	80
Tumore maligno primitivo epatico . . . . .	—	—	—	1	4	6	5	2	15	33
Cirrosi . . . . .	—	—	—	2	5	9	8	4	12	40
Litiasi biliare . . . . .	1	5	35	86	80	103	46	26	173	555
Colecistite ed angiolite senza menzione di calcolosi . .	5	5	21	50	53	37	21	28	131	351
Altre malattie del fegato, colecisti e vie biliari . . . . .	38	10	29	46	33	43	29	28	131	387
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>67</b>	<b>34</b>	<b>91</b>	<b>195</b>	<b>178</b>	<b>202</b>	<b>110</b>	<b>88</b>	<b>481</b>	<b>1.446</b>

— la durata media del ricovero è molto alta per le malattie epatiche vere e proprie (epatite, neoplasie, cirrosi), mentre è minore, ma pur sempre superiore alla generalità dei ricoveri, per le malattie della colecisti e delle vie biliari;

— mentre le malattie epatiche non presentano una spiccata distribuzione preferenziale per sesso (ad eccezione della cirrosi epatica per la quale l'incidenza è nettamente più accentuata nel sesso maschile), le malattie biliari ricorrono più frequentemente presso i soggetti di sesso femminile;

— la distribuzione per età delle malattie considerate dimostra una netta predilezione per le età medie ed avanzate, ad eccezione dell'epatite infettiva che offre a considerare numerosi casi già nelle prime classi di età con un progressivo attenuarsi del fenomeno nelle classi più anziane.

## RIASSUNTO

Gli Autori, ricordati brevemente gli aspetti che caratterizzano in senso medico-sociale le malattie epatobiliari, passano ad esporre i dati relativi alle spedalizzazioni per le malattie considerate nella popolazione assistita dall'ENPDEDP. A tal fine sono particolarmente considerati i ricoveri per epatite infettiva, tumore maligno primitivo del fegato, cirrosi epatica, malattie infiammatorie e litiasiche delle vie biliari. I dati così ottenuti vengono quindi sottoposti ad analisi clinico-statistica.

## RESUME

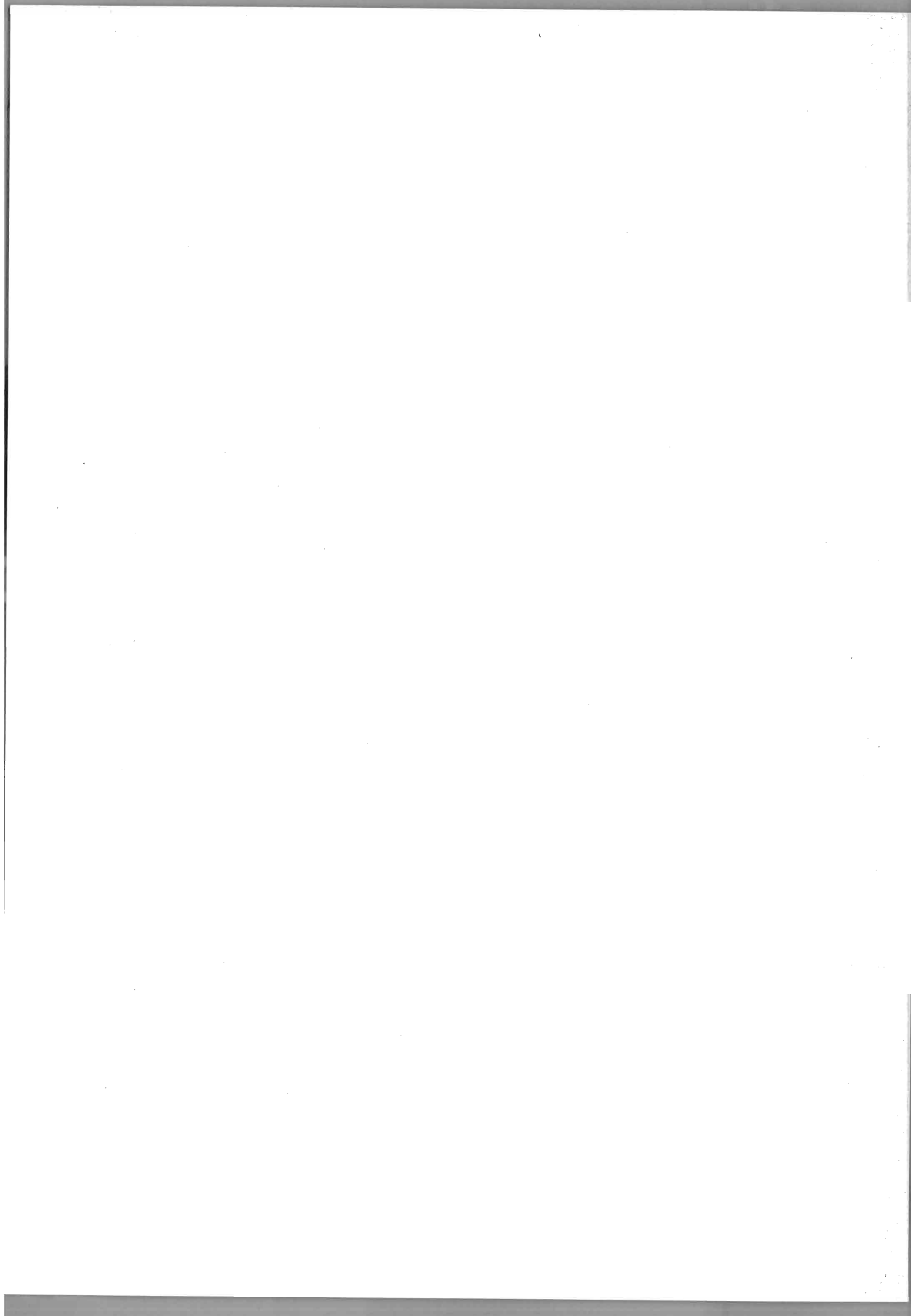
Les Auteurs, après avoir rappelé brièvement les aspects caractérisant du point de vue medical-social les maladies hépatobiliaires, exposent les données relatives aux hospitalisations pour les maladies en question parmi la population bénéficiaire de l'assurance maladie de l'ENPDEDP. A ce but on considère, en particulier, les hospitalisations par hépatite infectieuse, tumeur maligne primitive du foie, cirrhose hépatique, maladies inflammatoires et lithiasiques des voies biliaires. Les données obtenues sont soumises successivement à une analyse clinique-statistique.

## SUMMARY

The Authors, after having dealt briefly with the characteristic aspects of the hepatic-bilious diseases from the medical-social view point, show the data on people assisted by ENPDEDP entering the hospitals for the said diseases. Admissions for infective hepatitis, primitive malignant neoplasm of liver, and cirrhosis of liver are examined, as well as admissions for inflammatory and lithiasic diseases of bilious tracts. The data obtained are successively submitted to clinical-statistical analysis.

## BIBLIOGRAFIA

- CAMPANACCI D.: *Patologia Medica*. Ed. Minerva Medica, Torino, 1959.  
COPPO L.: *L'epatite virale problema sociale*. Ed. Istituto Italiano di Medicina Sociale, Roma, 1964.  
ISTAT: *Annuario Statistiche Sanitarie* 1960. Roma, 1963.  
ISTAT: *Annuario Statistiche Sanitarie* 1963. Roma, 1966.  
L'ELTORE G.: *Statistica e Sociologia Sanitaria*. II<sup>a</sup> Ed., Roma, 1956.  
PUNTONI V.: *Trattato di Igiene*. Ed. Tuminelli, Roma, 1964.



Dott. FULVIO ROSSI

*della Cattedra di Statistica Sanitaria dell'Università di Roma*

## ALCUNE CARATTERISTICHE DINAMICHE DELLA DISTRIBUZIONE TERRITORIALE DELLA MORTALITA' PER CIRROSI EPATICA

L'analisi territoriale della mortalità si rivela molto spesso strumento insostituibile per evidenziare le influenze esercitate sulla patologia umana dai numerosi fattori dell'ambiente naturale e sociale. In un Paese come l'Italia, contraddistinto da una sensibile variabilità di tali fattori da un capo all'altro della penisola, le differenziazioni territoriali sottintendono profonde differenze ambientali. Per mettere in luce le eventuali manifestazioni differenziali della mortalità al variare dell'ambiente è generalmente opportuno evitare l'eccessivo dettaglio dell'analisi territoriale, sia per non frazionare eccessivamente i dati sia per poter comporre insieme territoriali sufficientemente omogenei. Sorge quindi la necessità di una suddivisione territoriale che, sia pur rispettando le menzionate esigenze di sinteticità, riesca ciononostante funzionale ai fini della scomposizione del territorio in aree tra le quali risultino massime le differenze ambientali. A tali fini possono essere impiegate le tre « Ripartizioni ISTAT », delle quali la prima (Italia nord-occidentale: Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia e Liguria) raccoglie regioni con elevato livello di industrializzazione, scarso incremento demografico naturale e sensibile incremento migratorio, la terza invece (Italia meridionale ed insulare: Campania, Abruzzi, Molise, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna) comprende zone tradizionalmente depresse con popolazione prevalentemente o completamente dedita all'agricoltura, caratterizzata da forte incremento naturale e sensibile decremento migratorio, e la seconda raggruppa le restanti regioni collocate nelle zone centrali e nord-orientali, che presentano caratteri piuttosto eterogenei ma generalmente intermedi tra quelli delle altre due ripartizioni (a).

---

(a) In effetti nella suddivisione adottata dall'ISTAT il Lazio figura in parte nella II ripartizione (Roma, Viterbo, Rieti) ed in parte nella III (Latina e Frosinone) e soltanto per comodità di elaborazioni è stato compreso interamente nella II.



Il presente studio si propone di mettere in luce gli aspetti statici e dinamici della mortalità differenziale dovuta alla cirrosi del fegato che nell'ambito delle malattie epatobiliari costituisce la causa di morte più frequente. E' però evidente che nell'analisi delle variazioni della mortalità nello spazio e nel tempo non si può prescindere dai mutamenti di struttura degli aggregati demografici ai quali esse si riferiscono. Se infatti la mortalità secondo una determinata causa patologica risulta differenziata rispetto alle modalità di determinati caratteri demografici, ogni cambiamento relativo a tali caratteri si rifletterà sui livelli globali di mortalità. I più comuni ed anche i più importanti di tali caratteri sono il sesso e l'età: nel caso della cirrosi epatica entrambi influiscono sensibilmente sul determinismo della mortalità. La cirrosi epatica si configura infatti, così come è emerso dalle relazioni presentate in questo Simposio, come una causa di morte caratterizzata da una spiccata supermortalità maschile, da un'incidenza molto bassa nelle età inferiori a 30 anni e successivamente tendenzialmente crescente con l'età stessa. Se le variazioni della composizione per sesso nell'ambito della nostra collettività non sono state rilevanti, altrettanto non può

Tav. 1 — MORTI PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA NEGLI ANNI 1923 E 1924

ETA' (anni)	1923	1924	ETA' (anni)	1923	1924
Fino a 5 . . .	190	27	50 - 55 . . .	569	539
5 - 10 . . .	23	14	55 - 60 . . .	613	622
10 - 15 . . .	22	11	60 - 65 . . .	664	709
15 - 20 . . .	39	12	65 - 70 . . .	590	632
20 - 25 . . .	43	22	70 - 75 . . .	516	446
25 - 30 . . .	62	41	75 - 80 . . .	295	262
30 - 35 . . .	112	74	80 - 85 . . .	98	76
35 - 40 . . .	186	141	85 - 90 . . .	30	21
40 - 45 . . .	306	292	Altre . . .	30	20
45 - 50 . . .	460	430	TOTALE . . .	<b>4.848</b>	<b>4.391</b>

dirsi del carattere età: la « rivoluzione demografica » dell'ultimo cinquantennio ha profondamente alterato la struttura per età delle compagini demografiche del nostro Paese, tra le quali ciononostante permangono tuttora marcate differenze. Risulta quindi necessario eliminare le variazioni nello spazio e nel tempo del fattore età attraverso l'impiego di opportuni metodi di standardizzazione.

Il classico metodo della popolazione tipo, che presuppone nota la distribuzione per età dei morti e della popolazione vivente, può essere impiegato soltanto per evidenziare le variazioni temporali della morta-

lità per cause relative all'intero territorio nazionale e limitatamente ai periodi nei quali si dispone della ripartizione per età dei viventi (anni di censimento). Per quel che concerne la cirrosi epatica si ritiene che i dati possano essere considerati attendibili soltanto a partire dal 1923. Infatti fino a tale anno la distribuzione per età dei deceduti per cirrosi si presenta con un'apprezzabile incidenza anche nelle prime classi di età (infantili e giovanili), mentre a partire dal 1924 bruscamente le classi iniziali si svuotano e cominciano ad essere caratterizzate da un numero estremamente esiguo di decessi (tavv. 1 e 2). Con riferimento al primo ed all'ultimo dei censimenti posteriori al 1923 è stato impiegato il metodo della popolazione tipo ai fini di evidenziare, indipendentemente dal fattore età, la variazione subita dalla mortalità nazionale per cirrosi epatica dal triennio 1930-32 a quello 1960-62. Come è già accennato e come si rileva dall'esame della tavola 2, per le età inferiori ai 30 anni le cifre dei decessi sono estremamente esigue e quindi irrilevanti ai fini dell'analisi quantitativa. Pertanto restringendo le elaborazioni statistiche ai decessi ed alla popolazione con età superiore al limite anzidetto è stato calcolato il quoziente standardizzato di mortalità relativo al periodo 1960-62 assumendo come popolazione tipo quella risultante dal censimento del 1931 (a). Sulla base di tale quoziente standardizzato l'attuale (1960-62) mortalità per cirrosi epatica, relativa agli ultratrentenni, sarebbe pari a 33,4 morti per 100.000 abitanti con età superiore a 30 anni. Poiché l'analogo quoziente elaborato con i dati effettivi del 1930-32 risultava pari a  $26,6^0/_{0000}$ , vi sarebbe stato sul piano nazionale un incremento del 25,7%. Quando però si scenda a suddivisioni territoriali, sia pur estremamente ampie, come è il caso delle ripartizioni ISTAT, il metodo in questione non può essere applicato in quanto manca la distribuzione per età dei dati territoriali sulla mortalità per cause.

Altri metodi, come è il caso dei « coefficienti tipo », non basati sulle effettive variazioni dei quozienti specifici di mortalità, danno luogo a delle risultanze discutibili e comunque di problematica interpretazione. Nel caso della cirrosi epatica, che è caratterizzata da una mortalità che assume consistenza quantitativa dopo i 30 anni e che, pur presen-

(a) La formula impiegata per il calcolo del quoziente corretto relativo al triennio 1960-62 ( $*Q^{61}$ ): è stata pertanto la seguente:

$$*Q^{61} = \frac{\sum_{x=30}^{\omega} \frac{P_x^{31}}{P_x^{61}} d_x^{61}}{\sum_{x=30}^{\omega} P_x^{31}}$$

dove con  $d_x^{61}$  e  $P_x^{61}$  si intendono la popolazione media vivente ed i morti relativi al triennio 1960-62 e relativi all'età  $x$ , mentre  $P_x^{31}$  rappresenta la popolazione vivente in età  $x$  nel triennio 1930-32.

tandosi in seguito crescente con l'età, non subisce a partire dalle età presenili variazioni eccessive (tav. 2), può essere impiegato un particolare metodo approssimato di standardizzazione che nonostante la sua estrema semplicità può portare a delle risultanze abbastanza soddisfacenti. Indicando con  $d^r$  i decessi relativi alla generica circoscrizione  $r$ , con  $P_x^r$  la popolazione vivente censita in età  $x$ , il metodo consiste nel-

Tav. 2 — MORTI PER CIRROSI EPATICA IN ITALIA: VALORI MEDI DEI TRIENNI 1930-1932 E 1960-1962

ETA' (anni)	1930-1932		1960-1962	
	N	Per 100.000 abitanti	N	Per 100.000 abitanti
Fino a 5 . . .	34	0,7	13	0,3
5 - 10 . . .	10	0,2	9	0,2
10 - 15 . . .	5	0,2	5	0,1
15 - 20 . . .	10	0,2	8	0,2
20 - 25 . . .	17	0,4	13	0,3
25 - 30 . . .	29	0,9	31	1,2
30 - 35 . . .	79	2,8	90	2,3
35 - 40 . . .	153	6,1	195	5,2
40 - 45 . . .	290	12,4	286	10,2
45 - 50 . . .	430	20,2	617	19,0
50 - 55 . . .	599	31,8	1.061	33,2
55 - 60 . . .	720	43,3	1.362	51,1
60 - 65 . . .	793	55,2	1.539	68,9
65 - 70 . . .	773	62,8	1.559	87,8
70 - 75 . . .	587	65,4	1.332	95,3
75 - 80 . . .	297	55,1	849	91,0
80 - 85 . . .	108	43,1	364	74,5
85 - 90 . . .	24	32,1	97	51,6
Oltre 90 . . .	1	..	20	36,3
TOTALE . .	<b>4.956</b>	<b>12,0</b>	<b>9.450</b>	<b>18,6</b>

l'impiegare, ai fini della valutazione dei livelli di mortalità, degli speciali rapporti:

$$Q_{x_0}^r = \frac{d^r}{\sum_{x=0}^{\omega} P_x^r}$$

in luogo dei normali quozienti

$$Q^r = \frac{d^r}{P^r} \quad (P^r = \sum_{x=0}^{\omega} P_x^r)$$

Ossia si rapportano tutti i decessi attribuiti ad una data causa di morte alla sola popolazione vivente con età superiore ad un limite opportunamente prefissato. La scelta del limite  $x_0$  piuttosto che con criteri puramente arbitrari potrebbe essere effettuata ricorrendo alle risultanze ottenute sul piano nazionale col metodo della popolazione tipo. Se infatti si ritiene presente il risultato (1,257) del rapporto tra il quoziente standardizzato italiano relativo al periodo 1960-62 ed il quoziente effettivo riscontrato nel 1930-31 e si indicano con  ${}^1Q_{(x)}^{31}$  e  ${}^1Q_{(x)}^{61}$  i quozienti speciali di mortalità ottenibili rapportando nei periodi anzidetti tutti i decessi registrati in Italia alla sola popolazione con età superiore ad un certo limite  $x$ , si potrà scegliere  $x_0$  in modo che

$$\frac{{}^1Q_{(x_0)}^{31}}{{}^1Q_{(x_0)}^{61}} = l_{(x_0)} = 1,257$$

In pratica sarà sufficiente basarsi sulle distribuzioni, per classi quinquennali di età della popolazione italiana censita nel 1931 e nel 1961 e scegliere nella successione dei valori di  $l_{(x)}$  che, per effetto dell'invecchiamento della popolazione italiana nel trentennio in esame si presenta tendenzialmente decrescente, quello che si rivela più prossimo ad  $l_{(x_0)} = 1,257$ . Con riferimento ai decessi per cirrosi epatica nei trienni 1930-32 e 1960-62, i valori di  $l_{(x)}$  più vicini a 1,257 sono stati compendati nel seguente schema:

ETA' (x)	POP. CENSITA CON ETA' SUPERIORE AD x		NUM. ANNUO MEDIO DEI MORTI PER CIRROSI EPATICA (*)		${}^1Q_x^{31}$	${}^1Q_x^{61}$	$l_{(x)}$
	1931 (a)	1961 (b)	1930-32 (c)	1960-62 (d)	$\frac{c}{a} \cdot 100.000$ (e)	$\frac{d}{b} \cdot 100.000$ (f)	$\frac{f}{e}$ (g)
30 . .	17.837.000	26.610.000	} 4.955	} 9.451	27,78	35,51	1,275
35 . . .	14.967.000	22.752.000			33,10	41,50	1,254
45 . . .	12.457.600	18.967.000			39,81	49,83	1,251

(\*) Di tutte le età.

In base alle precedenti considerazioni il limite di  $x$  il cui  $l_{(x)}$  risulta più prossimo a 1,257 si aggira sui 35 anni: si ha cioè  $x_0 \approx 35$ .

Fissato così  $x_0$ , si è provveduto ad eseguire per tutte e tre le ripartizioni ISTAT e per entrambi i periodi considerati (1930-32 e 1960-62) i menzionati rapporti speciali riferiti a 100.000 abitanti:

$$Q_{(35)}^r = \frac{d^r}{\sum_{x=35}^{\omega} P_x^r}$$

I risultati di tali elaborazioni sono stati riportati nel seguente prospetto:

RIPARTIZIONI ISTAT	1930-32 (a)	1960-62 (b)	$\frac{b}{a} \cdot 100$ (c)
I <sup>a</sup> . . . . .	40,0	56,85	142
II <sup>a</sup> . . . . .	29,5	40,40	137
III <sup>a</sup> . . . . .	31,4	28,90	92

Si può rilevare che le regioni nord-occidentali sono state sempre le più colpite ed anzi hanno visto accentuarsi nel tempo la loro eccedenza di mortalità nei confronti delle altre ripartizioni. Viceversa l'Italia meridionale, che già aveva nel primo periodo un quoziente sensibilmente più basso della I<sup>a</sup> ripartizione, attualmente presenta un valore notevolmente minore delle altre due circoscrizioni. Le zone centro nord-orientali, invece, mentre nel primo periodo avevano una incidenza leggermente inferiore a quella delle zone meridionali, nel 1960-62 si trovano in una posizione intermedia. Tali mutamenti nella configurazione geografica della mortalità non possono non sottintendere una diversa dinamica temporale dei livelli di mortalità relativi alle singole ripartizioni. Ed in effetti dal primo al secondo periodo ad un incremento sensibilissimo della I<sup>a</sup> ripartizione fa riscontro un più modesto aumento nella II<sup>a</sup> ed addirittura una leggera diminuzione nella III<sup>a</sup>. La mortalità per cirrosi epatica si rafforzerebbe pertanto proprio in quelle zone (nord-occidentali) nelle quali era più elevata già nel passato. Ciò in effetti è insolito nelle cause di morte di natura prevalentemente endogena che, complice il generale livellamento delle condizioni ambientali, vedono attenuarsi nel tempo le differenziazioni geografiche. Né in prima approssimazione è possibile trovare relazioni tra tali risultanze ed i fattori più frequentemente invocati nel determinismo etiologico della cirrosi epatica, quali l'alcoolismo o l'epatite virale. Se infatti non è attendibile pensare ad un accentuarsi delle differenze tra il consumo di prodotti alcoolici tra la I<sup>a</sup> e la III<sup>a</sup> ripartizione, altrettanto problematica si presenta l'ipotesi di un'accentuazione della morbosità per epatite virale nella I<sup>a</sup> ripartizione e di una parallela stazionarietà nel tempo della diffusione di tale malattia nelle regioni meridionali. Bisogna pertanto ipotizzare il concorso di fattori diversi da quelli usualmente invocati, la cui individuazione prescinde dagli obiettivi di questa comunicazione in quanto presuppone una ricerca di più ampio respiro.

## RIASSUNTO

L'Autore considera le variazioni nel tempo della distribuzione territoriale dei quozienti di mortalità per cirrosi epatica. Per l'intero territorio nazionale viene impiegato il metodo della popolazione-tipo, mentre per le tre circoscrizioni territoriali coincidenti con le ripartizioni ISTAT è stato adottato un particolare metodo di standardizzazione. Le risultanze evidenziano incrementi notevoli dei livelli di mortalità nelle regioni nord-occidentali e stazionarietà per l'Italia meridionale ed insulare, mentre per le restanti regioni si osservano tendenze dinamiche intermedie a quelle considerate.

## RESUME

L'Auteur considère les changements dans le temps de la distribution territoriale des taux de mortalité par cirrhose du foie. Pour l'entier territoire national on a appliqué la méthode de la population type tandis que pour les trois circonscriptions territoriales correspondant aux circonscriptions ISTAT on a adopté une méthode particulière de standardisation. Les résultats font ressortir des niveaux remarquables de mortalité dans les régions du nord-ouest et stagnation pour l'Italie méridionale et insulaire, tandis que pour ce qui concerne les autres régions on a observé des tendances dynamiques intermédiaires.

## SUMMARY

The Author deals with the changes over time in the territorial distribution of mortality rates from cirrhosis of the liver. For the whole country the method of standard population is used, while for the three areas corresponding to the ISTAT divisions, a special method of standardization is adopted. The results point out a remarkable increase in mortality levels in North-West regions and stagnancy in South Italy and the Islands, while in the remaining regions an intermediate dynamic trend is observed.

## BIBLIOGRAFIA

- FEDERICI N.: *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia*. XX Riunione della Società Italiana di Statistica, Roma, 29-30 ottobre 1960.
- GALVANI L.: *Insufficienza teorica del metodo della popolazione-tipo*. In: Atti della VI Riunione della Società Italiana di Statistica.
- L'ELTORE G.: *La ricerca epidemiologica nella medicina moderna*. In: Bollettino di Statistica Sanitaria, n. 2, 1964.
- L'ELTORE G.: *Statistica e sociologia sanitaria*. Roma, 1956.
- NATALE M.: *Stima retrospettiva della popolazione residente provinciale nel periodo 1951-1961*. In: Sviluppo della popolazione italiana dal 1861 al 1961. Annali di Statistica, Anno 94, Serie VIII, vol. 17.
- PAJALICH R.: *Aspetti dell'incidenza dei tumori dello stomaco nelle ripartizioni territoriali ISTAT*. Recentia Medica, vol. VI, n. 4, 1967.
- ROSSI F. e GUELI I.: *Contributo ad una valutazione della morbosità tumorale in Italia*. I Convegno Nazionale per la lotta contro i tumori, Roma, novembre 1964. Ed. Clinica Europea.
- SCARDOVI I.: *Premesse e limiti di profili regionali della mortalità e della morbosità*. In: Statistica, n. 1, 1963.
- SOMOGYI S.: *Evoluzione della popolazione attraverso il tempo*. In: Sviluppo della popolazione italiana dal 1861 al 1961. Annali di Statistica, Anno 94, Serie VIII, vol. 17.



Dott. GIUSEPPE SALOMONE  
*del Centro Studi « C. Forlanini » dell'INPS e della Cattedra di Statistica  
Sanitaria dell'Università di Roma*

## COMPORTAMENTO FUNZIONALE DEL FEGATO IN CORSO DI TUBERCOLOSI

### PREMESSA

Giusto la sentenza divinatrice di Ippocrate: « Tutte le parti dell'economia organica costituiscono un circolo, ogni parte del quale è contemporaneamente principio e fine », esistono in campo biologico circuiti funzionali chiusi, per cui appare evidente la bilateralità di certe interrelazioni fisiopatologiche intercorrenti tra fegato e tubercolosi in ordine al principio naturale dell'azione reciproca, ovvero nel senso di una patologia tubercolare con interessamento epatico e di una patologia epatica con ripercussione sulla malattia tubercolare. Il rilievo anatomoclinico di chiare note disfunzionali epatiche in corso di tubercolosi è infatti assai frequente (Mariani) e riveste aspetti molto diversi per carattere e gravità. In una grande percentuale di casi con lesioni tubercolari polmonari ed extrapolmonari è presente una meiopragia dell'epatocita con grave danno del ricambio energetico cellulare, della biosintesi nucleoproteica e di conseguenza delle condizioni funzionali del fegato. L'argomento risulta quindi di indubbio valore clinico, biologico ed anatomopatologico, poiché comprende numerose condizioni di fisiopatologia biochimica, legate alla tubercolosi direttamente o attraverso una malattia intercorrente, e le risultanze degli interessanti studi compiuti dal punto di vista clinico-funzionale da Besta e Valenti, da Coppo, da De Paoli, da Mariani, da Monaldi, da Morelli e Daddi, da Omodei Zorini e da Salomone hanno trovato riscontro con quanto è stato documentato con indagini anatomopatologiche e biotipiche da Blasi, da Fegiz e Monaco, da Giordano, da Mariani, Mescolini e Belli, da Monaco, da Panà, da Panà e Belli e da Ragaini.

Per le modificate caratteristiche epidemiologiche dell'infezione tubercolare umana (Babolini e Blasi; Canaperia; Daddi e Pasargiklian; De Maria; L'Eltore; Omodei Zorini; Salomone e Tampieri; Spina), per la notevole riduzione dei fenomeni tossiemici, conseguente alle migliorate possibilità terapeutiche (Mariani; Mariani e Bisetti) ed alla grande chirurgia toracica (Barry; Boccitto e Salomone; Gelli, Mulargia e Valli; Gras-



si e Rimoldi; Mariani; Mariani, Bisetti e Salomone; Mariani e Cattaneo; Mariani, De Simoni e Boccitto; Mariani e Salomone; Mariani, Salomone, Corato, Loschi, Fortuni e Bisetti; Monaldi; Morelli e Daddi; Omodei Zorini; Omodei Zorini e Cattaneo; Panà) ed infine per le abitudini dietetiche di analisi multivariata, che vanno diffondendosi in vari campi della dell'Ospedale Sanatoriale « C. Forlanini » di Roma), il comportamento del fegato in corso di tubercolosi presenta oggi alcuni aspetti interessanti, soprattutto in confronto con il passato. Così il problema si ripresenta più vivo che mai, anche se sotto una mutata fisionomia nosologica. Infatti attualmente le situazioni patogenetiche che condizionano l'epatopatia secondaria alla tossiemia tubercolare sembrano essere legate all'età media più avanzata dei pazienti ed alla maggiore cronicizzazione della malattia (Mariani). Inoltre, poiché le alterazioni epatiche dei tubercolotici determinano modificazioni di attività enzimatiche, di fattori vitaminici e di settori metabolici diversi (Boccitto, Fantoli e Salomone; Breese, Watkins e Mc Coord; Cattaneo, Mariani e Mescolini; Covacev e Salomone; Mariani e Ferri; Mariani, Ferri e Zmajevich; Mariani e Ingrao; Mariani e Salomone; Salomone), l'argomento è ancora oggetto di speculazione scientifica per i riflessi che una disfunzione del fegato può avere sul decorso del processo tubercolare.

Appare pertanto evidente l'interesse di uno studio condotto mediante un'analisi statistica delle prove di funzionalità epatica, presupposto essenziale per la comprensione della complessa etiopatogenesi delle epatopatie nei tubercolotici, per un'adeguata profilassi e per una più congrua terapia. Inoltre la possibilità di utilizzare metodologie statistiche più corrette (indagine di Muzi, Boccitto e Salomone fra i degenti ricerca medica favorite dall'enorme capacità di calcolo degli elaboratori elettronici, può offrire una più razionale soluzione del problema.

Sono stati presi in esame complessivamente 720 soggetti di ambo i sessi affetti da varie forme di tubercolosi polmonare ed extrapolmonare in diverso stadio evolutivo, ricoverati per la prima volta in sanatorio e non ancora trattati, almeno in modo adeguato e per congrui periodi di tempo, con chemioantibiotici specifici.

Per esigenze di calcolo, al fine di evidenziare eventuali differenze nel comportamento funzionale del fegato nelle varie forme anatomocliniche della tubercolosi, la nostra casistica è stata suddivisa in quattro grandi gruppi: tbc primaria; tbc post-primaria essudativa e cronica; tisi cronica. Ogni individuo è stato sottoposto a numerose prove atte a saggiare contemporaneamente alcune delle principali funzioni del fegato in modo da avere elementi di giudizio validi sul grado del deficit epatico.

## RISULTATI DELL'INDAGINE

*Alterazioni della sintesi delle proteine plasmatiche e dell'utilizzazione e del catabolismo degli aminoacidi*

Le alterazioni dell'anabolismo e del catabolismo proteico nelle epatopatie, soprattutto in corso di tubercolosi, sono tra le meglio studiate, anche se la distinzione tra anabolismo e catabolismo proteico ha perso buona parte del suo valore in seguito alle recenti acquisizioni, ottenute con l'impiego di sostanze marcate, sul rapido « turnover » delle componenti proteiche tissutali ed ematiche e sulle conversioni tra un protide e l'altro e tra un aminoacido e l'altro. Lo studio di queste importanti funzioni epatiche è stato effettuato mediante l'analisi dei seguenti indici biometrici:

— quadro sieroproteico (attraverso la determinazione delle proteine totali con il metodo refrattometrico e la separazione elettroforetica su carta dell'albumina e delle frazioni globuliniche, secondo la metodica di Grassmann, Hanning e Knedel, con valutazione percentuale dopo lettura fotometrica e calcolo planimetrico di esse);

— tempo di coagulazione protrombinica del sangue (col metodo di Quick, Stanley Brown e Bancroft);

— fibrinogeno plasmatico (con il dosaggio nefelometrico descritto da Porventiev, Johnson e Clifton);

— reazioni di sierolabilità colloidale di Takata-Ara (alla fucsina basica e bicloruro di mercurio), di Hanger (alla cefalina-colesterolo), di Mac Lagan (al timolo) e di Wunderly-Wuhrman (al solfato di cadmio);

— indice urinario di Clogne (dato dal rapporto % urea formolo/urea ipobromito).

Lo studio del quadro sieroproteico, oltre ad essere il mezzo migliore per esplorare il metabolismo protidico, costituisce uno dei più validi ed accreditati mezzi di valutazione della funzionalità epatica. Nella nostra casistica ha presentato tuttavia delle alterazioni non dipendenti dalle condizioni disfunzionali del fegato, ma legate alle varie forme anatomocliniche di tubercolosi. Si è rilevato un aumento della protidemia totale nella maggior parte dei casi, mentre una diminuzione si è riscontrata soltanto nel 4% circa dei malati e per lo più in soggetti con una grave situazione epatopatica e di cachessia. Valori protidemici superiori ai g. 8 per 100 cc. di siero di sangue sono stati registrati in soggetti portatori di gravi lesioni per la cospicua immissione in circolo di sostanze proteiche provenienti dai focolai di flogosi e di necrosi (tav. 1).

Oltre alla disprotidemia iperproteica dovuta all'aumento delle globuline (graf. 1), è stata messa in evidenza anche un'accentuata ipoalbuminemia e conseguentemente la diminuzione del rapporto albumine/globuline (tav. 2). La deflessione della quota albuminica deve pertanto essere intesa come una conseguenza sia della iperdisglobulinemia di-

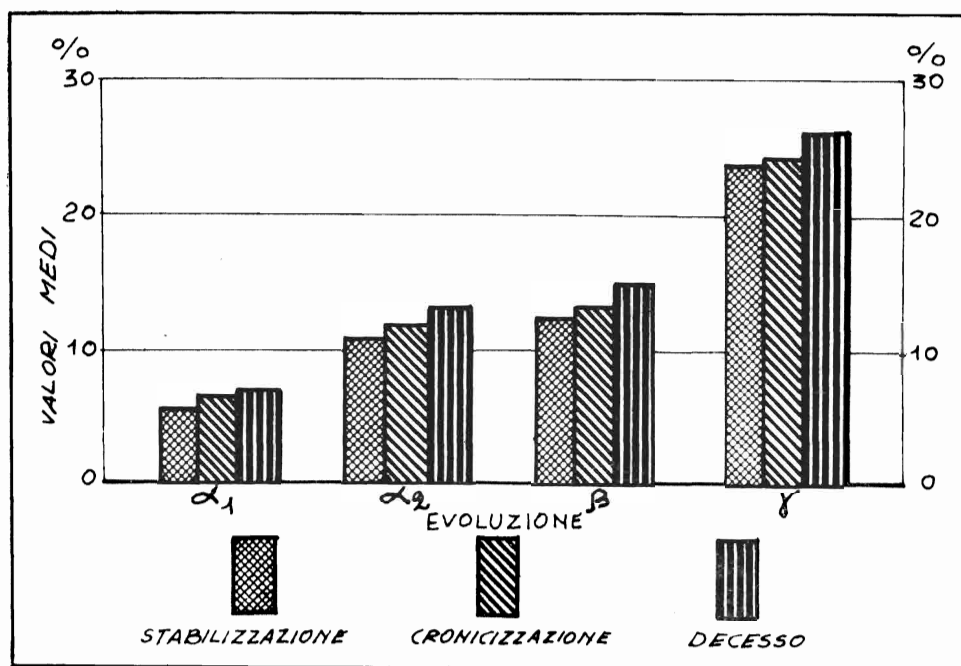
Tav. 1 — PROTIDEMIA TOTALE IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI (a)

PARAMETRI	TBC PRIMARIA	TBC POSTPRIMARIA			TUTTE LE FORME
		essuda- tiva	produt- tiva	tisi cronica	
<b>MASCHI</b>					
Media . . . . .	7,64	7,72	8,04	8,04	7,98
Devianza . . . . .	4,92	10,24	8,68	11,54	31,44
Varianza . . . . .	0,37	0,93	0,41	0,44	0,52
Errore . . . . .	0,10	0,28	0,14	0,13	0,09
Coefficiente relativo di variabilità	0,06	0,12	0,08	0,08	0,09
<b>FEMMINE</b>					
Media . . . . .	7,62	7,50	7,91	8,25	7,76
Devianza . . . . .	2,34	4,57	4,72	2,54	15,15
Varianza . . . . .	0,41	0,24	0,43	0,42	0,40
Errore . . . . .	0,09	0,11	0,19	0,25	0,10
Coefficiente relativo di variabilità	0,05	0,07	0,08	0,08	0,08
<b>TOTALE</b>					
Media . . . . .	7,64	7,58	8,00	8,08	7,89
Devianza . . . . .	7,33	15,19	13,55	14,33	47,73
Varianza . . . . .	0,38	0,49	0,41	0,43	0,48
Errore . . . . .	0,09	0,12	0,11	0,11	0,07
Coefficiente relativo di variabilità	0,05	0,09	0,08	0,08	0,09

(a) Protidemia in grammi per 100 centimetri cubici di siero, determinata con il metodo refrattometrico.

sreattivo-regressiva (determinata da un lato da modificazioni indotte sul plasmareticolo e dall'altro, a livello periferico, dalla liberazione in circolo dei prodotti di lisi cellulare con aumento delle alfa e beta-globuline), sia del danno parenchimale epatico dovuto alla tossiemia tubercolare. Non si può inoltre escludere del tutto una patogenesi carenziale-esogena di origine alimentare. Il rapporto albumine/globuline può rappresentare una sicura espressione della gravità del quadro morboso poiché sia nella tisi cronica che nelle forme altamente evolutive è risultato in favore delle globuline con una probabilità dell'ipotesi contraria o accidentale inferiore all'1 o al 5%.

In definitiva lo studio del tracciato elettroforetico delle proteine plasmatiche viene ad assumere una particolare importanza per indagare sull'entità, sulla gravità e sull'evoluitività della malattia tubercolare, dato che soltanto l'ipoalbuminemia si può far risalire, almeno in parte, direttamente al deficit delle sintesi proteiche che avvengono in sede epatica, mentre l'iperglobulinemia avrebbe una genesi prevalentemente mesenchimale. Infatti, le quote globuliniche prendono origine dal reticolo en-



Graf. 1 — Valori percentuali medi delle frazioni globuliniche del siero di sangue di tubercolotici, secondo la tendenza evolutiva e l'esito della tubercolosi.

dotelio, per cui il fegato parteciperebbe alla loro sintesi solo perché è stazione importante di questo sistema. D'altro canto molti dei processi di biosintesi proteica possono svolgersi anche in sede extraepatica e inoltre in questo settore metabolico il fegato risulta dotato di una tale capacità di riserva che non di rado, in condizioni anche gravi di epatargia, possono mancare palesi alterazioni del biochimismo ematico quale espressione del danno della protidosintesi. Tuttavia, il ruolo del fegato nella sintesi delle proteine plasmatiche è egualmente molto importante in quanto in questo organo sono sicuramente ed esclusivamente sintetizzate le albumine, parte delle alfa-globuline (alfa-lipoproteine, mucoproteine) ed alcuni dei fattori della coagulazione del sangue, fra cui la protrombina e il fibrinogeno. Indubbiamente, quindi, alla determinazione del tempo di coagulazione protrombinica (tav. 3), riferito al contenuto percentuale di protrombinemia, è da riconoscersi il significato di una prova specifica per l'accertamento della funzionalità epatica, per cui è possibile affermare che la diminuzione dell'attività protrombinica del plasma osservata nel 19% dei nostri casi sia da attribuire al perturbamento della protidopoiesi dovuto al danno funzionale epatico in corso di tubercolosi. La lieve ipofibrinogenemia, invece, sembra legata in modo più diretto alla tubercolosi, oltre che all'aumentata distruzione del fibrinogeno plasmatico. dovuta appunto all'aumento dei fenomeni di fibri-

Tav. 2 — FRAZIONI PROTEICHE IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI (a)

FRAZIONI PROTEICHE	Tbc PRIMARIA	Tbc POSTPRIMARIA			TUTTE LE FORME
		essu- dativa	produt- tiva	tisi cronica	
	MEDIA				
Globuline alfa <sub>1</sub> . . . . .	5,64	5,60	5,83	6,58	5,81
Globuline alfa <sub>2</sub> . . . . .	11,26	11,31	11,52	12,05	11,55
Globuline beta . . . . .	13,14	13,10	13,13	13,50	13,48
Globuline gamma . . . . .	23,43	23,42	24,66	25,76	25,66
Globuline totali . . . . .	53,47	53,43	55,14	57,89	56,50
Albumine . . . . .	46,53	46,57	44,86	42,11	43,50
Rapporto albumine/globuline . .	0,88	0,87	0,81	0,73	0,80
	SCARTO QUADRATICO MEDIO				
Globuline alfa <sub>1</sub> . . . . .	1,91	1,93	2,05	2,00	2,05
Globuline alfa <sub>2</sub> . . . . .	2,93	3,78	3,46	3,59	3,65
Globuline beta . . . . .	3,27	4,28	3,75	3,68	3,96
Globuline gamma . . . . .	6,64	7,23	7,18	7,95	7,03
Globuline totali . . . . .	14,01	16,06	15,55	15,13	15,27
Albumine . . . . .	11,20	14,43	13,05	11,63	14,04
Rapporto albumine/globuline . .	0,21	0,44	0,32	0,03	0,24
	COEFFICIENTE RELATIVO DI VARIABILITA'				
Globuline alfa <sub>1</sub> . . . . .	0,08	0,09	0,09	0,07	0,08
Globuline alfa <sub>2</sub> . . . . .	0,09	0,09	0,08	0,07	0,07
Globuline beta . . . . .	0,07	0,09	0,08	0,06	0,08
Globuline gamma . . . . .	0,07	0,08	0,08	0,07	0,06
Globuline totali . . . . .	0,05	0,08	0,07	0,06	0,08
Albumine . . . . .	0,06	0,08	0,08	0,06	0,05
Rapporto albumine/globuline . .	0,09	0,13	0,11	0,01	0,08

(a) Frazioni proteiche espresse in valori percentuali di protidemia totale, determinate con il metodo elettroforetico di Grassmann, Hanning e Knedel.

nolisi proprio dell'epatopatia cronica. Il che richiama l'attenzione sulla fibrinogenemia per i suoi rapporti con lo stato funzionale del fegato e con l'attività del processo tubercolare (tav. 4).

La presenza dei fatti disprotidemici su descritti trova riscontro anche nella positività delle prove di sierolabilità colloidale, osservata nel 75% dei casi. Nell'8% dei soggetti esaminati sono risultate positive contemporaneamente tutte e quattro le reazioni di intorbidamento e flocculazione (tavv. 5 e 6 e graf. 2). Dei tests impiegati hanno avuto con maggiore frequenza esito positivo quelli comprovanti l'aumento delle gammaglobuline (reazione di Hanger nel 42%, di Wunderly-Wuhrman nel 49%

Fav. 3 — TEMPO DI COAGULAZIONE PROTROMBINICA IN MINUTI SECONDI E PERCENTUALE DI PROTROMBINA (a), IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI

FORMA ANATOMOCLINICA	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
TEMPO DI COAGULAZIONE			
Tbc primaria . . . . .	20	21	20
Tbc essudativa . . . . .	23	24	24
Tbc produttiva . . . . .	19	21	19
Tisi cronica . . . . .	23	25	24
TUTTE LE FORME . . . . .	21	23	22
PERCENTUALE DI PROTROMBINA			
Tbc primaria . . . . .	89	80	89
Tbc essudativa . . . . .	65	59	59
Tbc produttiva . . . . .	100	80	100
Tisi cronica . . . . .	65	54	59
TUTTE LE FORME . . . . .	80	65	72

(a) Determinati con il metodo di Quick, Stanley Brown e Bancroft.

e di Mac Lagan nel 29% dei nostri casi), mentre più di rado e cioè nel 19% è stata positiva la reazione di Takata-Ara, espressione di una netta inversione del rapporto albumine/globuline. Questi dati vanno però interpretati tenendo conto anche delle condizioni generali e delle caratteristiche morfologiche dei focolai tubercolari, poiché la resistenza dei colloidi lipoproteici ai fattori flocculanti o precipitanti si modifica nei tubercolotici per squilibri protidemici non solo di origine epatica, ma più direttamente attribuibili alla tossiemia tubercolare ed alle conseguenti modificazioni del plasmareticolo. La disprotidemia del tubercolotico, in definitiva, è assai complessa ed ha una genesi varia e nel contempo multipla:

- attivazione mesenchimale;
- lesione della cellula epatica;
- carenze sia endogene che esogene;
- perdite proteiche alla periferia;
- immissione in circolo di sostanze proteiche provenienti dai focolai tubercolari polmonari o extrapolmonari.

Si tratta, quindi, di modificazioni non patognomiche per le epatopatie, ma che tuttavia, una volta accertata l'esistenza di una sofferenza funzionale del parenchima epatico, assumono notevole valore diagnostico quale espressione del danno dell'attività protidosintetica del fegato.

Tav. 4 — FIBRINOGENO PLASMATICO IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI (a)

FORMA ANATOMOCLINICA	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
<b>MEDIA</b>			
Tbc primaria . . . . .	410	376	391
Tbc essudativa . . . . .	524	528	527
Tbc produttiva . . . . .	532	515	530
Tisi cronica . . . . .	296	292	293
<b>TUTTE LE FORME . . . . .</b>	<b>504</b>	<b>498</b>	<b>501</b>
<b>SCARTO QUADRATICO MEDIO</b>			
Tbc primaria . . . . .	46,53	23,64	31,40
Tbc essudativa . . . . .	41,12	36,11	37,24
Tbc produttiva . . . . .	25,76	57,98	41,15
Tisi cronica . . . . .	16,55	20,40	14,63
<b>TUTTE LE FORME . . . . .</b>	<b>30,26</b>	<b>22,81</b>	<b>28,79</b>
<b>COEFFICIENTE RELATIVO DI VARIABILITA'</b>			
Tbc primaria . . . . .	0,07	0,06	0,06
Tbc essudativa . . . . .	0,06	0,08	0,07
Tbc produttiva . . . . .	0,08	0,04	0,05
Tisi cronica . . . . .	0,01	0,06	0,03
<b>TUTTE LE FORME . . . . .</b>	<b>0,06</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>

(a) Livello ematico di fibrinogeno espresso in milligrammi per 100 centimetri cubici di plasma, determinato col metodo di Porventiev, Johnson e Clifton

Fra i processi preposti allo smaltimento delle scorie azotate, la funzione desaminante ureogenetica del fegato è una delle più importanti ed è stata studiata mediante la determinazione dell'indice urinario di Clo-

TAV. 5 — PERCENTUALE DEI CASI RISULTATI POSITIVI ALLE PROVE DI SIEROLABILITA' COLLOIDALE, IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO IL TEST E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI

FORMA ANATOMOCLINICA	TAKATA-ARA	HANGER	MAC LAGAN	WUNDERLY WUHRMAN
Tbc primaria . . . . .	—	14,3	—	42,9
Tbc essudativa . . . . .	4,0	40,0	24,0	40,0
Tbc produttiva . . . . .	23,5	50,0	32,4	47,1
Tisi cronica . . . . .	29,4	41,2	35,3	58,8
<b>TUTTE LE FORME . . . . .</b>	<b>19,0</b>	<b>42,0</b>	<b>29,0</b>	<b>49,0</b>

g.l. = 9;  $\chi^2 = 51,906 > \chi^2_{0,001} = 27,877$

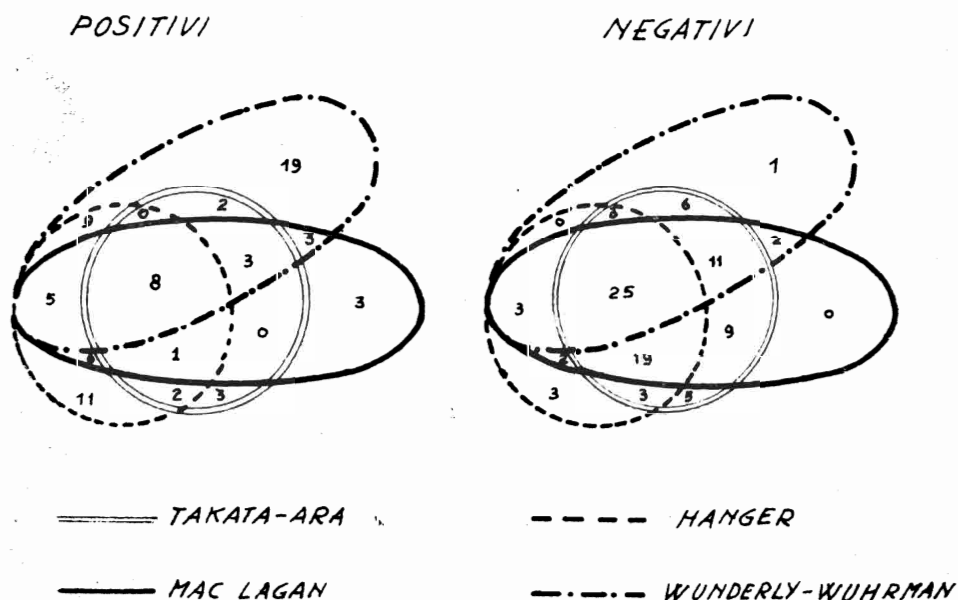
gne, che ha presentato valori patologici in una minima percentuale dei casi (9% circa). Le differenze dei valori medi nelle varie forme anatomiche cliniche hanno scarso valore orientativo (tav. 7), per cui si può affermare che in genere nelle epatopatie in corso di tubercolosi solo raramente si possono mettere in evidenza imperfezioni dell'ureogenesi, anche per

Tav. 6 — PERCENTUALE DEI CASI RISULTATI POSITIVI ALLE PROVE DI SIEROLABILITA' COLLOIDALE, SECONDO IL SESSO E IL TEST

TESTS	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Takata-Ara . . . . .	16,4	23,1	19,0
Hanger . . . . .	37,7	48,7	42,0
Mac Lagan . . . . .	34,4	20,5	29,0
Wunderly-Wuhrman . . . . .	54,1	41,0	49,0

g.l. = 3;  $\chi^2 = 2,863 > \chi^2_{0,50} = 2,366$

ché il fegato possiede ampie possibilità di riserva funzionale in questo settore del catabolismo protidico. La ridotta demolizione degli aminoacidi mediante deaminazione ed ossidazione, con conseguente rallentamento dei processi di ureogenesi, si verifica solo in condizioni eccezionali,



Graf. 2 — Diagrammi di Venn rappresentanti la distribuzione dei soggetti secondo la contemporanea combinazione dei risultati delle quattro reazioni di sierolabilità. Le cifre contenute nell'interno delle zone delimitate dagli anelli sono espresse in valori percentuali.



in quanto anche nelle più gravi epatargie è oltremodo raro il riscontro di un abbassamento dei livelli ematici dell'urea.

Tav. 7 — INDICE URINARIO DI CLOGNE IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI

PARAMETRI	Tbc PRIMARIA	Tbc POSTPRIMARIA			TUTTE LE FORME
		essu- dativa	produt- tiva	tisi cronica	
<b>MASCHI</b>					
Media . . . . .	5,72	5,19	5,24	5,75	5,46
Devianza . . . . .	15,76	9,17	115,93	81,56	210,71
Varianza . . . . .	0,91	0,83	5,79	3,26	3,63
Errore . . . . .	0,21	0,26	0,53	0,35	0,25
Coefficiente relativo di variabilità	0,16	0,18	0,46	0,31	0,35
<b>FEMMINE</b>					
Media . . . . .	5,80	5,53	5,64	5,99	5,65
Devianza . . . . .	13,90	73,03	22,99	13,89	110,96
Varianza . . . . .	1,02	3,84	2,09	2,31	2,92
Errore . . . . .	0,27	0,44	0,42	0,58	0,27
Coefficiente relativo di variabilità	0,15	0,35	0,26	0,25	0,30
<b>TOTALE</b>					
Media . . . . .	5,78	5,41	5,39	5,80	5,53
Devianza . . . . .	30,71	83,08	140,14	95,76	322,54
Varianza . . . . .	0,93	2,68	4,38	3,00	3,33
Errore . . . . .	0,22	0,29	0,36	0,30	0,18
Coefficiente relativo di variabilità	0,15	0,30	0,39	0,30	0,33

#### *Alterazioni della funzione lipidometabolica*

La componente lipidemica più studiata in corso di epatopatie è il colesterolo. Nella presente indagine viene preso in considerazione il comportamento sia della colesterolemia totale che della frazione esterificata, la cui diminuzione nel sangue periferico assume spesso il significato di una compromissione delle capacità funzionali epatiche. Il fegato giuoca un ruolo d'importanza essenziale nell'assorbimento, nel trasporto, nell'ossidazione e nella sintesi dei lipidi e possiede anche un'importante attività lipasica. Tali attività sono strettamente legate all'efficienza funzionale dell'organo e, nell'individuo tubercoloso, anche alle condizioni generali dell'organismo (Cattaneo e Mariani; Cattaneo e Morellini; Cattaneo e Scoz; Mariani; Scoz).

Sono stati usati i seguenti metodi di dosaggio: per la colesterolemia totale ed i suoi esteri quello di Kingsley e Schaffert; per la lipasi sierica, o più esattamente per la tributirrinase, quello di Cattaneo e Scoz, modificato da Scoz.

Per la colesterolemia si sono registrate variazioni poco significative (tav. 8), anche perché è soggetta a perturbamenti dovuti ad altri fattori soprattutto dietetici. E' diminuita in circa il 29% dei casi, in rapporto

Tav. 8 — COLESTEROLEMIA IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOTTI

PARAMETRI	Tbc PRIMARIA	Tbc POSTPRIMARIA			TUTTE LE FORME
		essu- dativa	produt- tiva	tisi cronica	
<b>COLESTEROLEMIA TOTALE</b>					
<i>Maschi</i>					
Media . . . . .	215,28	195,33	239,24	230,11	226,35
Devianza . . . . .	14.708,11	17.188,66	64.103,81	12.188,86	21.859,56
Varianza . . . . .	1.562,60	3.205,19	4.688,02	3.705,01	3.068,17
Errore . . . . .	8,24	11,41	12,35	13,17	7,86
Coefficiente relativo di variabilità	0,23	0,20	0,24	0,30	0,27
<i>Femmine</i>					
Media . . . . .	220,15	212,75	260,83	213,14	227,61
Devianza . . . . .	22.011,36	30.103,75	89.169,67	28.988,85	16.738,92
Varianza . . . . .	1.584,41	8.106,33	4.831,47	4.404,98	3.971,26
Errore . . . . .	10,64	8,90	25,99	26,27	10,63
Coefficiente relativo di variabilità	0,27	0,19	0,35	0,33	0,29
<i>Totale</i>					
Media . . . . .	218,73	206,22	247,09	226,62	226,85
Devianza . . . . .	39.111,91	49.567,47	15.683,47	15.247,80	38.602,27
Varianza . . . . .	1.598,95	4.901,08	4.620,55	3.939,01	3.719,06
Errore . . . . .	7,81	7,07	12,19	11,66	6,31
Coefficiente relativo di variabilità	0,23	0,19	0,28	0,29	0,28
<b>COLESTEROLEMIA ESTERIFICATA</b>					
<i>Maschi</i>					
Media . . . . .	137,89	122,58	148,26	141,85	139,93
Devianza . . . . .	7.470,92	7.007,49	30.063,68	48.815,39	91.375,73
Varianza . . . . .	1.003,01	679,17	1.670,20	1.952,61	1.631,71
Errore . . . . .	6,21	7,52	9,38	8,67	5,35
Coefficiente relativo di variabilità	0,25	0,21	0,28	0,31	0,29
<i>Femmine</i>					
Media . . . . .	150,01	147,53	171,00	142,14	153,83
Devianza . . . . .	12.520,23	11.891,79	27.886,00	12.436,85	57.716,97
Varianza . . . . .	1.128,71	782,51	2.788,60	2.072,81	1.697,56
Errore . . . . .	11,01	6,78	15,92	17,21	6,96
Coefficiente relativo di variabilità	0,28	0,19	0,31	0,32	0,27
<i>Totale</i>					
Media . . . . .	145,10	137,21	156,60	141,91	145,22
Devianza . . . . .	24.368,76	22.782,44	61.551,20	61.252,73	153.281,60
Varianza . . . . .	1.025,36	870,31	2.122,45	1.914,14	1.684,41
Errore . . . . .	6,06	5,48	8,41	7,62	4,28
Coefficiente relativo di variabilità	0,26	0,21	0,29	0,31	0,28

con evidenti alterazioni epatiche, mentre i colesterolesteri si sono abbassati solo nel 10%. Sono stati inoltre osservati aumenti dei due tests con una frequenza rispettivamente del 20 e del 25%, senza, però, che ad essi corrispondesse una insufficienza epatica. Naturalmente anche in questo settore metabolico le possibilità di riserva del fegato sono notevoli, per cui non si può escludere nei casi esaminati l'esistenza di un danno funzionale. In effetti le attività del fegato nei riguardi del colesterolo sono molteplici e possono riassumersi nell'immagazzinamento del colesterolo di origine alimentare, nella sintesi del colesterolo endogeno a partire dai costituenti del « pool metabolico » (acetato, piruvato), nell'esterificazione del colesterolo con gli acidi grassi (nel fegato è presente una colesteroloesterasi), nella regolazione del trasporto del colesterolo dal fegato ai tessuti mediante sintesi delle molecole alfa-lipoproteiche, infine nella degradazione del colesterolo ad acidi biliari ed escrezione di questi con la bile assieme ad una piccola parte del composto iniziale. Data la complessità di questa funzione, non è agevole svelare segni di squilibrio nel

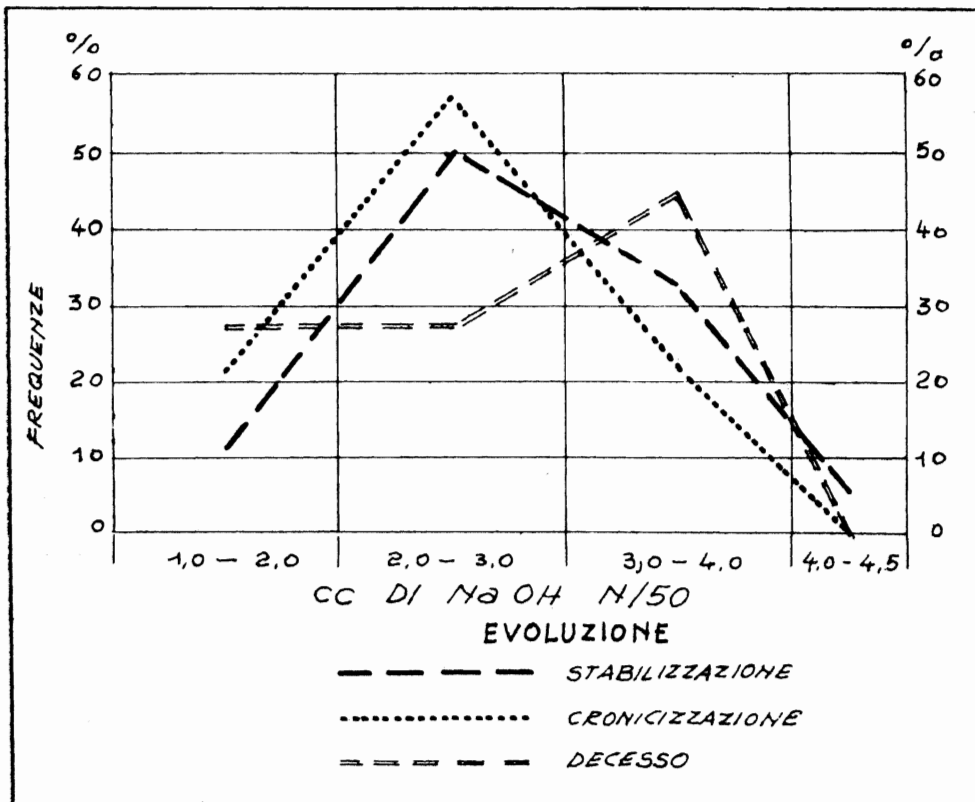
Tav. 9 — ATTIVITA' LIPASICA IN UN GRUPPO DI TUBERCOLTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI (a)

PARAMETRI	Tbc PRIMARIA	Tbc POSTPRIMARIA			TUTTE LE FORME
		essu- data	produt- tiva	tisi cronica	
<b>MASCHI</b>					
Media . . . . .	2,90	2,82	2,96	2,71	2,82
Devianza . . . . .	7,23	8,46	11,97	6,08	27,28
Varianza . . . . .	0,28	0,77	0,57	0,23	0,45
Errore . . . . .	0,08	0,25	0,16	0,09	0,09
Coefficiente relativo di variabilità	0,13	0,31	0,26	0,18	0,24
<b>FEMMINE</b>					
Media . . . . .	2,94	2,89	2,92	2,96	2,92
Devianza . . . . .	5,36	9,25	5,98	2,54	17,79
Varianza . . . . .	0,41	0,49	0,54	0,42	0,47
Errore . . . . .	0,10	0,16	0,21	0,25	0,11
Coefficiente relativo di variabilità	0,17	0,24	0,25	0,22	0,23
<b>TOTALE</b>					
Media . . . . .	2,93	2,87	2,95	2,76	2,86
Devianza . . . . .	13,70	17,75	17,96	8,96	45,29
Varianza . . . . .	0,39	0,57	0,54	0,27	0,46
Errore . . . . .	0,07	0,13	0,13	0,09	0,07
Coefficiente relativo di variabilità	0,13	0,26	0,25	0,19	0,24

(a) Tributirinasemia espressa in centimetri cubici di NaOH N/50 occorsi per la determinazione con il metodo di Cattaneo e Scoz, modificato da Scoz.

metabolismo lipidico, inoltre è da ritenere che ove fossero presenti nel tubercolotico, sarebbero poco evidenti date le ampie capacità di riserva presenti sia in sede epatica che extraepatica.

La determinazione del potere lipasico o tributirrinamico del sangue, espresso in centimetri cubici di NaOH N/50, dà in genere valori piuttosto bassi nei soggetti con gravi epatopatie, mentre non esiste un evidente parallelismo fra tale capacità e le condizioni del fegato quando la funzionalità epatica è solo modicamente alterata perché in questo caso intervengono altri fattori di variazione dell'attività enzimatica che possono avere maggiore importanza sull'andamento dei tests funzionali. Nei nostri soggetti sembrano avere notevole influenza le condizioni generali e la fase evolutiva della malattia, per cui il valore della tributirrinemia viene ad assumere un certo significato prognostico (tav. 9 e graf. 3).



Graf. 3 — Distribuzione di frequenze per valori di tributirrinemia in tubercolotici, secondo la tendenza evolutiva e l'esito della tubercolosi. Le differenze osservate si possono ritenere statisticamente significative in quanto il valore del  $\chi^2$  sperimentale risultato uguale a 14,225 è maggiore di quello tabulare al 5% di probabilità dell'ipotesi contraria con 6 gradi di libertà ( $\chi^2_{0,05} = 12,592$ ).

*Alterazioni del metabolismo pigmentario*

Lo studio di questo settore metabolico è stato effettuato con il dosaggio della bilirubinemia con il metodo colorimetrico di Heilmeyer e Krebs e dell'urobilinuria con quello di Oliviero (tavv. 10 e 11 e graf. 4).

Tav. 10 — BILIRUBINEMIA IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI (a)

PARAMETRI	Tbc PRIMARIA	Tbc POSTPRIMARIA			TUTTE LE FORME
		essu- dativa	produt- tiva	tisi cronica	
<b>MASCHI</b>					
Media . . . . .	1,00	1,06	1,19	1,16	1,15
Devianza . . . . .	1,20	0,17	1,85	1,81	3,96
Varianza . . . . .	0,06	0,02	0,09	0,07	0,07
Errore . . . . .	0,02	0,04	0,07	0,05	0,03
Coefficiente relativo di variabilità	0,13	0,12	0,26	0,23	0,23
<b>FEMMINE</b>					
Media . . . . .	1,05	1,16	1,19	1,06	1,16
Devianza . . . . .	0,93	0,46	0,60	0,12	1,25
Varianza . . . . .	0,04	0,02	0,05	0,02	0,03
Errore . . . . .	0,02	0,03	0,07	0,05	0,03
Coefficiente relativo di variabilità	0,11	0,13	0,20	0,13	0,16
<b>TOTALE</b>					
Media . . . . .	1,00	1,13	1,19	1,14	1,15
Devianza . . . . .	2,20	0,70	2,45	1,99	5,21
Varianza . . . . .	0,05	0,02	0,08	0,06	0,05
Errore . . . . .	0,02	0,03	0,05	0,04	0,02
Coefficiente relativo di variabilità	0,12	0,13	0,23	0,22	0,20

(a) Livello ematico di bilirubina espresso in milligrammi per 100 centimetri cubici di siero, determinato con il metodo di Heilmeyer e Krebs.

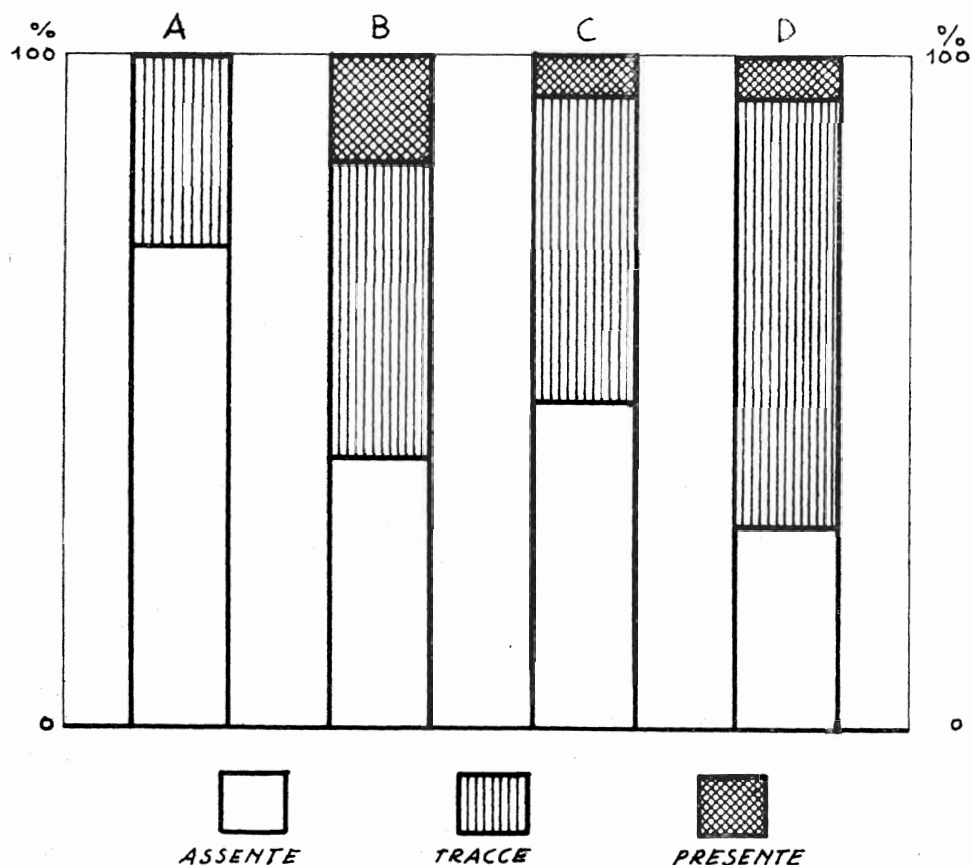
Variazioni in lieve aumento della bilirubinemia in concomitanza di evidenti alterazioni epatiche sono state osservate nell'11% dei casi. Tuttavia si è potuto vedere, procedendo alla determinazione delle frazioni bilirubinemiche, che vi può essere prevalenza della bilirubina diretta o di quella indiretta probabilmente per un parziale blocco funzionale degli enzimi trasportatori, cioè dei sistemi preposti al trasporto della bilirubina diretta dal polo ematico al polo biliare dell'epatocita e viceversa, oppure per la ridotta capacità del fegato a captare la bilirubina indiretta, derivata dal normale catabolismo emoglobinico, ed a trasformarla in bilirubina diretta.

Per quanto riguarda l'urobilinuria, essa è stata riscontrata nel 58% circa dei casi ed è in rapporto proporzionale con la gravità del danno epatocellulare.

Questi dati hanno un significato funzionale solo se considerati globalmente come indici diversi di una stessa alterazione della funzione epatica. La stessa urobilinuria, che è un sintomo precoce e sensibile, può costituire a volte la sola manifestazione di una insufficienza funzionale del fegato per quanto riguarda il metabolismo dei pigmenti biliari, ma purtroppo è un indice influenzato da molti fattori extraepatici.

#### *Alterazioni della funzione disintossicante*

Con tale denominazione viene indicata l'attività mediante la quale il parenchima epatico provvede alla captazione, alla trasformazione ed



Graf. 4 — Distribuzione percentuale dei casi secondo il risultato della prova dell'urobilinuria e la forma anatomoclinica della tubercolosi (tbc primaria = A; tbc postprimaria essudativa = B e produttiva = C; tisi cronica = D). Il  $\chi^2$  calcolato sulle frequenze assolute è risultato uguale a 24,995 con 6 gradi di libertà, maggiore del  $\chi^2_{0,001} = 22,457$  e quindi altamente significativo.

Tav. 11 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI CASI DI TUBERCOLOSI IN ESAME, SECONDO IL SESSO E IL RISULTATO DELLA RICERCA DELL'UROBILINA NELLE URINE (a)

UROBILINURIA	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Assente . . . . .	32,2	56,4	41,8
Tracce . . . . .	62,7	30,8	50,0
Presente . . . . .	5,1	12,8	8,2
TOTALE . . . . .	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

$$g.l. = 2; \quad \chi^2 = 20,379 > \chi^2_{0,001} = 13,875$$

(a) Determinata con il metodo di Oliviero.

all'eliminazione di materiali di varia natura provenienti sia dal circolo portale che da quello generale. Si tratta di meccanismi diversi che talora conducono alla totale demolizione dei composti tossici, mentre più frequentemente ne rendono possibile la copulazione con radicali vari in modo che ne risulti aumentata l'idrosolubilità per una migliore e più facile eliminazione attraverso gli emuntori renali e ne sia contemporaneamente ridotta la dializzabilità attraverso le membrane cellulari. Complessi sistemi enzimatici partecipano a questi processi di coniugazione fra i quali il più importante ai fini pratici è quello concernente la reazione di copulazione dell'acido benzoico con la glicina per formare l'acido ippurico, la cui elaborazione in condizioni di epatargia è ridotta con conseguente diminuzione della sua escrezione urinaria. Questo settore funzionale è stato esplorato mediante la prova di Quick o dell'ippuricuria provocata da carico endovenoso di grammi 1,77 di benzoato di sodio.

Il test ha presentato evidenti alterazioni nel 22% dei casi, in particolare modo nei pazienti affetti da tisi cronica nei quali sono stati osservati valori di eliminazione urinaria inferiori alla norma (tav. 12) e contemporaneamente segni clinici di deficit funzionale del fegato. Tale concordanza semeiologica ha naturalmente qualche limitazione, non potendosi ritenere la prova estremamente sensibile. Infatti la glicinoconiugazione dell'acido benzoico, caratterizzata dal legarsi del gruppo alfa-amminico della glicina (acido alfa-amino-acetico) al gruppo carbossilico dell'acido benzoico, è una reazione endotermica legata all'energia prodotta dalla fosforilazione ossidativa. Essa si svolge per gran parte nei mitocondri e richiede, come intermediari, metaboliti ossidabili quali il sistema glutamato-alfa-chetoglutarato o quello ATP. Funziona da enzima catalizzatore l'ippurasi o ippuricasi, la cui azione è di tipo idrolitico e solo parzialmente specifica, potendo svilupparsi su altri peptidi. La sintesi dell'acido ippurico non sarebbe pertanto di esclusiva competenza epatica, ma potrebbe risultare deficitaria fra l'altro anche per insufficiente di-

Tav. 12 — IPPURICURIA IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO IL SESSO E LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI (a)

PARAMETRI	Tbc PRIMARIA	Tbc POSTPRIMARIA			TUTTE LE FORME
		essu- dativa	produt- tiva	tisi cronica	
<b>MASCHI</b>					
Media . . . . .	0,98	0,99	1,03	0,85	0,93
Devianza . . . . .	0,71	0,65	1,16	1,20	3,38
Varianza . . . . .	0,06	0,07	0,07	0,05	0,06
Errore . . . . .	0,05	0,08	0,07	0,04	0,03
Coefficiente relativo di variabilità	0,24	0,26	0,26	0,25	0,27
<b>FEMMINE</b>					
Media . . . . .	0,97	0,94	0,98	0,89	0,94
Devianza . . . . .	0,47	1,11	1,14	0,32	2,60
Varianza . . . . .	0,05	0,06	0,10	0,05	0,07
Errore . . . . .	0,03	0,06	0,09	0,09	0,04
Coefficiente relativo di variabilità	0,25	0,27	0,33	0,26	0,28
<b>TOTALE</b>					
Media . . . . .	0,98	0,95	1,01	0,86	0,94
Devianza . . . . .	1,19	1,78	2,32	1,53	5,99
Varianza . . . . .	0,06	0,06	0,08	0,05	0,07
Errore . . . . .	0,03	0,05	0,05	0,04	0,03
Coefficiente relativo di variabilità	0,24	0,26	0,29	0,25	0,27

(a) Ippuricuria in grammi, determinata con il metodo di Quick.

sponibilità di glicina. Tuttavia la prova resta sempre un valido mezzo funzionale di esplorazione dei processi di copulazione in quanto questi sono in diretta dipendenza del funzionamento ottimale dei processi ossido-fosforilativi delle cellule epatiche.

Altre volte il fegato si limita soltanto a captare dal circolo determinati composti, ad esempio coloranti organici, e ad eliminarli come tali per via biliare. Tale attività cromopessica e cromoescretrice viene valutata con la prova da carico endovenoso di bromofenolsulfonftaleina (BFSF) di Rosenthal e White, che si è notevolmente diffusa in questi ultimi anni, oltre che sotto forma di test, soprattutto sotto forma di clearance plasmatica, utilizzando la curva di scomparsa del colorante dal sangue periferico (Campanacci; Caroli, Nys e Alliot; Fauvert, Benhamou, Nicolle e Laverdo; Goodman; Hoenig e Schuck; Neumayr, Parzer e Vetter; Pollycove e Mortimer; Tura, Campanacci, Dal Monte, Baldrati, Massari, Sangiorgi e De Rubertis; Tura, Pieragnoli, Giro e Dal Monte). Il colorante è stato introdotto in circolo con un'unica iniezione endove-



nosa alla dose di 5 mg/kg di peso corporeo. La ritenzione di BFSF nel sangue è risultata patologica nel 24% dei casi, prevalentemente nei soggetti con tisi cronica (33,3%) ed in quelli con tubercolosi essudativa (22,2%), con un comportamento pressoché parallelo a quello dell'ippuricuria provocata. Ma i risultati più interessanti sono stati conseguiti con lo studio della depurazione plasmatica del colorante (clearance): la prova permette di ottenere informazioni sulle capacità funzionali dell'organo e sulla circolazione sanguigna intraepatica, le cui variazioni patologiche inducono modificazioni delle funzioni cromopessica e cromoescrettrice. Poiché tali attività sono assicurate da due gruppi cellulari (le cellule del Kupffer e quelle parenchimali), le clearances possono essere a loro volta di due tipi, kupfferiane (o mesenchimali) e parenchimali, totalmente indipendenti le une dalle altre. Le clearances parenchimali si distinguono in:

— epatobiliari, se interessano sostanze che vengono fissate dalle cellule epatiche per essere successivamente riversate come tali nella bile, per quanto sia stato recentemente dimostrato da Bourdon che anche le sostanze coloranti possono essere metabolizzate da tessuti;

— metaboliche, quando interessano sostanze che sono fissate dalle cellule epatiche per esservi metabolizzate. La scomparsa dal sangue di tali sostanze è legata sia al metabolismo intraepatico, sia all'eliminazione urinaria, talora proporzionale alla concentrazione ematica.

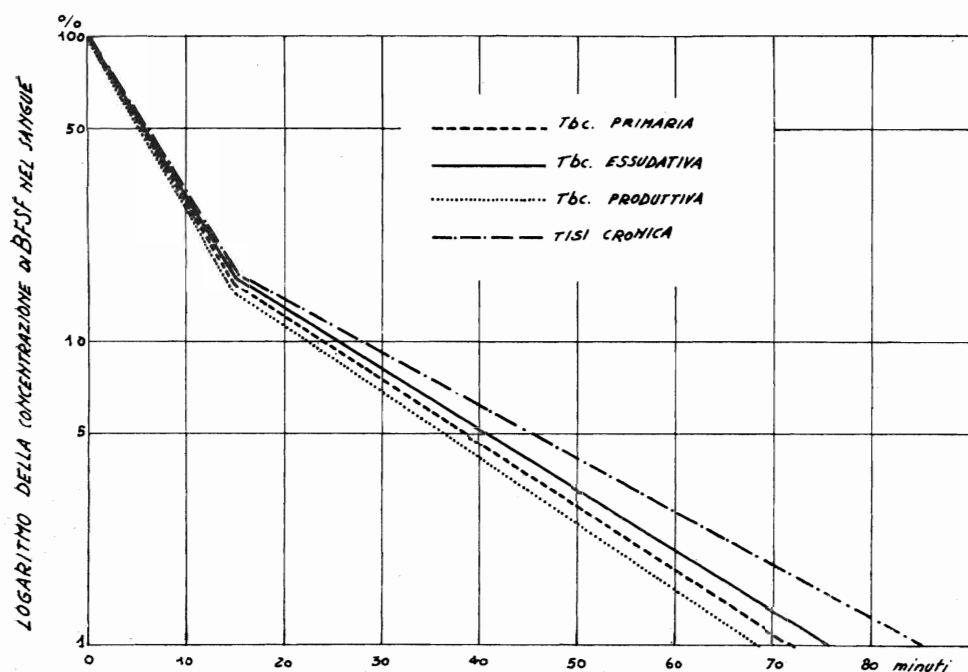
Siccome in definitiva sono tre i principali fattori che intervengono nell'equilibrio delle clearances epatiche (il flusso sanguigno intraepatico, la funzionalità delle cellule epatiche ed il transito biliare), è evidente perché oggi, sia per la valutazione funzionale dello stroma e del parenchima epatici, che per la determinazione del flusso sanguigno intraepatico, si preferisca ricorrere alle prove di clearance basate sull'analisi della velocità di scomparsa del colorante dal sangue. Iniettando infatti la BFSF per via endovenosa alla dose di 5 mg/kg di peso corporeo, si ha un'eliminazione del colorante secondo una funzione esponenziale costante della sua concentrazione plasmatica in rapporto al tempo, funzione cui fanno riferimento tutte le metodiche di clearance (Halpern) e che assume la formula seguente:

$$C = C_0 \cdot 10^{-Kt}$$

ove  $C$  è la concentrazione ematica della BFSF iniettata;  $C_0$  la concentrazione teorica iniziale al tempo ( $t$ ) zero e  $-K$  una costante (negativa, trattandosi di un processo in diminuzione), che misura l'intensità della cinesi o della depurazione epatica. Questa costante di eliminazione, esprimendo la clearance frazionata e quindi il rapporto fra captazione ed escrezione, assume valore di indice funzionale epatico e può essere ricavata dalla variante logaritmica della formula esponenziale precedente:

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{t_2 - t_1}$$

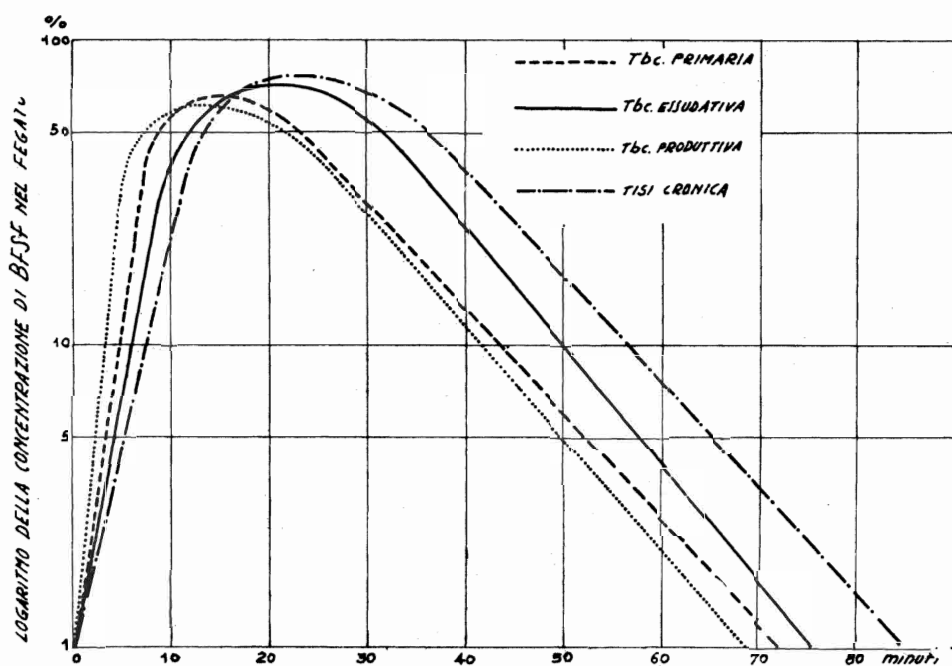
ove  $C_1$  e  $C_2$  sono le concentrazioni ematiche del colorante dopo  $t_1$  e  $t_2$  minuti. Riportando infine su un diagramma cartesiano i logaritmi del tasso plasmatico di BFSF sulle ordinate ed il tempo in minuti sulle ascisse, si è ottenuta una curva di clearance (graf. 5) caratterizzata da due fasi, una a decremento rapido ed una seconda a decremento più lento: sia nella prima che nella seconda i logaritmi delle concentrazioni decrescono linearmente con il tempo, ma con un ritmo diverso secondo la forma nosologica tubercolare.



Graf. 5 — Velocità di eliminazione della BFSF dal sangue di tubercolotici, secondo la forma anatomoclinica della tubercolosi.

La sostanza iniettata all'inizio viene fissata dal fegato (ed accessoriamente da altri tessuti) e quasi simultaneamente inizia l'eliminazione con la bile o la sua metabolizzazione. Pertanto, la fase iniziale rapida è di natura fisico-chimica e quindi indipendente dall'integrità cellulare, mentre la fase più tardiva e lenta è di natura metabolica attiva e quindi strettamente dipendente dalle condizioni fisiopatologiche dell'epatocita. E' questa seconda fase la più importante, anche perché può assumere un andamento diverso nei vari quadri morbosì.

Interessante è il confronto tra la curva di depurazione plasmatica e quella di captazione epatica (graf. 6) che consente di osservare che il valore massimo della concentrazione epatica del colorante e la fine della fase rapida del processo di depurazione plasmatica non sempre vengono raggiunte nello stesso tempo: infatti nei soggetti con tubercolosi essudativa o con tisi cronica la curva di captazione epatica presenta un andamento più piatto e torpido per una minore efficacia delle capacità di accumulo e di escrezione del fegato.



Graf. 6 — Curva teorica della captazione della BFSF da parte del fegato, ottenuta tabulando nel tempo per mezzo del calcolatore elettronico i valori della quantità di colorante assunta dall'organo.

La costante  $K$ , espressa in logaritmi naturali ( $K_e$ ), rappresenta teoricamente la quantità di sangue che in ogni minuto viene depurata dalla BFSF. Questo valore corrisponderebbe al flusso sanguigno intraepatico nel caso di un'eliminazione totale della sostanza dal circolo ematico, ma se si tiene conto del fatto che una piccola percentuale di colorante viene captata dalle cellule reticoloendoteliali extraepatiche e che un'altra aliquota, sia pure minima, sfugge alle cellule del Kupffer perché non attraversa i capillari ma passa dalla rete delle arterie epatiche a quella delle vene epatiche tramite anastomosi dirette, si deduce che la BFSF non satura mai il fegato, tanto meno quando l'organo è sano, poiché ad una pronta captazione segue un'altrettanto pronta eliminazione. Dato però che il flusso epatico sinusoidale funzionalmente attivo nell'unità di tempo è almeno uguale al volume della clearance frazionale del colorante

stesso, è stato possibile ottenere il « flusso sanguigno intraepatico minimo funzionale » espresso in ml/minuto, moltiplicando il valore della volemia per la costante  $K_e$ .

Con l'ausilio del calcolatore elettronico sono stati così tabulati nel tempo contemporaneamente i valori della concentrazione di BFSF sia nel plasma che nel fegato al fine di determinare il cosiddetto « indice colostatico » ( $IC$ ) o rapporto fra la quantità (ml/minuto) di colorante che lascia il plasma per andare al fegato ( $Q_p$ ) e la quantità di colorante che lascia il fegato per andare alla bile ( $Q_f$ ):

$$IC = \frac{Q_p}{Q_f}$$

Sono stati conseguiti in tal modo risultati estremamente interessanti che hanno messo in evidenza valori dell'indice colostatico di gran lunga superiore all'unità accanto ad una riduzione del flusso sanguigno e della massa epatica funzionante (indice di funzionalità epatica) in particolar modo nei casi di tisi cronica e, con minore entità, in quelli con processi tubercolari prevalentemente essudativi (tav. 13). Queste osservazioni

Tav. 13 — VALORI MEDI DEGLI INDICI BIOMETRICI DI FUNZIONALITA' EPATICA IN UN GRUPPO DI TUBERCOLOTICI, SECONDO LA FORMA ANATOMOCLINICA DELLA TUBERCOLOSI (a)

INDICI BIOMETRICI	Tbc PRIMARIA	Tbc POSTPRIMARIA		
		essu- dativa	produt- tiva	tisi cronica
$K_e$ /minuto . . . . .	0,139	0,125	0,147	0,122
Flusso sanguigno intraepatico in ml/mi- nuto . . . . .	1,135	1,090	1,140	1,005
Captazione epatica in ml/minuto . . . . .	57,4	34,8	68,9	20,5
Indice colostatico . . . . .	1,5	1,9	1,6	2,4
Percentuale di massa epatica funzionante (indice di funzionalità epatica) . . . . .	90,8	88,9	89,8	84,6

(a) Determinati attraverso la valutazione matematica della cinesi della clearance parenchimale-metabolica di depurazione plasmatica della BFSF.

rivelano pertanto la presenza nel tubercolotico di « colostasi minime », seppure con una forte variabilità da caso a caso in rapporto alla diversa gravità della forma tubercolare ( $P < 0,05$ ), legate molto probabilmente ad una diminuzione del flusso sanguigno a livello dei capillari per la deviazione di un'aliquota considerevole di sangue che percorre le anastomosi dirette tra il sistema della vena porta e la rete venosa dipendente dalla cava inferiore.

ANALISI DEI DATI

Ai fini di una giusta interpretazione può essere molto utile fare distinzione fra prove di funzionalità epatica statiche e dinamiche. Le pri-

me sono rappresentate dalla misura di uno qualsiasi dei caratteri di ogni materiale biologico che possa essere considerato una funzione variabile dell'efficienza funzionale del fegato, quali la eucolloidità del plasma o il dosaggio dei costituenti biologici plasmatici e urinari (protidemia, protrombinemia, fibrinogenemia, indice urinario di Clogne, colesterolemia, lipasemia e bilirubinemia). Sono invece indicate come dinamiche le prove da carico di depurazione ematica o di detossicazione, le quali valutano una funzione in atto e riescono a mettere in evidenza anche lesioni che per la loro entità sono spesso ignorate da altri esami di uso corrente. E' indubbio, dunque, che i tests impiegati costituiscono espressioni indirette, per quanto importanti ed utili, di una situazione funzionale, ma non tutti sono idonei a rispecchiarne fedelmente le manifestazioni più delicate e profonde. Da ciò deriva appunto la necessità di eseguire contemporaneamente una serie di prove funzionali corrispondenti agli aspetti più importanti ed accessibili della funzionalità epatica in modo da pervenire ad una valutazione complessiva che tenga conto dell'andamento associato o meno dei diversi esami.

Le stesse prove di sierolabilità, largamente utilizzate nella pratica medica, si dimostrano mezzi inadeguati e superati, non potendo essere considerate prove di funzionalità epatica in quanto, per loro specificità, non sono indice di una condizione disprotidemica da patologia d'organo, tantomeno, sono in correlazione con l'andamento clinico di un'epatopatia. D'altro canto specialmente nei tubercolotici il tracciato elettroforetico delle proteine sieriche presenta un interesse limitato perché il dinamismo e l'evoluitività della malattia tubercolare rappresentano già fattori di notevole variazione, per cui il sovrapporsi di alterazioni di origine epatica determina un quadro poco caratteristico. Ad ogni modo il protidogramma resta sempre un esame di indiscusso valore fisiopatologico, che deve però essere interpretato e valutato tenendo conto della forma clinica tubercolare, della fase di malattia, dello stato generale più o meno compromesso e delle terapie specifiche eseguite o in atto. Solo in questo modo si potranno valorizzare taluni aspetti dei dati elettroforetici che, affiancati agli altri dati della funzionalità epatica, possono contribuire a completare in alcuni dettagli il quadro disfunzionale epatico del tubercolotico.

E' proprio nel fegato, infatti, che con meccanismi diversi viene regolata la eucolloidità del plasma, poiché l'organo interviene nell'anabolismo proteico, oltre che partecipando ai più svariati processi di protidosintesi, anche regolando il rapporto albumine/globuline in modo da mantenere in condizioni ottimali la pressione colloidale osmotica che altrimenti sarebbe alterata dall'aumento delle globuline ad attività oncotica di gran lunga inferiore a quella delle albumine (Wuhrmann e Wunderly). Si tratta ovviamente di una funzione di grande importanza poiché l'ipoalbuminemia, che con una certa frequenza si verifica nel tubercolotico, pro-

voca una marcata iponchia plasmatica, responsabile di un'alterazione dell'equilibrio che a livello dei capillari epatici regola la filtrazione e l'assorbimento dei liquidi interstiziali. Si ha di conseguenza la formazione di edema negli spazi tissutali, che, senza chiamare in causa altri quadri anatomopatologici di flogosi e degenerazione che si osservano nell'organismo affetto da malattia tubercolare, è da solo in grado di determinare una diminuzione del flusso sanguigno sinusoidale intraepatico e quindi le minime colostasi messe in evidenza nella maggior parte dei nostri casi. Oltre tutto il circolo funzionalmente attivo del fegato presenta notevole interesse clinico e fisiologico sia per l'entità della sua portata, sia per le ripercussioni che le variazioni emodinamiche del circolo stesso provocano nell'omeostasi del sangue circolante e nei processi metabolici connessi con la nutrizione.

In definitiva, il danno epatico in corso di tubercolosi è assai frequente e riveste aspetti diversi per carattere e gravità. La sua entità e la sua comparsa hanno rapporti di interdipendenza molto stretti con le caratteristiche evolutive e morfologiche della malattia specifica, assumendo una chiara evidenza in presenza di una marcata componente caseosa del processo patologico, pur essendo state talora osservate dissociazioni tra gravità delle lesioni tubercolari e alterazione funzionale epatica. Queste risultanze sono molto importanti poiché i casi di tubercolosi in linea di massima presentano assai meno frequentemente che in passato talune condizioni giustamente ritenute causa di danno epatico. Oggi si hanno, infatti, situazioni patogenetiche del tutto nuove in cui possono realizzarsi epatopatie legate all'età più avanzata dei malati ed alla più frequente cronicizzazione della malattia.

#### CONCLUSIONI

L'esplorazione funzionale del fegato ha messo in evidenza in circa il 30% dei nostri casi un danno epatico di varia entità, con ripercussioni in diversi distretti metabolici e svariati processi biologici. Bisogna però tener presente che esistono numerose condizioni extraepatiche capaci di influire su prove ritenute, nella pratica medica, indicative di una situazione disfunzionale del fegato. Gli indici studiati, sia statici che dinamici, hanno pertanto valore solo se valutati globalmente, tenendo conto anche della forma anatomoclinica della tubercolosi. Infatti, le sole prove statiche non consentono di affermare che esistano differenze sistematiche statisticamente significative in relazione alle caratteristiche morfologiche del processo tubercolare, mentre le prove da carico hanno rispecchiato molto fedelmente il deficit funzionale del fegato, offrendo risultati più concreti ed uniformi e di indiscutibile importanza.

L'apporto più originale ed interessante è consistito nella valutazione cinematica della clearance frazionale della BFSF, che ha consentito di evidenziare una riduzione dei processi di captazione, elaborazione e smaltimento del colore introdotto per via endovenosa, oltre ad una diminuzione del flusso sanguigno sinusoidale intraepatico, determinanti nella maggior parte dei casi, ed in particolare in quelli con lesioni tubercolari più gravi e destruenti, colostasi minime, la cui patogenesi potrebbe essere ricondotta molto verosimilmente a fenomeni di edema tissutale epatico per iponchia da disprotidemia tubercolare.

L'applicazione del modello matematico, per la cinesi della BFSF nel plasma e nel fegato ha dimostrato, inoltre, al contrario di quanto si è comunemente portati a credere, che il grado di funzione del fegato non è affatto in rapporto diretto con la quantità assoluta di colorante che viene sottratta al sangue e captata dall'organo, ma con il tempo di scomparsa ovvero con la rapidità con cui la BFSF viene captata ed escreta dal fegato con la bile.

#### RIASSUNTO

E' stata condotta un'indagine su 720 soggetti di ambo i sessi, affetti da tubercolosi polmonare ed extrapulmonare, con svariati tests di funzionalità epatica, statici e dinamici, per valutare attraverso determinate analisi statistiche dei risultati l'entità del danno del parenchima e dello stroma del fegato. Più fedeli indici funzionali si sono dimostrate le prove da carico di detossicazione e depurazione ematica. La determinazione, infatti, della clearance frazionale della BFSF ha consentito di mettere in evidenza la notevole frequenza di colostasi minime e di una diminuzione del flusso sanguigno intraepatico.

#### RESUME

On a effectué une enquête sur 720 personnes de deux sexes, atteintes de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire, par plusieurs tests sur le bon fonctionnement du foie, statistiques et dynamiques, pour évaluer au moyen de certaines analyses statistiques des résultats l'importance du dommage du parenchyma et du stroma du foie. On a constaté que les tests à charge de detoxication et dépuration hématique sont des indices fonctionnels très fidèles. En effet, la détermination de la clearance fractionnaire de la BFSF a permis de faire ressortir la fréquence remarquable de colostases minima et d'une diminution du flux sanguin introhépatique.

#### SUMMARY

An enquiry was carried out on 720 persons of both sexes afflicted by pulmonary and extrapulmonary tuberculosis, through several static and dynamic tests of hepatic functions in order to ascertain by means of the statistical analysis of the results the damage of the parenchima and the stroma of liver. The charge tests of haematic detoxication and depuration were found to be more satisfactory function indexes. In fact, the determination of the fractional clearance of BFSF permitted to put into evidence the remarkable frequency of minimum cholostases and of a diminution in intrahepatic bloody flux.

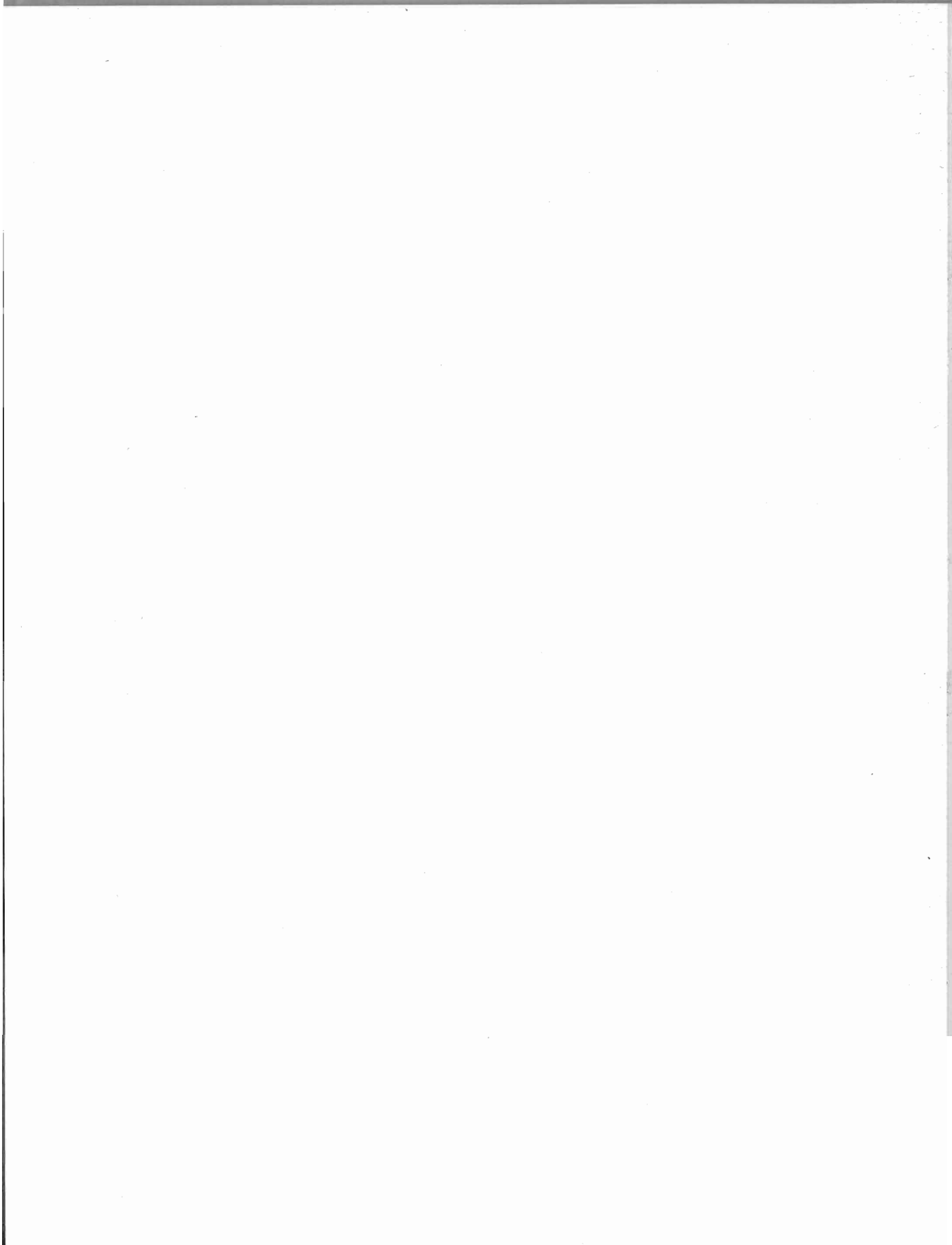
## BIBLIOGRAFIA

- BABOLINI G. e BLASI A.: *Età e tubercolosi*. Arch. Tisiol., 1953, 8, 647.
- BARRY V. C.: *Chemotherapy of tuberculosis*. Ed. Butterworths, London, 1964.
- BESTA B. e VALENTI S.: *La piccola insufficienza epatica nella tubercolosi polmonare*. Il Policlinico (Sez. pratica), 1953, 60, 1485.
- BLASI A.: *Osservazioni sulle epatosplenopatie tubercolari*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1940, 4, 873.
- BOCCITTO G., FANTOLI U. e SALOMONE G.: *L'attività delle transaminasi aspartico-chetoglutarica ed alanino-chetoglutarica del siero nella tubercolosi polmonare ed extrapolmonare*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1960, 20, 230.
- BOCCITTO G. e SALOMONE G.: *Sul comportamento di alcuni indici di funzionalità epatica e renale in corso di terapia con il sale sodico dell'isonicotilidrazione della metasulfonbenzaldeide*. Riv. Tuberc. App. Resp., 1964, 12, 134.
- BOURDON G.: *Etude quantitative de l'épuration sanguigne de la B.S.P. (phénoltétrabromophatoléine-di-sulfonate de sodium) chez le rat*. Rev. Intern. Hépat., 1964, 14, 1.
- BREESE B. B., WATKINS E. e MC COORD A.B.: *The absorption of vitamin A in tuberculosis*. JAMA, 1942, 119, 3.
- CAMPANACCI D.: *Applicazioni cliniche di un nuovo metodo per lo studio della cinési della bromosulfaleina*. Gazz. San., 1962, 33, 198.
- CANAPERIA G. A.: *Età e tubercolosi*. Min. Med., 1953, 44, 1140.
- CAROLI J., NYS A. e ALLIOT G.: *Pontes d'élimination de la BSF après une injection unique: leur valeur diagnostique dans les affections hépatobiliaires*. Sem. Hôp. Paris Path. Biol., 1956, 32, 1013.
- CATTANEO C. e MARIANI B.: *Alcuni aspetti delle recenti acquisizioni sui metodi di laboratorio per la diagnosi e la prognosi di malattia tubercolare*. Rec. Progr. Med., 1948, 5, 241.
- CATTANEO C., MARIANI B. e MESCOLINI G.: *Sulla patogenesi dell'ipovitaminosi A nella tubercolosi*. Lotta Tuberc., 1951, 21, 44.
- CATTANEO C. e MORELLINI M.: *Sulla genesi dell'esterasi del siero di sangue*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1938, 2, 821.
- CATTANEO C. e SCOZ G.: *Il potere esterasico del sangue determinato per via elettrometrica*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1937, 14, 1.
- CLOGNE: citato da FRUGONI C. in *Diagnostica funzionale*, Ed. Wassermann, Milano, 1940.
- COVACEV L. e SALOMONE G.: *Ricerche sui livelli plasmatici di vitamina A e di beta-carotene nei tubercolotici gastroresecati*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1966, 26, 341.
- DADDI G. e PASARGIKLIAN M.: *Rilievi clinici e patogenetici nella tubercolosi dell'età avanzata*. Giorn. Geront., 1953, 1, 458.
- DE PAOLI P.: *Il fegato nella malattia tubercolare*. Ed. Fed. It. Lotta Tuberc., Roma, 1936.
- FAUVERT R., BENHAMOU J., NICOLLE S. e LAVERDO A.: *Etudes cliniques sur les clearances hépatiques*. Rev. Intern. Hépat., 1958, 8, 525.
- FEGIZ G. e MONACO A.: *La biopsia del fegato mediante l'epatopuntura nella diagnosi delle alterazioni epatiche dei tubercolosi*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1941, 5, 50.
- GELLI G., MULARGIA A. e VALLI A.: *La malattia postoperatoria nella chirurgia della tubercolosi polmonare*. Giorn. Pneumol., 1961, 5, 107.
- GIORDANO A.: *Il fegato nelle malattie tubercolari*. Ed. Editoriale, Milano, 1946.
- GOODMAN R. D.: *Bromsulphalein clearance*. J. Lab. Clin. Med., 1952, 40, 351.
- GRASSI C. e RIMOLDI R.: *I farmaci antitubercolari*. Ed. Min. Med., Torino, 1968.
- GRASSMANN W., HANNING K. e KNEDEL M.: *Ueber ein Verfahren zur Elektrophoretischen Bestimmung der Serum-proteine auf Filtrierpapier*. Dtsch. Med. Wschr., 1951, 1, 333.
- HALPERN B.: *Immunità e sistema reticolo-endoteliale*. Triangolo, 1964, 6, 192.
- HALPERN B.: *Determinazione del flusso sanguigno intraepatico senza cateterismo*. Triangolo, 1967, 8, 163.
- HEILMEYER L. e KREBS W.: *Bilirubin im Blutserum nach Jendrassik und Czike*. Biochem. Z., 1930, 223, 352.
- HOENIG V. e SCHUCK O.: *Hépatic clearance theory and clinical application*. Rev. Czechosl. Med., 1956, 2, 1.
- KINGSLEY G. R. e SCHAFFERT R. R.: *Determination of free and total cholesterol by direct chloroform extraction*. J. Biol. Chem., 1949, 180, 315.
- L'ELTORE G.: *La morbosità tubercolare in Italia*. Lotta Tuberc., 1961, 31, 593.



- L'ELTORE G.: *Situazione e prospettive della lotta contro la tubercolosi in Italia*. Boll. Stat. San., 1964, 1, 3.
- L'ELTORE G.: *Contributo alla conoscenza della prevalente patologia respiratoria letale in Italia*. Prev. Soc., 1967, 23, 169.
- L'ELTORE G. e FERRARA G.: *La tubercolosi nel mondo e in Italia*. Boll. Stat. San., 1966, 9, 5.
- MARIANI B.: *Azione della streptomina sulle transmetilazioni*. Giorn. Bioch., 1951, 1, 20.
- MARIANI B.: *Fegato e tubercolosi*. Atti XII Congr. It. Tisiol., Venezia, 1955.
- MARIANI B.: *Notevole attenuazione delle alterazioni cliniche e funzionali epatiche nella tubercolosi e variazioni delle inerenti condizioni patogenetiche tossicomiche e dietetiche*. Min. Med., 1958, 49, 2046.
- MARIANI B.: *Modifications des fonctions hépatiques au cours de la chimiothérapie antibacillaire*. Atti XVII Conf. Intern. Tuberc., Roma, 1960.
- MARIANI B.: *Indici biochimici e prove di funzionalità epatica, renale e surrenale nella chirurgia della tubercolosi polmonare*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1960, 20, 245.
- MARIANI B.: *Biochimica dell'organismo affetto da tubercolosi*. Ed. Cappelli, Bologna, 1961.
- MARIANI B.: *Tubercolosi polmonare*. Dal Trattato Italiano di Medicina Interna, Ed. Ist. Collaborazione Culturale, Venezia e Roma, 1963.
- MARIANI B.: *Rapporti fra tisi cronica e fegato*. Atti XVII Congr. It. Tisiol., Napoli, 1964.
- MARIANI B. e BISETTI A.: *Gli effetti collaterali nella terapia chemioantibiotica della tubercolosi*. Riv. Pat. Clin. Tuberc., 1958, 31, 241.
- MARIANI B., BISETTI A. e SALOMONE G.: *Su una particolare modalità di impiego della pirazinamide nella terapia protratta della tubercolosi*. Riv. Pat. Clin. Tuberc., 1961, 34, 3.
- MARIANI B. e CATTANEO C.: *Primi risultati sul comportamento di alcuni dati di laboratorio in ammalati di tubercolosi in corso di terapia con idrazide dell'acido isonicotinico*. Min. Med., 1952, 43, 1131.
- MARIANI B., DE SIMONI G. e BOCCITTO G.: *Osservazioni sul comportamento clinico e funzionale epatico in rapporto al trattamento della tubercolosi con kanamicina*. Riv. Tuberc. App. Resp., 1960, 8, 319.
- MARIANI B. e FERRI L.: *Il potere colinesterasico del plasma e dei globuli rossi nella tubercolosi*. Riv. Tuberc. App. Resp., 1954, 2, 103.
- MARIANI B., FERRI L. e ZMAJEVICH G.: *Contributo allo studio dei processi di transmetilazione nella tubercolosi polmonare*. Riv. Tuberc. App. Resp., 1954, 2, 238.
- MARIANI B. e INGRAO F.: *Andamento del potere amilase delle urine in soggetti affetti da tubercolosi polmonare*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1941, 5, 179.
- MARIANI B., MESCOLINI G. e BELLI N.: *Ariboflavinosi e alterazioni anatomicofunzionali del fegato nella tubercolosi*. Riv. Tuberc. App. Resp., 1953, 1, 522.
- MARIANI B. e SALOMONE G.: *Sulle modificazioni dell'uricoemia durante il trattamento della tubercolosi con pirazinamide e con isoniazide*. Riv. Tuberc. App. Resp., 1960, 8, 511.
- MARIANI B. e SALOMONE G.: *Osservazioni sul comportamento della funzionalità epatorenale nella terapia di exeresi della tubercolosi polmonare*. Rass. Pat. App. Resp., 1962, 12, 113.
- MARIANI B., SALOMONE G., CORATO P., LOSCHI G.C., FORTUNI M. e BISETTI A.: *Sugli effetti terapeutici e collaterali della morfazinamide nella cura della tubercolosi*. Min. Med., 1962, 53, 1718.
- MONACO A.: *Ricerche sistematiche sulla sostanza preamiloide nel fegato, nella milza e nel rene di soggetti tubercolosi*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1940, 4, 353.
- MONALDI V.: *Sulle caratteristiche biologiche della tubercolosi polmonare - Il comportamento delle proteine plasmatiche*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1937, 1, 39/2.
- MONALDI V.: *La tubercolosi*. Ed. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1964.
- MORELLI E. e DADDI G.: *Trattato di tisiologia*. Ed. F. Vallardi, Milano, 1961.
- MUZI F., BOCCITTO G. e SALOMONE G.: *Inchiesta sulla effettiva razione alimentare quantitativa e qualitativa e sulle periodiche variazioni spontanee della dieta nei degenti in sanatorio*. Lotta Tuberc., 1961, 31, 691.
- NEUMAYR A., PARZER O. e VETTER H.: *Zur problematik der Brosulphale in clearance als Leberfunktionsprüfung*. Dtsch. Med. Wschr., 1954, 79, 1039.
- OLIVIERO: citato da GIGANTE D. e RAGGIO A. E. in « Il laboratorio di analisi cliniche ». Ed. Abruzzini, Roma, 1955.
- OMODEI ZORINI A.: *Cirrosi grassa e cirrosi tubercolare del fegato*. Ed. Fusi, Pavia, 1926.

- OMODEI ZORINI A.: *L'azione dell'idrazide dell'acido isonicotinico nella terapia della tubercolosi*. Atti XI Congr. It. Tisiol., Torino, 1953.
- OMODEI ZORINI A.: *Nuovi aspetti clinici della tubercolosi polmonare in era antibiotica*. Lotta Tuberc., 1959, 29, 187.
- OMODEI ZORINI A.: *Tisiologia*. Ed. Idelson, Napoli, 1963.
- OMODEI ZORINI A. e CATTANEO C.: *Streptomycin e tubercolosi*. Ed. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1950.
- PANÀ C.: *Alcuni aspetti anatomopatologici della tubercolosi nel tempo di guerra*. Atti VII Congr. It. Tisiol., Milano, 1947.
- PANÀ C.: *Aspetti anatomopatologici della tubercolosi polmonare trattata con isoniazide e con terapia combinata*. Atti XI Congr. It. Tisiol., Torino, 1953.
- PANÀ C.: *Fegato e tubercolosi*. Epatologia, 1963, 9, 391.
- PANÀ C. e BELLI N.: *Dati anatomo-statistici sull'aumento di frequenza dell'amiloidosi nella malattia tubercolare*. Ann. Ist. «C. Forlanini», 1952, 13, 371.
- POLLYCOVE M. e MORTIMER R.: *The quantitative determination of individual iron kinetics and hemoglobin formation in human subjects*. Clin. Res., 1956, 4, 51.
- PORVENTIEV I. A., JOHNSON M. L. e CLIFFTON E. E.: *Determination of plasma-fibrinogen by turbidity with ammonium sulfate*. Arch. Biochem., 1953, 46, 470.
- QUICK A. J.: *Intravenous modification of hippuric acid test for liver function*. Am. J. Digest. Dis., 1939, 6, 716.
- QUICK A. J., STANLEY BROWN M. e BANCROFT F. W.: *A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice*. Ann. J. Med. Sc., 1935, 190, 501.
- RAGAINI S.: *Quadri morfologici del fegato nella tubercolosi*. Atti XII Congr. It. Tisiol., Venezia, 1955.
- ROSENTHAL S. M. e WHITE E. C.: *Study in hepatic function VI. A pharmacological behavior of certain phthalein dyes*. J. Pharmacol., 1925, 24, 265.
- SALOMONE G.: *Modificazioni dei tassi di vitamina A, di caroteni, di lipasi e di amilasi in soggetti tubercolosi e gastroresecati, indotte dalla somministrazione orale di vitamina A acetato*. Atti Soc. It. Stat. Medico-Sanitaria, Roma, 1965.
- SALOMONE G.: *Alcuni aspetti immunbiologici dello stato di recettività e resistenza individuali all'infezione tubercolare nell'uomo*. Giorn. Mal. Inf. Parass., 1966, 18, 905.
- SALOMONE G. e TAMPIERI O.: *Tendenza evolutiva geodinamica, temporale e spaziale, del fenomeno tubercolare in Italia in era chemioantibiotica ed esigenze e prospettive della lotta contro la tubercolosi*. Dif. Soc., 1967, vol. III.
- SCOZ G.: *La lipasi del plasma nei malati di tubercolosi polmonare*. Riv. Tisiol., 1941, 14, 221 e seg.
- SPINA G.: *Il decorso di alcune forme ematogene della tubercolosi polmonare in rapporto alle varie età della vita*. Atti XI Congr. It. Tisiol., Torino, 1953.
- TURA S., CAMPANACCI M., DAL MONTE P. R., BALDRATI F., MASSARI M., SANGIORGI F. e DE RUBERTIS C.: *Valutazione matematica della funzione epatica e della colostasi prima e dopo legatura del coledoco del cane, in rapporto allo stato morfologico del fegato*. Giorn. Clin. Med., 1960, 41, 1775.
- TURA S., PIERAGNOLI E., GIRO C. e DAL MONTE P. R.: *Su un metodo di determinazione della captazione epatica della BSF, della massa epatica funzionante e dell'indice colostatico dopo iniezione endovenosa di bromosulfaleina*. Atti II Sympos. Intern. Epatologia, Chianciano Terme, 1960.
- WUHRMANN F. e WUNDERLY C.: *Le proteine del sangue nell'uomo*. Ed. F. Vallardi, Milano, 1955.



Dott. GIUSEPPE SALOMONE  
*del Centro Studi « C. Forlanini » dell'INPS e della Cattedra di  
Statistica Sanitaria dell'Università di Roma*

## IL PROBLEMA DELLA VIRUS-EPATITE IN AMBIENTE SANATORIALE

### PREMESSA

L'interesse che ha sempre circondato l'epatite virale si è recentemente accentuato per la comune osservazione di un notevole aumento d'incidenza della malattia. La virus-epatite, infatti, rappresenta uno dei più importanti processi morbosi diffusivi in ogni parte del mondo, senza limitazioni geografiche o climatiche (Bevere e Cocchini; Cervenka; Havens; L'Eltore; OMS). In Italia il fenomeno patologico ha attualmente raggiunto dimensioni considerevoli anche per la più fine conoscenza della malattia e la maggiore sensibilità della classe medica nel segnalare i casi certi o sospetti, nonché per la crescente attenzione dell'opinione pubblica. E' innegabile, tuttavia, l'effettiva maggiore diffusione del virus epatitico in strati sempre più vasti della popolazione, tanto che nel nostro Paese, secondo i dati ufficiali forniti dal Ministero della Sanità, si è passati dai 1.215 casi del 1956 ai 37.912 del 1966, per cui il quoziente di morbosità è salito dal 2,5 per 100.000 per abitanti nel 1956 al 74,9 nel 1966. Probabilmente l'attuale tendenza all'aumento potrebbe rientrare nell'ambito di quelle fluttuazioni cicliche pluriennali dell'epatite virale che si possono evidenziare nella loro completezza seguendo l'andamento della malattia per più lunghi periodi di tempo, come è avvenuto in California e in Danimarca (Lobel e Mc Collum).

La diffusione della virus-epatite è certamente influenzata da particolari condizioni ambientali ed individuali. Così accanto a fattori etnografici, geofisici e socioeconomici, assumono notevole importanza l'affollamento e la possibilità e la frequenza degli scambi e dei contatti. L'influenza di tali condizioni è mutevole secondo la fase epidemiologica della malattia e ciò spiega l'attuale progressivo incremento dell'epatite virale in alcuni luoghi di cura, quali ospedali psichiatrici e sanatoriali (Bodarev e Rybalko; De Ritis, Salomone e Roscioni; Giaconi e Volpe; Raska e Radkovsky), ove è particolarmente favorito il contagio per la costante presenza di casi isolati. Potendo, infine, l'associazione con la tubercolosi:

determinare interferenze particolari tra i due eventi morbosi, talora con un reciproco aggravamento (De Paoli; Dominici; Trautwein), appare evidente l'utilità di apportare ulteriori contributi allo studio della virus-epatite che si verifica negli ambienti sanatoriali sia fra gli ammalati che fra il personale di assistenza.

## CASISTICA

Da un'indagine condotta presso l'Ospedale Sanitoriale « C. Forlanini » di Roma nel biennio 1964-65 sono emerse interessanti osservazioni. Si è visto innanzitutto che mentre fra i ricoverati è stata registrata un'incidenza relativa dell'1,01% (tav. 1), fra il personale sanitario detto quoziente è risultato del 3,65% (a), mentre nessun caso si è verificato

Tav. 1 — CASI DI EPATITE VIRALE FRA I DEGENTI DELL'ISTITUTO « FORLANINI » DI ROMA NEL BIENNIO 1964-65, PER ANNO, SESSO E GRUPPI DI ETÀ'

ANNI GRUPPI DI ETÀ' (anni)	M	F	MF	PER 100 RICOVERATI			M F . 100
				M	F	MF	
PER ANNO							
1964 . . . . .	14	12	26	0,51	0,94	0,65	54
1965 . . . . .	30	14	44	1,03	1,05	1,03	98
TOTALE . . . .	<b>44</b>	<b>26</b>	<b>70</b>	<b>0,92</b>	<b>1,21</b>	<b>1,01</b>	<b>76</b>
PER GRUPPO DI ETÀ'							
Fino a 10 anni . . . .	6	6	12	2,46	2,15	2,29	114
Oltre 10 anni . . . .	38	20	58	0,84	1,07	0,91	78
TOTALE . . . .	<b>44</b>	<b>26</b>	<b>70</b>	<b>0,92</b>	<b>1,21</b>	<b>1,01</b>	<b>76</b>

fra il personale adibito agli altri servizi. I medici hanno presentato un quoziente del 21% circa superiore a quello degli infermieri: anche per quanto riguarda il peso di ciascun gruppo professionale nella nostra casistica la percentuale dei sanitari colpiti dall'epatopatia acuta itterigena appare di rilevante entità (tav. 2), confermando le osservazioni di numerosi altri Autori.

Il personale medico ed ausiliario è particolarmente esposto a contrarre la malattia, sia per contagio diretto aerogeno, sia attraverso soluzioni di continuo della cute o delle mucose, soprattutto in relazione con le manualità inerenti all'assistenza o alla pratica di laboratorio, tanto

(a) I casi di epatite virale tra i medici sono stati 5 e quelli tra gli infermieri 5, con un'incidenza relativa rispettivamente del 4,03 e del 3,33%.

Tav. 2 — CASI DI EPATITE VIRALE VERIFICATISI NELL'ISTITUTO « FORLANINI » DI ROMA NEL BIENNIO 1964-65, SECONDO IL SESSO E LA PROFESSIONE

PROFESSIONI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale	N	Distribuzione percentuale
Sanitari . . . . .	5	10,4	6	18,8	11	13,8
Impiegati . . . . .	4	8,3	—	—	4	5,0
Operai specializzati, artigiani, tecnici e simili . . . . .	14	29,2	1	3,1	15	18,7
Operai generici . . . . .	11	22,9	1	3,1	12	15,0
Contadini . . . . .	6	12,5	1	3,1	7	8,7
Casalinghe . . . . .	—	—	16	50,0	16	20,0
Studenti e scolari . . . . .	6	12,5	7	21,9	13	16,3
Pensionati . . . . .	2	4,2	—	—	2	2,5
TOTALE . . . . .	48	100,0	32	100,0	80	100,0

che oggi si può parlare dell'epatite virale come di una malattia professionale degli addetti ai servizi sanitari. E' stata, infatti, riscontrata da Madsen in Danimarca una frequenza dell'8,4% tra i medici contro il 3,9% tra gli operai dell'industria. Austoni e Zerman, in una importante rilevazione epidemiologica sulla morbosità per epatite acuta secondo il ramo di attività economica, hanno osservato un'incidenza tra i medici e gli infermieri di circa il 10%. Anche Ward, Krugman, Giles e Jacobs, in un istituto per minorati psichici, hanno messo in evidenza una morbosità del 2,5% tra i ricoverati e del 40% tra il personale di assistenza. Esistono infine molte altre indagini che dimostrano l'alta frequenza con cui sono in particolare colpite negli ospedali le infermiere professionali e le allieve (Evans; Capps, Bennett e Stokes).

Altre caratteristiche differenziali si sono potute rilevare nei confronti dell'età, del sesso e dell'andamento stagionale. La tavola 3 mette in evidenza che l'età media si è aggirata intorno ai 33 anni e che le donne sono state colpite in un'età più giovane rispetto agli uomini, indubbiamente per la diversa composizione per età dei due sessi nell'ambiente sanatoriale. Infatti, è da considerare che nella valutazione statistica dell'età in cui un processo morboso colpisce una popolazione, qualora non si tenga conto delle particolari condizioni ecologiche, si può assai facilmente andare incontro a considerazioni erronee in quanto intervengono di volta in volta fattori estremamente eterogenei.

Dall'esame della tavola 4 si rileva che la malattia è presente in tutti i mesi dell'anno, con una tendenza all'aumento in coincidenza dell'inizio della primavera (marzo), dell'estate (giugno) e dell'autunno (settem-

Tav. 3 — ETA' MEDIA DEI PAZIENTI DI EPATITE VIRALE OSSERVATI NELL'ISTITUTO « FORLANINI » DI ROMA, PER SESSO, PROFESSIONE E FORMA ANATOMOCLINICA DI TUBERCOLOSI

PROFESSIONI FORME ANATOMOCLINICHE	M	F	MF
PER PROFESSIONE			
Sanitari . . . . .	45,2	35,8	40,5
Impiegati . . . . .	35,7	—	35,7
Operai specializzati, artigiani, tecnici e simili . . . . .	38,9	34,0	38,6
Operai generici . . . . .	37,7	22,0	36,4
Contadini . . . . .	38,5	39,0	38,6
Casalinghe . . . . .	—	35,2	35,2
Studenti e scolari . . . . .	9,2	10,9	10,1
Pensionati . . . . .	43,0	—	43,0
TOTALE . . . . .	<b>35,4</b>	<b>29,5</b>	<b>33,1</b>
PER FORMA ANATOMOCLINICA			
Tbc primaria . . . . .	9,0	7,5	8,1
Tbc prevalentemente essudativa . . . . .	29,2	26,0	27,3
Tbc prevalentemente produttiva . . . . .	33,6	26,0	31,2
Tisi cronica . . . . .	40,5	45,0	41,7
Non tbc . . . . .	41,0	40,3	40,6
TOTALE . . . . .	<b>35,4</b>	<b>29,5</b>	<b>33,1</b>

bre) e con le frequenze più alte in linea di massima nella stagione autunnale e nei mesi freddi: presenta perciò un comportamento assolutamente opposto a quello della poliometite e del tifo, che, come si sa, si manifestano in modo eclatante nei mesi estivi. Il sesso non sembra aver avuto alcuna influenza sull'andamento stagionale della malattia.

Un aspetto non meno importante del problema è rappresentato dai rapporti intercorrenti fra tubercolosi ed epatite virale. Che uno stato di sofferenza epatica induca effetti dannosi sulla malattia tubercolare, determinandone la comparsa o aggravandone l'evoluzione, è cosa ovvia quando si considerino le essenziali funzioni biologiche e metaboliche esplicate dal fegato. D'altro canto si sarebbe portati a spiegare la sempre più elevata incidenza della virus-epatite fra i tubercolotici con una minore resistenza dell'epatocita, a sua volta legata, oltre che all'intensa terapia chemioantibiotica, all'età più avanzata dei pazienti ed alla maggiore cronicizzazione della tubercolosi (Mariani; Monaldi; Morelli e Daddi; Omodei Zorini; Panà). Ma la più frequente insorgenza dell'epatite nei ricoverati in età fino a 10 anni (tav. 1), come del resto si verifica nell'in-

tera popolazione del nostro Paese, consente di attribuire una più grande importanza patogenetica alla maggiore possibilità di contagio offerta dalla vita comunitaria sanatoriale, senza escludere del tutto un certo valore concausale della maggiore o minore labilità epatica costantemente riscontrata nel tubercolotico. La frequenza dell'epatite acuta infettiva nei vari decenni di vita, infatti, si può rappresentare con una curva unimodale in cui la moda cade nel primo decennio, mentre nelle età successive le probabilità di ammalare decrescono in modo esponenziale.

Tav. 4 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER MESE DEI CASI DI EPATITE VIRALE VERIFICATISI NELL'ISTITUTO « FORLANINI » DI ROMA NEL BIENNIO 1964-65 (a)

MESI	M	F	MF	$\frac{M}{F} \cdot 100$
Gennaio . . . . .	8,2	6,1	7,3	134
Febbraio . . . . .	4,5	6,8	5,4	66
Marzo . . . . .	10,2	6,1	8,6	167
Aprile . . . . .	4,2	3,1	3,8	135
Giugno . . . . .	6,1	3,1	4,9	197
Maggio . . . . .	10,6	9,5	10,1	112
Luglio . . . . .	2,1	9,2	4,9	23
Agosto . . . . .	10,2	3,1	7,4	329
Settembre . . . . .	16,9	15,8	16,5	107
Ottobre . . . . .	8,2	6,1	7,4	134
Novembre . . . . .	8,5	18,9	12,7	45
Dicembre . . . . .	10,3	12,2	11,0	84
TOTALE . . . . .	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>150</b>

(a) L'influenza della diversa lunghezza dei mesi è stata eliminata mediante fattori di aggiustamento secondo la metodica descritta da G. de Meo in « Corso di statistica economica », ed. Veschi, Roma 1963.

Tra i pazienti dell'Ospedale « Forlanini » la malattia ha presentato sempre carattere di benignità, in quanto l'unico caso giunto all'exitus, una donna di 22 anni, era affetta da una grave forma di tisi diffusa bilaterale. E' da presumere, quindi, che l'epatopatia abbia costituito per la paziente un fattore di aggravamento del processo specifico dei polmoni, fattore però non ben definibile nella sua entità e nei suoi momenti etiopatogenetici poiché la stessa epatite virale si è manifestata in questo caso con delle caratteristiche evolutive di notevole gravità, evidentemente per gli scarsi poteri immunologici di difesa generale e la conseguente particolare recettività alle infezioni. Vi è da considerare comunque che ai fini dell'insorgenza della malattia la peculiare forma tubercolare non ha dimostrato alcuna importanza determinante o favorente, pur essendo stati più numerosi i pazienti con tisi cronica o con quadri



anatomoradiologici di tubercolosi polmonare prevalentemente produttiva (tav. 5), che sono però i più numerosi oggi nei sanatori.

Se si esamina l'età media degli epatitici da noi osservati nell'ambito di ciascuna forma anatomoclinica di tubercolosi (tav. 3), si può rilevare che i valori trovati corrispondono a quelli che si osservano per l'intero Paese, con variazioni minime da regione a regione, nei tubercolotici senza epatite. Viceversa, la gravità o meno dell'infezione micobatterica specifica dell'apparato respiratorio ha assunto un'indiscutibile importanza nei confronti della durata della virus-epatite, che si è protratta nei soggetti non tubercolotici in media per circa 60 giorni, con una durata quindi su-

Tav. 5 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER FORMA TUBERCOLARE DEI CASI DI EPATITE VIRALE VERIFICATISI NELL'ISTITUTO « FORLANINI » DI ROMA NEL BIENNIO 1964-65

FORMA TUBERCOLARE	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE	$\frac{M}{F} \cdot 100$
Tbc primaria . . . . .	8,8	50
Tbc prevalentemente essudativa . . . . .	15,0	47
Tbc prevalentemente produttiva . . . . .	31,2	142
Tisi cronica . . . . .	32,5	181
Non tbc . . . . .	12,5	44
TOTALE . . . . .	<b>100,0</b>	<b>150</b>

periore a quella registrata nei tubercolotici (tav. 6). Inoltre il ciclo morboso è stato più lungo negli uomini per quasi tutte le forme, eccezion fatta per la tisi cronica in cui per le femmine si è osservata una durata maggiore.

Differenze di decorso sono state messe in evidenza anche in rapporto alla terapia attuata (tav. 7): l'epatopatia acuta è stata più protratta nei pazienti i quali, insieme con la comune terapia epatoprotettiva, coleretica e vitaminica, venivano trattati con cortisonici o antibiotici o con ambedue, mentre si è risolta in un tempo più breve in quelli trattati con la sola terapia epatoprotettiva, coleretica e vitaminica. Saggiata tuttavia la significativa statistica dei dati in base all'analisi della varianza, il valore dell'indice *F* sperimentale è stato inferiore al corrispondente valore teorico ad un livello dello 0,05; pertanto, essendo elevata la probabilità di errore compresa fra il 5 ed il 10%, i risultati conseguiti non possono essere ritenuti sistematici. Questo dato di fatto ribadisce la precarietà di qualsiasi trattamento per una malattia per la quale ancora oggi è impossibile una razionale terapia etiopatogenetica. Non vi è, infatti, alcuna prova certa che gli epatoprotettivi e le vitamine, soprattutto del gruppo B, siano in grado di abbreviare o modificare il decorso dell'it-

Tav. 6 — DURATA MEDIA DELL'EPATITE VIRALE NEI CASI VERIFICATISI ALL'ISTITUTO « FORLANINI » DI ROMA SECONDO IL SESSO E LA FORMA TUBERCOLARE

FORMA TUBERCOLARE	GIORNI DI MALATTIA		
	M	F	MF
Tbc primaria . . . . .	35,0	22,5	28,7
Tbc prevalentemente essudativa . . . . .	45,0	40,3	42,2
Tbc prevalentemente produttiva . . . . .	45,4	37,9	43,2
Tisi cronica . . . . .	30,2	40,7	33,0
Non tbc . . . . .	48,3	63,6	59,0
TOTALE . . . . .	<b>38,8</b>	<b>44,1</b>	<b>40,9</b>

## ANALISI DELLA VARIANZA

VARIAZIONI	DEVIANZA	GRADI DI LIBERTA'	VARIANZA	VALORI DELL'INDICE F DI FISHER-SNEDECOR	
				sperimentali	teorici
Malattia . . . . .	8,5894	4	2,1473	2,61	$F_{0,050} = 2,52$
Sesso . . . . .	5,8412	1	5,8412	7,10	$F_{0,010} = 7,08$
Interazione . . . . .	8,3587	4	2,0897	2,54	$F_{0,050} = 2,52$
Fra combinazioni . . . . .	22,7893	9	2,5321	3,08	$F_{0,005} = 2,95$
Errore . . . . .	57,5958	70	0,8228		
TOTALE . . . . .	<b>80,3851</b>	<b>79</b>			

tero infettivo, nè hanno alcuna indicazione ben precisa i cosiddetti farmaci lipotropi o quelli ad attività coleretica e colagoga, poiché parrebbe controindicato stimolare eccessivamente l'escrezione della bile quando il danno epatocellulare costituisce la lesione dominante. Parimenti inutile ed addirittura dannoso è l'impiego degli antibiotici che aumentano il lavoro del fegato che li deve metabolizzare, oltre a causare anoressia e disturbi gastrici ed epatotossici; il loro uso, quindi, deve essere riservato ai casi in cui sia sospettato un processo infiammatorio delle vie biliari o quando si voglia agire sulla flora microbica intestinale per inibire od attenuare i fenomeni putrefattivi. In quanto ai cortisonici, c'è da dire che non è ancora del tutto noto il loro meccanismo d'azione nell'epatite virale, pertanto l'impiego di questi farmaci va limitato elettivamente alle forme a decorso protratto, specialmente se ad impronta colostatica, ed a quelle ipertossiche, quando compaiono i segni di epatargia.

In definitiva, non è possibile affermare che la malattia tubercolare abbia favorito l'impianto, l'attecchimento e lo sviluppo del virus dell'epatite e neppure che questa abbia procurato un aggravamento delle lesioni specifiche polmonari che, secondo Kuklovsky e Vasecka, possono

Tav. 7 — DURATA MEDIA DELL'EPATITE VIRALE NEI CASI VERIFICATISI ALL'ISTITUTO « FORLANINI » DI ROMA SECONDO LA TERAPIA ATTUATA

TERAPIA	GIORNI DI MALATTIA
Cortisonici, epatoprotettivi, coleretici, colagoghi e vitaminici	51,0
Antibiotici, epatoprotettivi, coleretici, colagoghi e vitaminici	47,1
Cortisonici, antibiotici, epatoprotettivi, coleretici, colagoghi e vitaminici . . . . .	40,4
Epatoprotettivi, coleretici, colagoghi e vitaminici . . . . .	37,0
TOTALE . . . . .	<b>40,9</b>

## ANALISI DELLA VARIANZA

VARIAZIONI	DEVIANZA	GRADI DI LIBERTA'	VARIANZA	VALORE DI F SPERIMENTALE
Tra gruppi . . . . .	129.459,4	3	43.153,1	2,46
Entro gruppi . . . . .	1.278.895,9	73	17.519,1	

$$F_{0,05} = 2,76; \quad F_{0,10} = 2,18; \quad P < 0,10 \text{ e } > 0,05$$

addirittura migliorare senza il ricorso ad altre terapie. In merito va ricordato che mentre Marin, Del Piero, Minghetti e Vitorero escludono ogni ripercussione dell'ittero sul decorso della tubercolosi, Cohn ne sostiene un'influenza favorevole ed Ascoli, nei bovini resi colemici previa legatura del coledoco, ha potuto dimostrare un miglioramento delle lesioni nodulari degli apici polmonari. Detti miglioramenti sarebbero da attribuirsi ai sali biliari, sia per la loro capacità fisico-chimica di legarsi a complessi lipoproteici favorendo così la disgregazione ed il riassorbimento dei materiali tubercolari sia per la loro azione antiflogistica cortisono-simile, che si esplicherebbe fra l'altro attraverso un meccanismo desensibilizzante aspecifico a livello perilesionale. In letteratura viene riportata una serie di esperienze che permettono di ritenere che i sali biliari possano produrre effetti simili a quelli del cortisone. Esse fanno capo alle osservazioni di Hensch, che fin dal 1929 rilevò i benefici effetti dell'ittero e della gravidanza sull'artrite reumatoide, riferiti successivamente all'azione del « composto E di Kendall » (Hensch, Kendall, Slocumb e Polley). Numerosi altri Autori (Alice; Bazzi e Nicolosi; Boros; Gorin; Hasbreiter; Serafini e Di Nardo; Tagliaferro e Risolo) hanno in seguito confermato l'influenza che l'insorgenza di un'epatopatia itterigena, di qualsiasi natura essa sia, esercita su alcune malattie. Esistono, dunque, sicure analogie in taluni effetti terapeutici tra i sali biliari e il cortisone, cui corrisponde la notevole somiglianza nella struttura chi-

mica dei due composti, tanto che nei laboratori Merck è stato possibile sintetizzare il cortisone partendo proprio da un acido biliare (l'acido desossicolico).

Non va dimenticato però che nell'epatite infettiva, analogamente a quanto si verifica in altre infezioni batteriche o virali, l'agente etiologico può di per sé agire in senso negativo sulle difese organiche, creando quello stato che viene talora indicato con il termine di « anergia epatica » (Du Fayet De La Tour; Fiessinger e Brodin; Pierrou e Debaud). D'altra parte non vanno dimenticati i risultati sperimentali conseguiti da Mariani e Bisetti, che nella cavia e nel coniglio notavano un sensibile aggravamento delle lesioni tubercolari in seguito alla somministrazione di dosi non tossiche di vari sali biliari (deidrocolato, desossicolato, glicocolato e taurocolato). Nell'uomo non è infrequente osservare dopo episodi di epatite epidemica un peggioramento della forma tubercolare (Bozal Urzay e Nerin Mora; Manna; Paolantonio; Pongor), la cui entità secondo Lami, Seri e Venditti sarebbe in rapporto diretto con il grado di compromissione epatica. Tuttavia le situazioni spesso dissimili che si osservano nei tubercolotici dopo la comparsa dell'ittero possono trovare una spiegazione anche nella grande variabilità della colelemia (Bernard e Paget; Chabrol e Cottet; Coppo e Marfori; Ratti, Colombo e Sachsel), soprattutto in considerazione del fatto che la bile ed i sali biliari in particolare, essendo dotati di tensio-attività, sono capaci di provocare un abbassamento della tensione superficiale e di consentire quindi uno sviluppo più rapido del bacillo di Koch in vitro (Dubos e Davis). I sali biliari posseggono inoltre altre proprietà biologiche interessanti: notissima la loro funzione idrotropa e batotona ed assai importante l'effetto attivante sulla lipasi pancreatica e sull'esterasi tributirrinolitica sierica (Mariani), nè va trascurata la possibile azione sul potere battericida del sangue (Pfannenstiel e Kortmann; Perosa e De Vita). Si tratta comunque di proprietà complesse, che possono esplicare un ruolo non indifferente ed assai vario nel determinismo di numerosi processi biologici, in particolare sui rapporti tra organismo e agente specifico della malattia.

Qualche aspetto sconcertante ha infine presentato il problema terapeutico, ponendo quesiti di vasta portata e tuttora insoluti. Ad ogni modo l'epatite virale nella grande maggioranza dei nostri casi si è manifestata sempre in forma del tutto benigna, per cui resta incontrovertibile il criterio generale di indirizzare il trattamento in modo tale da consentire il massimo riposo funzionale del fegato, per favorirne le capacità rigenerative e per rispettare nello stesso tempo la spontanea evoluzione favorevole del processo morboso itterico.

## CONCLUSIONI

I risultati della nostra indagine invitano a riflettere su due aspetti essenziali dell'epidemiologia dell'epatite virale in ambiente sanatoriale: il primo, di carattere organizzativo, interessa da vicino la medicina preventiva; il secondo, di carattere biologico e fisiopatologico, riguarda invece la clinica e la patologia generale e della tubercolosi in particolare. Da un lato, infatti, la notevole incidenza fra il personale medico-infermieristico caratterizza la malattia come professionale, dall'altro, l'aumentata diffusione della virus-epatite fra i ricoverati per tubercolosi ripropone l'attento studio dei rapporti d'influenza reciproca tra le due malattie, non ancora del tutto chiariti nei vari momenti etiopatogenetici, anche se in genere l'ittero infettivo ha assunto un andamento di assoluta benignità e non solo non ha provocato un aggravamento delle lesioni specifiche polmonari, ma ha avuto anche un decorso più breve che nei soggetti non tubercolotici.

E' possibile affermare che i più importanti fattori causali di diffusione sono la possibilità e la frequenza dei contatti nelle collettività sanatoriali, pur non potendosi trascurare lo stato di evidente sofferenza epatica assai frequente negli individui tubercolotici. Sono questi i motivi fondamentali che richiamano l'attenzione sulla necessità di adottare idonee misure preventive con un'adeguata profilassi, particolarmente in considerazione del fatto che non esiste una terapia elettiva per l'epatite virale.

La malattia, inoltre, per le caratteristiche d'incidenza, evoluzione ed esito presentate, segue nell'ambiente sanatoriale l'andamento dell'infezione nella popolazione italiana. Ne deriva che la sua diffusione nei sanatori varia non tanto in rapporto con le condizioni di affollamento quanto con la fase epidemiologica della malattia stessa.

## RIASSUNTO

Da un'indagine statistica sui casi di epatite virale verificatisi fra i degenti ed il personale di assistenza medico-infermieristico dell'Ospedale Sanatoriale « C. Forlanini » di Roma sono emerse interessanti considerazioni di ordine epidemiologico che riguardano sia la diffusibilità della malattia sia i rapporti che essa contrae con la tubercolosi. Viene messo in evidenza l'effettivo aumento dell'incidenza della virus-epatite con caratteri di prevalenza nel corpo sanitario e nel sesso femminile. Non è stata però notata alcuna influenza etiopatogenetica della forma anatomico-radiologica della tubercolosi, il cui decorso clinico non sembra abbia subito modificazioni nel senso di un peggioramento a causa della malattia intercorrente. Per le caratteristiche epidemiologiche osservate, l'epatopatia infettiva virale, manifestatasi in ambiente sanatoriale, può essere inquadrata quindi nell'attuale andamento evolutivo generale del fenomeno patologico interessante il nostro Paese.

## RESUME

D'une enquête statistique sur les cas de hépatite à virus, observés parmi les personnes hospitalisées et le personnel d'assistance (médecins et infirmiers) du

sanatorium « G. Forlanini » de Rome on a tiré des considérations intéressantes d'ordre épidémiologique relatives à la diffusibilité de la maladie, si bien que à ces rapports avec la tuberculose. On fait ressortir la hausse réelle de l'incidence de l'hépatite à virus ayant la tendance à atteindre davantage le personnel sanitaire et le sexe féminin. On n'a pas noté, toutefois, une influence étiopathogénétique de la forme anatomique-radiologique de la tuberculose, dont le cours clinique ne semble pas avoir empiré à cause de la maladie intercurrente. Etant donné les caractéristiques épidémiologiques remarquées, l'hépatopathie infectieuse à virus, observée dans le milieu du sanatorium, peut être encadrée dans le présent trend évolutif général du phénomène pathologique intéressant notre Pays.

## SUMMARY

Many interesting informations from an epidemiologic view point were drawn from a statistical inquiry on the cases of viral hepatitis occurred among the patients and the assistance-personnel (physicians and infirmarians) of the Sanatorium « C. Forlanini » in Rome, in relation to the diffusibility of the said disease, as well as to its relationships with tuberculosis.

The real increase is emphasized of the incidence of virus-hepatitis and its prevalence as to the sanitary body and the female sex. No etiopathologic influence was observed in the anatomoradiological form of tuberculosis, as its clinical course seems not to have gone worst due to the intercurrency of that disease.

The infective viral hepatitis occurred among sanatorium patients and personnel can be, therefore, considered — as to its epidemiological characteristics — in line with the present general evolution trend of pathological phenomenon interesting our country.

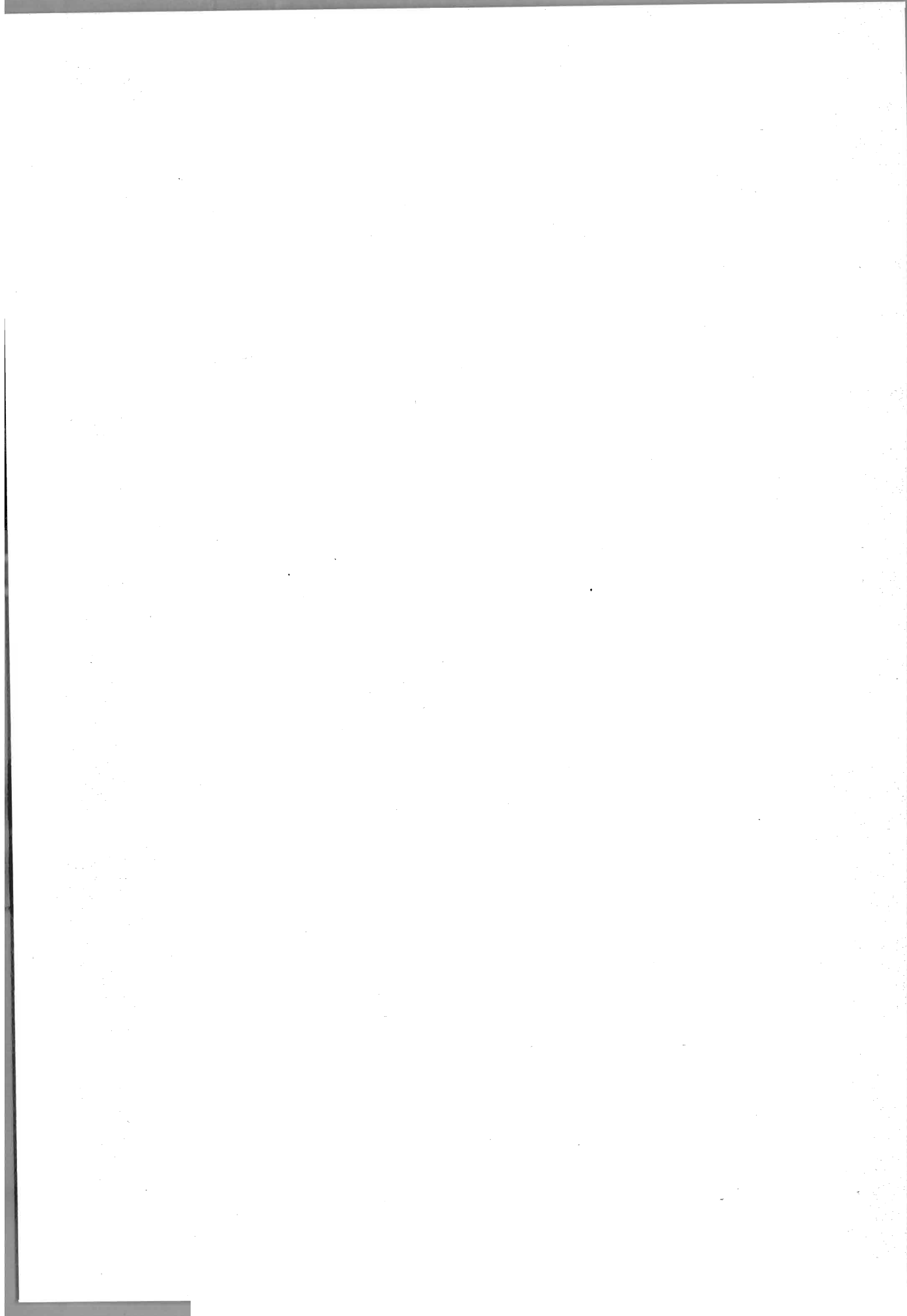
## BIBLIOGRAFIA

- ALICE C.: *Il deidrocolato di sodio nella diagnosi e nella cura dell'asma bronchiale*. Rif. Med., 1949, 50, 1259.
- ASCOLI A.: *Come il vitello colemico reagisce al mycobacterium tuberculosis (tipo bovino)*. Giorn. It. Tuberc., 1950, 4, 129.
- AUSTONI M., ZERMAN A.: *L'epatite epidemica come malattia professionale*. Giorn. Mal. Inf. Parass., 1955, 7, 306.
- BAZZI U., NICOLOSI G.: *Modificazioni indotte dalla somministrazione a dosi massive di sostanze a struttura sterolica sull'eliminazione di steroidi ormonici della urina umana*. Boll. SIBS, 1951, 27, 1305.
- BERNARD A., PAGET M.: *Détermination de la colalémie au moyen de la méthode de Chabrol, Charonnet et Cottet*. Arch. Mal. App. Digest., 1947, 36, 611.
- BEVERE L., COCCHINI C.: *L'epatite da virus come problema di sanità pubblica*. Atti XXIII Congr. Naz. Ass. It. di Ig. e San. Pubbl., Catania, 1963.
- BODAREV V. K., RYBALKO V. V.: *K voprosu o toksicheskom i épidemicheskome gepatite u bol'nykh tuberkulezom vo vremia ikh lecheniia antibakterial'nymi preparatami*. Probl. Tuberk., 1964, 42, 85.
- BOROS E.: *Hay fever and asthma during and after jaundice (ascite due to cincophen poisoning)*. JAMA, 1937, 109, 113.
- BOZAL URZAY V., NERIN MORA E.: *Consideraciones sobre varios casos de hepatitis icterica observados en los tuberculosos*. Rev. Clin. Espan., 1948, 3, 105.
- CAPPS R., BENNETT A., STOKES J.: *A prolonged outbreak of infectious hepatitis in nurses*. J. Clin. Invest., 1950, 29, 802.
- CERVENKA J.: *Epidémiologie de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique*. Sympos. Europ. sur l'hépatite à virus, Praga, 1964.
- CHABROL E., COTTET J.: *Nouvelles études cliniques et biologiques sur la pathologie du foie*. Ed. Masson, Paris, 1946.
- COHN R.: *Rapporti fra ittero catarrale e tubercolosi polmonare*. Rif. Med., 1935, 51, 593.
- COPPO M., MARFORI L.: *Controllo chimico e clinico della reazione fosfovanilica per il dosaggio dei sali biliari nel sangue*. Rass. Fisiop. Clin. Terap., 1937, 6, 322.
- DE PAOLI P.: *Il fegato nella malattia tubercolare*. Ed. Fed. It. Lotta Tuberc. - Roma, 1936.
- DE RITIS G., SALOMONE G., ROSCIONI C.: *Aspetti epidemiologici dell'epatite virale verificate nell'ospedale sanatoriale « C Forlanini » di Roma nel biennio 1964-65*. Riv. Tuberc. App. Resp., 1967, 15, 56.

- DOMINICI G.: *Le malattie del fegato e delle vie biliari*. Soc. Ed. Libreria, Milano, 1952.
- DUBOS R. J., DAVIS B. D.: *Factors affecting the growth of tubercle bacilli in liquid media*. J. Exp. Med., 1946, 83, 409.
- DU FAYET DE LA TOUR R.: *L'anergie tuberculinique chez les hépatiques*. Thèse de Paris, 1922, n. 113.
- EVANS A. S.: *Symposium on the laboratory propagation and detection of the agent of hepatitis*. Nat. Acad. Sci. Nat. Res. Council, 1954, 4, 108.
- FIESSINGER N., BRODIN P.: *L'anergie hépatique dans la tuberculose*. Ann. Méd., 1922, 11, 474.
- GIACONI G., VOLPE E.: *Ittero e tubercolosi*. Ann. Med. Sondalo, 1965, 13, 315.
- GORIN N.: *Temporary relief of asthma by jaundice*. JAMA, 1949 141, 24.
- HASBREITER W.: *Dehydrocholsäure bei Asthma bronchiale*. Ther. Gegenw., 1953, 5, 183.
- HAVENS W. P.: *Etiology and epidemiology of viral hepatitis*. JAMA, 1957, 165, 1091.
- HENCH P. S.: *Effects of spontaneous jaundice of rheumatoid (atrophic) arthritis. Attempts to reproduce the phenomenon*. Brit. Med. J., 1938, 2, 394.
- HENCH P. S., KENDALL E. C., SLOCUMB C. H. e POLLEY H. F.: *The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and/or pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis; preliminary report*. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1949, 24, 181.
- KUKLOVSKY J. e VASECKA I.: *Hepatitis epidemica a tbc. plúc dospělých*. Rozhl. Tuberk., 1959, 19, 810.
- LAMI G.: *Sull'anatomia patologica e la fisiopatologia del fegato nell'infezione tubercolare*. Rif. Med., 1936, 52, 1697.
- L'ELTORE G.: *Caratteristiche regionali di incidenza delle malattie infettive in rapporto alla struttura demografica*. Atti Conv. Naz. Soc. It. Mal. Inf. Parass., Roma, 1965.
- L'ELTORE G.: *Epidemiologia delle affezioni epatiche*. Atti IV Simpos. Stat. Med., Roma, 1968.
- LOBEL H. O., MC COLLUM R. W.: *Some observations on the ecology of infectious hepatitis*. Bull. Org. Mond. Santé, 1965, 32, 675.
- MADSEN S.: *Frequency of hepatitis in doctors*. Postgrad. Med., 1952, 11, 517; Ugesk. leger, 1952, 114, 951.
- MANNA E.: *Ittero catarrale e tubercolosi polmonare*. Rass. Giul. Med., 1949, 5, 56.
- MARIANI B.: *L'azione della bile in toto e di alcuni componenti biliari sull'esterasi del siero di sangue*. Fisiol. Med., 1941, 12, 463.
- MARIANI B.: *Fegato e tubercolosi*. Atti XII Congr. It. Tisiol., Venezia, 1955.
- MARIANI B.: *Biochimica dell'organismo affetto da tubercolosi*. Ed. Cappelli, Bologna, 1961.
- MARIANI B.: *Tubercolosi polmonare dal « Trattato Italiano di Medicina Interna »* Ed. Ist. Collaborazione Culturale, Venezia e Roma, 1963.
- MARIANI B., BISETTI A.: *Effetto cortisone-simile dei sali biliari nella tubercolosi sperimentale*. Ann. Ist. « C. Forlanini », 1957, 17, 123.
- MARIN P., DEL PIERO O.: *Ittero catarrale nella tubercolosi polmonare*. Min. Med., 1934, 25, 16.
- MINGHETTI S.: citato da PAOLANTONIO.
- MONALDI V.: *La tubercolosi*. Ed. « Il pensiero scientifico », Roma, 1964.
- MORELLI E., DADDI G.: *Trattato di tisiologia*. Ed. F. Vallardi, Milano, 1961.
- OMODEI ZORINI A.: *Tisiologia*, Ed. Idelson, Napoli, 1963.
- OMS: *Report of Expert Committee on Hepatitis*. Techn. Rep. Serv., 1953 n. 62.
- PANÁ C.: *Stato attuale dell'epidemiologia e della prevenzione della malattia tubercolare*. Lotta Tuberc., 1968, 38, 137.
- PAOLANTONIO U.: *Ittero catarrale e tubercolosi polmonare*. Policlinico (sez. med.), 1944, 51, 66.
- PEROSA L., DE VITA P.: *L'azione del deidroccolato di sodio sul potere battericida del sangue*. Boll. SIBS, 1941, 16, 726.
- PFANNENSTIEL W., KORTMANN T.: *Die Verwendung gallensaurer Salze zum Nachweis pathogener Darmbakterien im Blute*. Münch. Med. Wschr., 1928, 75, 1241.
- PIERROU M., DEBAUD B.: *De l'existence de l'anergie tuberculinique chez les sujets atteints d'hépatite ictérique épidémique et de son interprétation (ictère et cortisone)*. Pres. Méd., 1955, 63, 1417.
- PONGOR F.: *Katarrhalische Gelbsucht und Lungentuberkulose*. Beitr. Klin. Tbk., 1942, 97, 603.
- RASKA K., RADKOVSKY J.: *Some questions on the epidemiology of infectious hepatitis*. Giorn. Mal. Inf. Parass., 1960, 12, 514.

- RATTI G., COLOMBO B., SACHSEL E.: *Il comportamento degli acidi biliari ematici nelle epatopatie*. Il fegato, 1955, 1, 453.
- SERAFINI U., DI NARDO U.: *Sulla remissione dei sintomi asmatici nel corso di sindromi itteriche*. Gazz. Intern. Med. Chir., 1950, 54, 339.
- SERI I.: *Hepatitis epidemica und Lungentuberkulose*. Beitr. Klin. Tbk., 1951, 105, 384.
- TAGLIAFERRO E., RISOLO A.: *Possibilità di un'azione cortisonosimile degli acidi biliari*. Min. Med., 1952, 43, 121.
- TRAUTWEIN H.: *Icterus simplex und Lungentuberkulose*. Beitr. Klin. Tbk., 1939, 93, 594.
- VENDITTI G.: *Littero catarrale nei tubercolotici*. Lotta Tuberc., 1941, 12, 659.
- VITORERO J. R.: *La ictericia catarral en los tuberculosos pulmonares*. Semana Med., 1949, 56, 861.
- WARD R., KRUGMAN S., GILES J., JACOBS M.: *Endemic viral hepatitis in an institution*. Hepatitis Frontiers. H. Ford Hospital Sympos., London, 1957.





Dott. GIUSEPPE SALOMONE - Dott. ORIO TAMPIERI  
*del Centro Studi « C. Forlanini » dell'INPS e della Cattedra di Statistica  
Sanitaria dell'Università di Roma*

## CORRELAZIONI FRA BILIRUBINEMIA E TRANSAMINASEMIA IN SOGGETTI CON TUBERCOLOSI ED EPATITE VIRALE

L'interesse per lo studio degli enzimi in patologia epatica ha assunto in questi ultimi tempi un'importanza sempre più ragguardevole per la possibilità di dimostrare una correlazione tra i valori sierici delle attività enzimatiche e le lesioni dei diversi organuli intracellulari del fegato. Fra gli enzimi più studiati, le transaminasi o aminotransferasi, aspartato-chetoglutarica o glutammico-ossalacetica (SGOT) ed alanino-chetoglutarica o glutammico-piruvica (SGPT), hanno offerto i risultati più significativi per la moderna diagnostica clinica in tutte quelle condizioni morbose, come le epatiti acute itterigene, in cui, realizzandosi un quadro morfologico di maggiore o minore citolisi, si ha una massiva immisione in circolo di detti enzimi endocellulari, molto verosimilmente per una loro alterata inattivazione (Carafoli, Gamble e Lehninger; Rossi, Bielawski e Lehninger; Schmid; Schmid, Hammaker e Axelrod; Smuckler) oppure per un più facile passaggio attraverso le membrane cellulari (Nossal ed Heppel) o, infine, per una anomala liberazione dalle strutture vettrici delle cellule (Egger e Rapoport; Rapoport, Wagenknecht e Nieradt Hiebsch; Reed e Cox).

D'altro canto, le recenti acquisizioni sulla natura chimica delle varie frazioni bilirubinemiche (Billing; Billing, Cole e Lathe; Cole, Lathe e Billing), dischiudendo nuovi orizzonti circa il significato fisiopatologico e semeiologico dello studio della bilirubinemia negli itteri, quale espressione dell'entità del danno epatocellulare, offrono ulteriori argomenti d'indagine sulla concomitante elevazione nel sangue dei tassi di bilirubina e di transaminasi.

Anche in epoca precedente alle osservazioni di De Ritis, Coltorti e Giusti sulle modificazioni enzimatiche del siero di malati di epatite virale si era già cercato di correlare in qualche modo l'andamento clinico della malattia e le alterazioni anatomopatologiche epatiche con talune determinazioni ematochimiche, in particolare con la bilirubinemia e con le reazioni di sierolabilità colloidale (Hoagland; Kunkel, Labby ed Hoagland; Sherlock).

E' evidente, quindi, che l'analisi delle interrelazioni realmente esistenti fra i valori delle varie frazioni bilirubinemiche e quelli delle attività transaminasiche del siero nei casi di epatite virale viene suggerita da validi presupposti scientifici ed ha, oltretutto, finalità di notevole interesse clinico e biologico.

Lo studio è stato condotto su un gruppo di 446 individui affetti da epatite acuta itterigena in fase iniziale, di cui 250 di sesso maschile. Gran parte (238 maschi e 152 femmine) presentava anche una forma di tubercolosi polmonare in vario stadio evolutivo, con una predominanza, però, di tisi cronica e di lesioni parenchimali a prevalente componente produttiva.

Ovvie ragioni pratiche, oltre che di carattere clinico, non hanno consentito una maggiore omogeneità statistica del contingente di soggetti in esame, per cui i risultati conseguiti devono essere interpretati sulla base di una valutazione analitica molto rigorosa.

Sono presi in considerazione i valori ematochimici più significativi in siffatte situazioni patologiche del fegato: la bilirubinemia totale e frazionata e le due transaminasi sieriche SGOT e SGPT. Le relazioni statistiche intercorrenti fra dette variabili vengono studiate mediante appropriate metodiche, attribuendo una particolare importanza all'esame della dispersione dei valori della bilirubinemia nei confronti degli indici della transaminasemia con la determinazione dei coefficienti di correlazione.

L'analisi dei dati ottenuti ha permesso interessanti osservazioni ed ha consentito deduzioni di fisiopatologia di considerevole portata. Si rileva innanzitutto che la principale turba del ricambio bilirubinico è sta-

TAV. 1 — VALORI MEDI ( $\bar{x}$ ) E RELATIVI SCOSTAMENTI MEDI ( $\sigma_x$ ) DELLE TRANSAMINASI SIERICHE E DELLA BILIRUBINEMIA IN SOGGETTI AFFETTI DA EPATITE ACUTA ITTERICA E TUBERCOLOSI, DISTINTI PER SESSO (a)

DETERMINAZIONI EMATOCHIMICHE	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	$\bar{x}$	$\sigma_x$	$\bar{x}$	$\sigma_x$	$\bar{x}$	$\sigma_x$
SGOT . . . . .	478	423	480	525	479	471
SGPT . . . . .	541	533	415	445	486	501
SGOT/SGPT . . . . .	1,19	0,79	1,22	0,56	1,20	0,70
Bilirubinemia totale . . . . .	7,43	4,32	8,56	6,94	7,92	5,66
Bilirubinemia diretta pronta . . . . .	3,92	2,40	3,78	2,07	3,86	2,19
Bilirubinemia diretta ritardata . . . . .	1,70	1,07	1,35	0,90	1,55	1,02
Bilirubinemia diretta totale . . . . .	5,63	3,10	5,78	3,44	5,69	3,26
Bilirubinemia indiretta . . . . .	2,50	1,87	2,71	4,31	2,59	3,22
Bilirubinemia diretta/indiretta . . . . .	2,75	1,27	3,55	2,19	3,09	1,80
Bilirubinemia diretta pronta / ritardata . . . . .	2,47	1,13	3,45	2,26	2,89	1,77

(a) I valori sono stati ottenuti su un numero diverso di osservazioni.

ta rappresentata dalla comparsa in circolo di una quota notevole di bilirubinemia diretta per un ostacolo alla normale eliminazione della bilirubina glicuronoconiugata con la bile.

L'eccedenza della frazione diretta di bilirubinemia su quella libera non glicuronata è stata più evidente nelle femmine così come i valori registrati per la diretta pronta sulla monoglicuronata (tav. 1). Poiché si è avuto analogo comportamento dell'indice SGOT/SGPT, possiamo affermare che in generale esiste un certo parallelismo fra le alterazioni della bilirubina e quelle delle aminoferasi negli individui affetti da epatite itterica acuta. Analizzando poi più dettagliatamente le interrelazioni fra transaminasemia e bilirubinemia, si nota che le variabili SGOT e SGPT hanno presentato in genere correlazioni positive, viceversa sono state negative quelle della variabile SGOT/SGPT (tav. 2). Più particolarmente

TAV. 2 — RELAZIONE STATISTICA DI TIPO LINEARE TRA I VALORI DELLE TRANSAMINASI SIERICHE E DELLA BILIRUBINEMIA IN SOGGETTI AFFETTI DA EPATITE ACUTA ITTERICA E TUBERCOLOSI

VARIABILI CONFRONTATE	Costante (a)	Coefficiente di regressione	Coefficiente di correlazione
SGOT e bilirubinemia totale . . . . .	8,36	— 0,0009	— 0,08
SGOT e bilirubinemia diretta pronta . .	3,43	0,0009	0,21
SGOT e bilirubinemia diretta ritardata .	1,45	0,0002	0,10
SGOT e bilirubinemia diretta totale . .	5,38	0,0007	0,10
SGOT e bilirubinemia indiretta . . . . .	3,07	— 0,0010	— 0,15
SGOT e bilirubinemia diretta/indiretta .	2,81	0,0007	0,68
SGOT e bilirubinemia diretta pronta / ritardata . . . . .	2,85	0,0001	0,52
SGPT e bilirubinemia totale . . . . .	7,70	— 0,0003	— 0,03
SGPT e bilirubinemia diretta pronta . .	3,40	0,0010	0,22
SGPT e bilirubinemia diretta ritardata .	1,50	0,0001	0,06
SGPT e bilirubinemia diretta totale . .	5,37	0,0007	0,11
SGPT e bilirubinemia indiretta . . . . .	2,98	— 0,0008	— 0,13
SGPT e bilirubinemia diretta/indiretta .	2,81	0,0007	0,58
SGPT e bilirubinemia diretta pronta / ritardata . . . . .	2,76	0,0003	0,47
SGOT/SGPT e bilirubinemia totale . . .	9,33	— 1,4571	— 0,20
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta pronta	5,20	— 1,0954	— 0,36
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta ritardata . . . . .	1,93	— 0,3106	— 0,22
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta totale	7,56	— 1,5699	— 0,34
SGOT/SGPT e bilirubinemia indiretta . .	3,46	— 0,7313	— 0,16
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta/indiretta . . . . .	3,85	— 0,6247	— 0,41
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta pronta/ritardata . . . . .	3,56	— 0,5567	— 0,73

(a) Ordinata all'origine.

si è potuto rilevare che al crescere dei valori delle attività transaminasiche del siero crescono anche quelli delle frazioni bilirubinemiche mono- e di-glicuronata, mentre la bilirubinemia totale e quella libera diminuiscono con l'aumentare delle aminoferasi. Parimenti, un incremento del rapporto SGOT/SGPT si accompagna quasi sempre ad un abbassamento dei tassi sierici di bilirubina e delle sue frazioni. Tuttavia le variazioni differenziali sono minime, come si può dedurre dai coefficienti angolari delle rette di regressione che raggiungono valori compresi fra  $-0,3$  e  $-1,6$  risultando, al contrario, elevati gli indici delle ordinate all'origine soprattutto per le variabili dipendenti: bilirubinemia totale e glicuronata.

E' stata notata, inoltre, un'evidente influenza del quadro anatomico-clinico di tubercolosi, in quanto i soggetti tubercolotici si sono comportati in modo diverso sia fra di loro, secondo la forma evolutiva di malattia, che nei confronti degli itterici indenni da manifestazioni tubercolari in atto. Un dato di particolare rilievo è, comunque, rappresentato dalla minore compromissione colostatica, che compensa il più accentuato danno epatocitario in questi pazienti, i quali hanno fatto registrare livelli ematici di bilirubina coniugata in rapporto alla frazione libera più bassi di quelli osservati per il campione di controllo (tav. 3). Infine, gli individui affetti da tisi cronica oppure da un processo attivo

TAV. 3 — VALORI MEDI ( $\bar{x}$ ) E RELATIVI SCOSTAMENTI MEDI ( $\sigma_x$ ) DELLE TRANSAMINASI SIERICHE E DELLA BILIRUBINEMIA IN SOGGETTI AFFETTI DA EPATITE ACUTA ITTERICA E DA TUBERCOLOSI (a)

DETERMINAZIONI EMATOCHIMICHE	SOGGETTI CON EPATITE VIRALE E TBC									
	Soggetti non tbc con epatite virale		Tbc postprimaria							
			Tbc primaria		prevalentemente essudativa				prevalentemente produttiva	
	$\bar{x}$	$\sigma_x$	$\bar{x}$	$\sigma_x$	$\bar{x}$	$\sigma_x$	$\bar{x}$	$\sigma_x$	$\bar{x}$	$\sigma_x$
SGOT . . . . .	340	258	245	91	681	584	505	364	508	610
SGPT . . . . .	393	343	253	118	554	545	585	519	472	568
SGOT/SGPT . . . . .	0,96	0,24	1,05	0,19	1,37	0,73	1,25	0,98	1,23	0,53
Bilirubinemia totale . . . . .	13,55	8,67	3,32	2,46	8,08	2,68	7,15	4,62	7,04	3,68
Bilirubinemia diretta pronta . . . . .	4,14	2,87	4,14	0,19	5,00	1,32	3,90	2,93	3,20	1,40
Bilirubinemia diretta ritardata . . . . .	0,72	0,17	1,00	0,09	1,84	0,76	1,35	0,97	1,83	1,17
Bilirubinemia diretta totale . . . . .	7,60	4,56	5,13	0,27	6,85	1,87	5,25	3,87	5,02	2,45
Bilirubinemia indiretta . . . . .	1,78	0,71	1,42	0,22	2,48	0,67	2,42	2,20	1,94	1,32
Bilirubinemia diretta/indiretta . . . . .	4,49	3,55	3,73	0,77	2,88	0,84	2,80	1,63	2,96	1,22
Bilirubinemia diretta pronta/ritardata . . . . .	5,13	2,82	4,17	0,17	3,59	2,62	2,77	1,06	2,06	0,88

(a) Vedi nota tavola 1.

di tubercolosi polmonare con caratteristiche morfologiche prevalentemente produttive hanno presentato più peculiari aspetti di comportamento (tav. 4). Vi è da considerare, però, che essi erano i più numerosi, per cui si può dedurre che gli altri gruppi in cui si suddivide la casistica non abbiano fatto altro che aumentare la dispersione dei valori, data la loro scarsa omogeneità di distribuzione. Ad ogni modo, i dati più importanti sono risultati i rapporti fra le frazioni diretta/indiretta di bilirubinemia totale e pronta/ritardata di bilirubinemia coniugata. Scarsamente significative, invece, si sono dimostrate la bilirubinemia totale e quella indiretta.

Le osservazioni scaturite dall'indagine si compendiano, in ultima analisi, in un netto parallelismo fra le elevazioni bilirubinemiche e quel-

TAV. 4 — RELAZIONE STATISTICA DI TIPO LINEARE TRA I VALORI DELLE TRANSAMINASI SIERICHE E DELLA BILIRUBINEMIA IN SOGGETTI AFFETTI DA EPATITE ACUTA ITTERICA E TUBERCOLOSI POLMONARE PRODUTTIVA

VARIABILI CONFRONTATE	Costante (a)	Coefficiente di regressione	Coefficiente di correlazione
SGOT e bilirubinemia totale . . . . .	6,83	0,0007	0,05
SGOT e bilirubinemia diretta pronta . .	1,95	0,0039	0,48
SGOT e bilirubinemia diretta ritardata .	0,84	0,0010	0,38
SGOT e bilirubinemia diretta totale . .	2,79	0,0050	0,45
SGOT e bilirubinemia indiretta . . . . .	2,77	—0,0007	—0,11
SGOT e bilirubinemia diretta/indiretta .	1,19	0,0032	0,70
SGOT e bilirubinemia diretta pronta / ritardata . . . . .	1,92	0,0017	0,57
SGPT e bilirubinemia totale . . . . .	6,80	0,0006	0,07
SGPT e bilirubinemia diretta pronta . .	2,79	0,0018	0,37
SGPT e bilirubinemia diretta ritardata .	1,08	0,0004	0,27
SGPT e bilirubinemia diretta totale . .	3,87	0,0023	0,35
SGPT e bilirubinemia indiretta . . . . .	2,62	—0,0003	—0,09
SGPT e bilirubinemia diretta/indiretta .	1,84	0,0016	0,57
SGPT e bilirubinemia diretta pronta / ritardata . . . . .	2,18	0,0010	0,54
SGOT/SGPT e bilirubinemia totale . . .	8,12	—0,7703	—0,16
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta pronta	5,55	—1,2385	—0,47
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta ritardata . . . . .	1,76	—0,3079	—0,36
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta totale	7,31	—1,5428	—0,45
SGOT/SGPT e bilirubinemia indiretta . .	2,70	—0,2101	—0,11
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta / indiretta . . . . .	3,77	—0,7402	—0,51
SGOT/SGPT e bilirubinemia diretta pronta/ritardata . . . . .	3,80	—0,7698	—0,81

(a) Ordinata all'origine.

le delle attività delle aminoferasi, che assume notevole valore diagnostico e prognostico nella pratica clinica. In effetti, l'incremento relativo della quota monoglicuronata di bilirubina e quello effettivo della bilirubina diretta totale nel sangue dei soggetti esaminati sono l'espressione più lampante tanto dell'incapacità dell'epatocita a trasformare il monoglicuronato in diglicuronato con abnorme accumulo del primo per alterazione di quei sistemi enzimatici che sovrintendono all'elaborazione della bilirubina quanto della diminuita eliminazione biliare.

I risultati suddescritti, mentre confermano l'importanza della contemporanea determinazione della bilirubinemia frazionata e della transaminasemia nell'epatite virale, ripropongono il problema della valutazione di quanto nell'etiopatogenesi dell'ittero, spetti al danno epatocellulare in senso stretto e di quanto, invece, debba ascrivarsi ad altri meccanismi patogenetici, fra cui in primo luogo la colostasi intraepatica. E' indubbio, ad ogni modo, che nei soggetti con ittero più intenso si sia associata al momento epatocitico una chiara componente colostatica. Infatti, le capacità di coniugazione della cellula epatica sono, in condizioni fisiologiche, assai elevate, sicché, quando l'emocateresi è normale, sono impegnate solo in minima parte e sono quindi capaci di far fronte a condizioni di maggiore richiesta in qualsiasi situazione patologica. La glicuronoconiugazione della bilirubina, sia che essa avvenga in seno all'epatocita sia in seno alle cellule istiocitarie, anche se diminuita rispetto al fabbisogno, come lascia pensare l'incremento relativo della quota indiretta, non sembra, pertanto, impedita. L'aliquota di bilirubinemia diretta rappresenta nei casi di ittero studiati dal 60 all'80% della bilirubinemia totale, essendo naturalmente tanto più elevata quanto maggiore presumibilmente è la colostasi intraepatica. Appare molto verosimile, dunque, che alla patogenesi dell'ittero contribuisca in modo determinante un deficit della capacità di eliminazione della bilirubina attraverso le vie biliari o per un difetto del trasporto della bilirubina coniugata dall'epatocita ai canalicoli biliari oppure per un ostacolo al deflusso biliare stesso, con conseguente passaggio in circolo di glicuronoconiugati bilirubinici. La diminuita eliminazione biliare della bilirubina determinerebbe così in via secondaria un accumulo di glicuronidi bilirubinici nell'epatocita che a sua volta condiziona poi in senso negativo anche il passaggio della bilirubina libera nella cellula epatica con conseguente aumento dei suoi livelli ematici. In queste condizioni la sofferenza dei meccanismi di coniugazione della bilirubina, secondo Coltorti e Di Simone, può derivare almeno in parte dal sovraccarico stesso dei glicuronidi già formati, capace di indurre inibizione della reazione glicuroniltransferasica, nonostante il livello enzimatico cellulare non venga sostanzialmente depresso. A riprova di questa ipotesi gli Autori sostengono i risultati di ricerche « in vitro » e di patologia comparata

eseguite da Careddu, Apollonio e Cabassa; da Chojecki e Kern; da Isselbacher e Mc Carthy e da Schoenfield, Bollman e Hoffman. D'altra parte nell'epatite virale umana è stato evidenziato da Careddu, Mereu e Apollonio un difetto di glicuronoconiugazione di N-acetil-p-aminofenolo, attraverso un prolungamento del semiperiodo di permanenza della sostanza nel sangue. Ma non è detto che siffatta condizione debba necessariamente verificarsi con una riduzione dell'attività glicuroniltransferasica o, comunque, mediante una lesione biochimica che interessi ad un qualsiasi altro livello la sequenza metabolica responsabile della glicuronococoniugazione. Secondo Villa anche una « insufficienza energetica dell'epatocita » potrebbe in via indiretta deprimere, in corso di epatite virale, la capacità glicuronante del fegato per alterazione dei sistemi di rifornimento di intermediari fosforilati ad alto contenuto di energia. Ne deriva che non è attribuibile allo stato itterigeno epatitico una base fisiopatologica univoca, potendosi prospettare teoricamente una serie di meccanismi patogenetici vari, che comprendono danni metabolici, probabilmente multipli, dell'epatocita, fenomeni di disorganizzazione architettoria del fegato legati alla necrosi parenchimale ed infine fatti di colostasi intraepatica.

La maggior parte degli Autori (Beretta Anguissola; Bollman; Bonomo e Colombo; Camarri, Verme e Gioannini; Gaidano; Gaidano, Cravarrio e Pagliardi; Gambigliani Zoccoli e Amerio; Hoffman, Whitcomb, Butt, e Bollman; Monasterio e Maggiore; Villa) si sono trovati concordi nel ritenere che la determinazione della ripartizione percentuale delle due frazioni della bilirubinemia diretta può fornire utili ragguagli sull'integrità o meno del parenchima epatico nella sua funzione bilirubino-elaboratrice, in quanto il prevalere nel siero della quota monoglicuronata rispetto alla diglicuronata esprime un danneggiamento dell'epatocita nella sua capacità di coniugare la bilirubina derivata dal normale catabolismo emoglobinico. Camarri, Verme e Gioannini; Ciampi; Mc Gill, Hoffman e Bollman; Monasterio e Maggiore sostengono, però, che detti reperti di laboratorio non rivestono alcuna importanza pratica per la differenziazione clinica delle diverse forme di ittero, nè forniscono sempre sicuri elementi informativi circa l'entità della sofferenza parenchimale. Viceversa, per Albano e Giacobazzo, per Bollman, per Bonomo e Colombo, per Gambigliani Zoccoli e Amerio, per Gambigliani Zoccoli e Franzini, per Gambigliani Zoccoli, Nebbia, Ghiringhelli e De Blasiis il dosaggio delle varie frazioni bilirubinemiche può servire, oltre che a differenziare le diverse forme di ittero, anche ad apprezzare l'esistenza o lo stabilirsi e l'evolversi di un danno funzionale epatocellulare. A parte queste diverse interpretazioni, le correlazioni osservate fra il comportamento della bilirubinemia e quello della transaminasemia, oltre ai rapporti reciproci intercorrenti fra le quote percentuali delle frazioni bilirubinemiche, confermano ancora una volta l'importanza della determinazione e



del confronto dei due tests, importanza d'indiscutibile significato fisiopatologico e clinico tanto che la valutazione quantitativa delle attività transaminasiche del siero ha meritato a giusta ragione la denominazione di « biopsia organo-plasmatica » (Fossati e Vitiello).

Infine, lo studio dei malati di tubercolosi, mentre ha permesso di osservare in questi soggetti una minore colostasi intraepatica ed una più accentuata compromissione delle capacità di glicuronoconiugazione del fegato nei confronti del gruppo di controllo, conferma lo scarso significato da attribuirsi, quale fattore etiopatogenetico favorente l'epatite virale, alle diverse caratteristiche morfologiche del quadro tubercolare (Salomone), il cui decorso clinico non sembra, fra l'altro, subire un peggioramento a causa della malattia itterigena concomitante.

La presente indagine consente, pertanto, le seguenti conclusioni:

- esiste una correlazione fra le elevazioni nel sangue delle attività transaminasiche e della bilirubina;
- le modificazioni quantitative osservate nei rapporti reciproci delle frazioni bilirubinemiche dimostrano la complessità etiopatogenetica dell'ittero che, nei casi studiati, può essere attribuito perlomeno a due fattori principali: al difetto della glicuronoconiugazione ed alla colostasi intraepatica;
- la determinazione dei valori ematochimici presi in esame risulta utile ai fini della diagnosi, della terapia e della prognosi dell'epatite acuta itterica.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno condotto uno studio su 446 soggetti di ambo i sessi con epatite virale, di cui 390 erano anche affetti da tubercolosi, per indagare sulle eventuali relazioni statistiche esistenti fra le modificazioni dei livelli ematici delle attività transaminasiche e quelle della bilirubinemia totale e frazionata. E' stato così possibile mettere in evidenza come le costanti biometaboliche prese in considerazione abbiano, in caso di ittero epidemico, un comportamento parallelo che rispecchia, oltre ai complessi meccanismi patogenetici della sindrome itterigena, anche la situazione fisiopatologica che viene a determinarsi nell'epatite acuta per la necrosi dovuta all'azione citolitica dei virus epatitici e per la colostasi intraepatica secondaria alla diminuita eliminazione biliare. I risultati conseguiti stanno ad indicare, pertanto, il valore clinico dei tests impiegati, di significato diagnostico, terapeutico e prognostico.

#### RESUME

Les Auteurs ont effectué une étude sur 446 sujets des deux sexes atteints de hépatite à virus, dont 390 étaient affectés également de tuberculose, au fin d'étudier les relations statistiques éventuelles existant entre les modifications des niveaux hématiques des activités transaminasiques et les modifications de la bilirubinémie totale et fractionnée. Il a été ainsi possible de faire ressortir que les constantes biométaboliques considérées, dans le cas d'ictère épidémique ont un comportement parallèle qui reflète, outre aux mécanismes complexes pathogéniques du syndrome ictérique, aussi la situation physiopathologique provoquée par l'hépatite aiguë, à cause de la nécrose due à l'action cytolitique des virus hépatitiques et à cholostase intrahépatique découlant de l'élimination biliaire diminuée. Les résultats obtenus indiquent, pourtant, la valeur clinique des tests utilisés, très significatifs du point de vue diagnostique, thérapeutique et pronostique.

## SUMMARY

The Authors carried out a study on 446 subjects of both sexes affected with viral hepatitis, 390 of which were suffering also from tuberculosis, in order to study the possible statistical relations between the changes in haematic levels of transaminasic activities and those in the total and fractionated bilirubinemia. It was thus possible to point out the parallel behaviour of the biometabolic constants considered in case of epidemical icterus. Such a behaviour reflects the complex pathogenic mechanisms of the icterogenic syndrome, as well as the physiopathological situation taking place in the acute hepatitis because of the necrosis due to the cytolytic action of hepatic virus and the interhepatic colostasis resulting from the reduced biliary elimination. The results obtained show, therefore, the clinical value of the tests used, having a diagnostic, therapeutical and prognostic significance.

## BIBLIOGRAFIA

- ALBANO O. e GIACOVAZZO M.: *Il comportamento del quadro bilirubinemico nell'epatite virale*. Progr. Med., 1958, 14, 225.
- BERETTA ANGIUSSOLA A.: *Gli itteri*. Min. Med., 1963, 54, 3597, 3637, 3681, 3725 e 3761.
- BILLING B. H.: *A chromatographic method for the determination of the three bile pigments in serum*. J. Clin. Path., 1955, 8, 126.
- BILLING B. H.: *The three serum bile pigments in obstructive jaundice and hepatitis*. J. Clin. Path., 1955, 8, 130.
- BILLING B. H., COLE P. G. e LATHE G. A.: *The excretion of bilirubin as a di-glucuronide giving the direct van den Bergh reaction*. Biochem. J., 1957, 65, 774.
- BOLLMAN J. L.: *Newer knowledge on bilirubin metabolism as worked out in the experimental laboratory and applied to humans with obstructive jaundice and hepatocellular disease*. Gastroenterology, 1959, 36, 169.
- BONOMO E. e COLOMBO B.: *Sul comportamento dei bilirubin-glicuronidi sierici nell'ittero da ritenzione*. Progr. Med., 1959, 15, 334.
- CAMARRI E., VERME G. e GIOANNINI P.: *I glicuronidi della bilirubina in patologia epatica*. Arch. Maragliano, 1961, 17, 27.
- CARAFOLI E., GAMBLE R. L. e LEHNINGER A. L.: *Rebounds and oscillations in respiration-linked movements of Ca<sup>++</sup> and H<sup>+</sup> in rat liver mitochondria*. J. Biol. Chem. 1966, 241, 2644.
- CAREDDU P., APOLLONIO T. e CABASSA N.: *Modificazioni indotte dal cortisone e dall'acido orotico sul quadro istologico e sui processi di coniugazione della bilirubina nell'epatite virale del topo*. Acta Vitam., 1960, 14, 15.
- CAREDDU P., MEREU T. e APOLLONIO T.: *Studi sulla glicuroconiugazione nell'epatite infettiva*. Min. Ped., 1961, 13, 1614 e 1619.
- CHOJECKI Z. e KERN F.: *The effect of dietary cirrhosis and CCl<sub>4</sub> poisoning on glucuronyl-transferase activity in rat liver*. Clin. Res., 1959, 7, 391.
- CIAMPI G.: *Valore della determinazione dei glicuronidi bilirubinici nella diagnosi degli itteri*. Progr. Med., 1963, 19, 769.
- COLE P. G., LATHE G. H. e BILLING B. H.: *Separation of the bile pigments of serum, bile and urine*. Biochem. J., 1954, 57, 514.
- COLTORTI M. e DI SIMONE A.: *Metabolismo della bilirubina e fisiopatologia degli stati iperbilirubinemici*. Med. Intern., 1967, 75, 42 (n. 8).
- DE RITIS F., COLTORTI M. e GIUSTI G.: *Attività transaminastiche del siero nell'epatite virale*. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1955, 31, 394.
- EGGER E. e RAPOPORT S.: *Role of non-covalent bonds for the holding, activation and release of mitochondrial enzymes*. Nature, 1963, 200, 240.
- FOSSATI C. e VITIELLO L.: *Ulteriore contributo allo studio delle transaminasi sieriche in un gruppo di 380 pazienti affetti da tubercolosi polmonare primaria e postprimaria*. Quad. Sclavo Diagn., 1968, 4, 204.
- GAIDANO G. P.: *Diagnostica degli itteri*. Ed. Min. Med., Torino, 1963.
- GAIDANO G., CRAVARIO A. e PAGLIARDI E.: *Comportamento dei glicuronidi della bilirubina negli itteri a reazione diretta*. Min. Med., 1961, 52, 206.
- GAMBIGLIANI ZOCOLI A. e AMERIO A.: *Studi sulla bilirubinemia. Metodo per la determinazione frazionata della bilirubina diretta ed indiretta*. Progr. Med., 1947, 3, 173.
- GAMBIGLIANI ZOCOLI A. e FRANZINI C.: *La diagnostica funzionale delle epatopatie*. Ed. Min. Med., Torino, 1952.

- GAMBIGLIANI ZOCCOLI A., NEBBIA L., GHIRINGHELLI L. e DE BLASIIIS M.: *I pigmenti biliari del siero itterico*. Min. Med., 1959, 50, 69.
- HOAGLAND C. L.: *Infections hepatitis: a review of 200 cases*. JAMA, 1946, 130, 615.
- HOFFMAN H. N., WHITCOMB F. F., BUTT H. R. e BOLLMAN J. L.: *Bile pigments in jaundice*. J. Clin. Inv., 1960, 39, 132.
- KUNKEL H. G., LABBY D. H. e HOAGLAND C. L.: *Chronic liver disease following infectious hepatitis, - I: Abnormal convalescence from initial attack*. Ann. Int. Med., 1947, 27, 202.
- ISSELBACHER K. e MC CARTHY E.: *Effect of carbon tetrachloride upon glucuronide formation by guinea pig liver*. Proc. Soc. Exp. Biol., 1960, 103, 819.
- MC GILL D. B., HOFFMAN H. N. e BOLLMAN J. L.: *Serum bile pigments fractions during the course of jaundice*. Gastroenterology, 1962, 43, 261.
- MONASTERIO G. e MAGGIORE O.: *Metabolismo della bilirubina e fisiopatologia degli itteri*. Rec. Progr. Med., 1962, 32, 177.
- NOSSAL N. G. e HEPPEL L. A.: *The release of enzymes by osmotic shock from escherichia coli in exponential phase*. J. Biol. Chem., 1966, 241, 3055.
- RAPOPORT S., WAGENKNECHT C. e NIERADT HIEBSCH C.: *The conversion of mitochondrial DPNH-cytochrome C-reductase into diaphorase: formation and properties of a soluble diaphorase*. Acta Biol. Med. Germ., 1959, 3, 292.
- REED L. J. e COX D. J.: *Macromolecular organization of enzyme systems*. Ann. Rev. Biochem., 1966, 35, 57.
- ROSSI C. S., BIELAWSKI J. e LEHNINGER A. L.: *Separation of H<sup>+</sup> and OH<sup>-</sup> in the extramitochondrial and mitochondrial phases during Ca<sup>++</sup> activated electron transport*. J. Biol. Chem., 1966, 241, 1919.
- SALOMONE G.: *Il problema della virus-epatite in ambiente sanatoriale*. Atti IV Simp. Stat. Med. Roma, 1968.
- SCHMID R.: *Direct-reacting bilirubin, bilirubin glucuronide, in serum, bile, and urine*. Science, 1956, 124, 76.
- SCHMID R.: *The identification of direct-reacting bilirubin as bilirubin glucuronide*. J. Biol. Chem., 1957, 229, 881.
- SCHMID R., HAMMAKER L. e AXELROD J.: *The enzymatic formation of bilirubin glucuronide*. Arch. Bioch. Biophys. 1957, 70, 285.
- SCHOENFIELD J. J., BOLLMAN J. L. e HOFFMAN H.: *Sulfate and glucuronide conjugates of bilirubin in experimental liver injury*. J. Clin. Inv., 1962, 41, 133.
- SHERLOCK S.: *Biochemical investigations in liver disease: some correlations with hepatic histology*. J. Path. Bact., 1946, 58, 523.
- SMUCKLER E. A.: *Studies on carbon tetrachloride intoxication. - IV: Effect of carbon tetrachloride on liver slices and isolated organelles in vitro*. Lab. Inv., 1966, 15, 157.
- VILLA L.: *Introduzione al tema del simposio su « Biochimica e fisiopatologia dei pigmenti biliari »*. Min. Med., 1964, 55, 2523.
- VILLA L.: *La insufficienza energetica dell'epatocita*. Atti 4° Symp. Intern. Epatol., Chianciano, 1966.

Dott. VINCENZO SANTORO  
dell'Istituto di Statistica e Demografia dell'Università di Napoli

## LA MORTALITA' PER MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI NELLA CITTA' DI NAPOLI

### PREMESSA

Prima di illustrare la nostra ricerca riteniamo utile accennare alla configurazione demografico-economica di Napoli, su cui in ogni tempo molti Autori hanno svolto delle ricerche (a).

La Città si avvicina a 1.300.000 abitanti, è in forte espansione urbana, produce una parte rilevante dell'intero reddito della Campania, ed è uno dei più avanzati centri meridionali. Agli occhi della generalità degli osservatori, però, il Capoluogo partenopeo non riesce ad apparire con i medesimi tratti delle grandi città settentrionali in quanto in esso si riproducono gli intimi contrasti culturali, geopolitici ed economici delle regioni circostanti, che, per di più, in Napoli sono aggravati dalla disordinata vita cittadina.

Vecchie e nuove fonti statistiche permettono di avere una visione d'insieme dei diversi fenomeni economico-sociali delle grandi città (b).

---

(a) Cfr. NITTI F. S.: *La Città di Napoli*. Ed. Alvano, Napoli, 1902; MORTARA G.: *La popolazione delle grandi città italiane. Studio demografico*. UTET, Torino, 1908; BOTTI A.: *Il problema demografico-sanitario di Napoli nell'ora presente*. In « Questioni meridionali », agosto 1934; *Indici della ricostruzione*, a cura dell'Uff. Prov. Statistica di Napoli; *La miseria nelle grandi città. Aspetti della miseria a Napoli*. Relazione a cura di VIGORELLI E. in « Atti della Commissione parlamentare d'inchiesta sulla miseria in Italia e sui mezzi per combatterla », Roma, 1953; *Contributo allo studio della Città di Napoli*, a cura della Società per il risanamento di Napoli, Napoli, 1960 ed anni successivi; FONDI M.: *Espansione e funzioni dei quartieri occidentali di Napoli*. In « Atti del XVIII Congresso geografico italiano (Trieste, 4-9 aprile 1961) », Comitato permanente dei Congressi geografici italiani, Trieste, 1962; *Rapporto su Napoli: ritratto di una città*. Presentato da TAGLIACARNE G., promosso dal quotidiano « Roma », progettato e coordinato da PETRONE P.; CANCELLIERE G.: *Analisi demografica ed economica della Città di Napoli*. Ist. di statistica e demografia della Facoltà di Economia e Commercio dell'Univ. di Napoli, Liguori, Napoli, 1966; *Napoli dopo un secolo*. Autori vari, ESI, Napoli, 1969. — (b) Cfr. GIUSTI U.: *Le grandi città italiane nel primo quarto del XX secolo. Note statistiche*. Unione statistica delle città italiane, n. 4, Alfani e Venturi, Firenze, 1925; a cura dello stesso Autore e per la medesima Unione, diverse edizioni dell'*Annuario statistico delle città italiane*; ISTAT: *Caratteristiche demografiche ed economiche dei grandi Comuni*, vol. 1, 1961; vol. 2, 1963; vol. 3, 1965; INSTITUT INTERNATIONAL DE STATISTIQUE: *Statistiques démographiques des grandes villes. Tableaux. Série A, Population* n. 2 e 3, 1946-1953, 1952-1957.

Per quanto riguarda Napoli, la superficie abitata è in espansione, con beneficio dell'enorme addensamento della popolazione in certe zone centrali: al decentramento residenziale non corrisponde però un analogo sfoltimento delle attività « burocratico-amministrative », che, ancora accentrate nel vecchio centro urbano, determinano un flusso centripeto della popolazione. Rispetto all'imponente movimento naturale della popolazione, l'immigrazione netta è trascurabile: se la mortalità rimane elevata, la natalità raggiunge quote impressionanti e il conseguente notevole aumento della popolazione spiega la pleora di addetti ad occupazioni precarie ed a basso reddito. Il peso familiare che grava sui lavoratori sarebbe sopportabile se il sistema economico cittadino fosse diversamente strutturato e se l'analfabetismo fosse « aggredito » onde consentire ai giovani una qualificazione professionale. « In fondo alla questione napoletana », ha scritto F. Compagna « v'è una questione morale » (a).

#### ALCUNI PRINCIPALI INDICI DEMOGRAFICI E SOCIO-ECONOMICI DEI QUARTIERI DI NAPOLI

Della città di Napoli, che al censimento del 1961 aveva 117,27 km<sup>2</sup> di superficie e oltre 10.000 abitanti per km<sup>2</sup> e in cui la popolazione presente superava di appena l'1% quella residente, diamo alcuni importanti indici per quartiere nella tavola 1 (b).

I primi 12 quartieri della tavola costituiscono il centro storico, gli altri provengono dall'espansione dell'abitato al di là della vecchia cerchia, da scissioni di rioni preesistenti, da aggregazioni di Comuni soppressi. La densità per km<sup>2</sup> supera il doppio della media cittadina in 11 quartieri centrali ed a Fuorigrotta, lo rasenta a Vomero-Arenella ed a San Giovanni a Teduccio. Nelle zone caratterizzate dallo sviluppo delle attività economiche all'alta densità per km<sup>2</sup> si associa l'eccedenza di « forestieri » (temporaneamente presenti) sui residenti temporaneamente assenti. L'ampiezza delle famiglie è minore nei quartieri in espansione e in quelli centrali più « urbanizzati » (c). In 6 quartieri si ha un numero impressionante od ancora notevole di alloggi da considerare impropri; in tutti c'è relazione tra ampiezza delle famiglie, affollamento delle abitazioni e numero di stanze degli alloggi occupati. Nella media cittadina abbiamo 4,19 componenti per famiglia e 1,56 persone per stanza; l'affollamento è meno forte al centro (Mercato escluso) che in periferia, eccettuati in questa i quartieri di edilizia residenziale e quelli industriali di Bagnoli e Fuorigrotta.

(a) COMPAGNA F.: *Napoli e la questione meridionale*. In « Napoli dopo un secolo », già citato. — (b) Le tavole e i grafici sono riportati in appendice. — (c) Cfr. quanto scritto per Roma da ROSSI D.: *Aspetti dello sviluppo demografico ed edilizio di Roma*. Istituto di Demografia della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche ed Attuariali dell'Univ. di Roma, Roma, 1959.

La media cittadina di popolazione economicamente attiva (abbastanza bassa) è superata in 10 quartieri (un quarto dell'area urbana complessiva), i quali non sono tutti quelli sovrappopolati o con quoziente tra presenti e residenti superiore all'unità. In generale, poi, ad un numero maggiore di addetti all'industria corrisponde una bassa percentuale di persone economicamente attive, mentre al maggior numero di addetti alle attività terziarie (nei quartieri del centro) fa riscontro una più alta percentuale di economicamente attivi.

A proposito della mobilità degli abitanti, circa il 44% dei trasferimenti di residenza nel 1960-62 riguarda spostamenti all'interno dello stesso quartiere, con punte principali in Vomero-Arenella, San Carlo all'Arena e San Lorenzo. Delle 56 persone su 100 che cambiano quartiere la maggior parte lascia le zone centrali per trasferirsi al di fuori della cinta storica.

Punte di supernatalità, nonostante la già elevata media cittadina, si notano in quartieri sia di vecchio che di recente assestamento urbano, anche non densamente abitati e non sovraffollati. La mortalità infantile è elevata specialmente nelle più congestionate zone centrali (ma anche nei quartieri residenziali).

#### LA MORTALITA' PER MALATTIE EPATOBILIARI

In Italia alcune città del Settentrione (soprattutto Genova e Bologna) hanno la più elevata mortalità generale, mentre le città meridionali presentano la più alta mortalità per malattie dell'apparato digerente. In Campania, Napoli presenta una mortalità per tutte le cause che, malgrado abbia un andamento in diminuzione nel corso del tempo, è più elevata di quella degli altri Comuni della regione, una mortalità per malattie dell'apparato digerente in diminuzione (circa un decimo della mortalità generale) e quella per affezioni epatobiliari in aumento (tav. 2). Tale incremento si osserva soprattutto per la mortalità per cirrosi epatica che da sola rappresenta, a partire dal 1963, più del 70% di quella per le malattie epatobiliari in complesso: pertanto Napoli non ha contribuito a quella diminuzione della mortalità per cirrosi verificatasi nel Meridione che è stata una delle cause per cui le regioni settentrionali sono passate ai primi posti nella mortalità per tali malattie (a).

---

(a) MORTARA G.: *Alcune caratteristiche demografiche differenziali del Nord e del Sud d'Italia*. Ist. di Demografia della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche ed Attuariali dell'Univ. di Roma, pubbl. n. 5, Roma, 1960; FEDERICI N.: *Caratteristiche territoriali della mortalità in Italia*. In « Atti della XX Riunione scientifica della Società italiana di statistica (Roma, 29-30 ottobre 1960) », Roma, 1961; NADDEO A.: *La mortalità in Italia dopo il 1950*. Ist. di Demografia della Facoltà di Scienze Statistiche, Demografiche ed Attuariali dell'Univ. di Roma, pubbl. n. 3, Roma, 1959; ISTAT: *Tavole di mortalità per regioni e cause di morte della popolazione italiana 1960-62*. « Annali di Statistica », Anno 95, Serie VIII, vol. 19, Roma, 1966.

L'andamento stagionale della mortalità per malattie epatobiliari a Napoli presenta sensibili differenze rispetto a quello dell'Italia in complesso: va avvicinandosi a quello tipico delle altre malattie dell'apparato digerente (le morti in giugno, luglio e agosto tendono ad aumentare), pur presentando ancora i valori più alti nei mesi freddi e minore variabilità da mese a mese.

Per quanto riguarda il sesso, sia in Italia che a Napoli la mortalità femminile è inferiore a quella maschile; tuttavia a Napoli la supermortalità maschile è meno accentuata, soprattutto per la minore differenza che si riscontra per quanto riguarda la cirrosi tra maschi e femmine.

La distribuzione per età dei quozienti italiani di mortalità per cirrosi è rappresentata da una curva unimodale, asimmetrica verso le età avanzate: si hanno infatti valori di una certa entità a partire dal 35° anno circa e un valore modale in corrispondenza di un punto dell'intervallo compreso tra il 65° e il 70° anno.

Se esaminiamo le serie storiche della mortalità per cirrosi in Italia e a Napoli (a), osserviamo che i dati si prestano ad essere interpolati con buona approssimazione con funzioni paraboliche di secondo grado.

I parametri sono determinati con il classico metodo analitico dei minimi quadrati, dopo aver sostituito, in ciascuna serie, la successione degli anni di calendario, partente dal 1945, con altra successione, pure di ragione + 1, di valore 0 in coincidenza del termine centrale. Si hanno i seguenti risultati:

Italia (1945-1963)	$y = 13,242 + 0,691x + 0,009x^2$	$I_2 = 0,37\%$
Napoli (1945-1965)	$y = 10,731 + 0,574x + 0,028x^2$	$I_2 = 1,42\%$

Esiste inoltre una correlazione lineare tra la mortalità per malattie epatobiliari e mortalità per tutte le malattie dell'apparato digerente (periodo 1945-1965), con coefficiente di Bravais notevolmente negativo (—79,24% per l'Italia e —69,40% per Napoli) poiché nella graduale diminuzione della mortalità per malattie dell'apparato digerente quella per malattie epatobiliari ha agito da forza frenante.

(a) Cfr. DI COMITE L.: *Aspetti della mortalità da cirrosi epatica*. In « Annali della Facoltà di Economia e Commercio dell'Univ. di Bari ». Rossi Editore, Bari, 1966; DISTASO S.: *Sulla mortalità da malattie del fegato e delle vie biliari in Italia*. In « Annali della Facoltà di Economia e Commercio dell'Università di Bari ». Rossi Editore, Bari, 1967; BARBENSI G.: *Mortalità per altre malattie*. Relazione pubblicata in « Sviluppo della popolazione italiana dal 1861 al 1961 », Annali di statistica, serie VIII, vol. 17, Roma, 1965; *Annuario Statistico del Comune di Napoli*, a cura dell'UFFICIO DI STATISTICA DEL COMUNE, Napoli, Anno 1945 e successivi; ISTAT: *Annuari di Statistiche Sanitarie*; *Annuari di Statistiche Demografiche*; *Cause di morte negli anni 1943-48*; *Cause di morte 1887-1955*; *Bollettini mensili di statistica*; *Annuari statistici italiani*.

*Risultati di uno spoglio delle schede di morte relative al Comune di Napoli per il periodo 1960-1962*

La nostra ricerca è stata effettuata su 38.000 schede di morte del triennio 1960-62. Abbiamo classificato i morti per malattie epatobiliari secondo i numeri nosologici della classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte (dal n. 580 al n. 586), secondo le successioni morbose e le concause, nonché secondo il sesso, l'età, lo stato civile, il mese di decesso, il Comune di nascita, il luogo di residenza e quello di morte, la professione o la condizione non professionale, la posizione nella professione e il ramo di attività economica. Essi sono risultati 779, pari ad una media di 259 all'anno, di cui 120 per cirrosi, e al 26,23% dei morti per malattie dell'apparato digerente. Il 94% circa era in età di oltre 14 anni (33 celibi o nubili, 150 coniugati o separati legalmente, 63 vedovi o divorziati o di stato civile ignoto), il 95% di 10 anni ed oltre (36% in condizione professionale), l'81,5% residenti in Napoli, il 62% nati in città, il 62% morti nella propria abitazione; per il 63% erano state indicate delle concause di morte e per circa il 7% altri stati morbosi rilevanti.

Ci siamo avvalsi anche dei dati statistici pubblicati mensilmente e annualmente dall'Ufficio statistico del Comune di Napoli. E' da tener presente però che tali dati non coincidono con quelli delle statistiche ufficiali sia per la loro provvisorietà sia per il diverso metodo di spoglio: infatti, mentre l'ISTAT, secondo le norme dell'OMS, a cui ci siamo attenuti anche noi, considera causa di morte la malattia iniziale, il Comune di Napoli prende in considerazione la causa terminale. E' bene inoltre ricordare che i dati relativi ai morti per malattie epatobiliari tratti dalle pubblicazioni dell'ISTAT comprendono anche i morti per malattie del pancreas e che nell'attuale classificazione, in vigore praticamente dal 1954, tra le malattie epatobiliari sono incluse voci che precedentemente erano comprese tra le « altre malattie dell'apparato digerente ».

Per quanto riguarda i quozienti di mortalità, bisogna tener presente che si sono dovuti utilizzare i morti della popolazione presente e gli abitanti residenti, in quanto soltanto questi sono classificati per età, stato civile, attività economica, condizione professionale. Tuttavia i quozienti per quartiere sono costruiti in base alla popolazione presente: essi, inoltre, non sono influenzati, o lo sono in misura ridotta, dalla presenza o meno nel quartiere di ospedali, case di cura, ecc., in quanto la maggioranza dei decessi per malattie epatobiliari risulta avvenuta a domicilio.

*Sesso e classe di età* — Nella tavola 3 i quozienti medi annui di mortalità per tutte le cause, per malattie dell'apparato digerente, per malattie epatobiliari in complesso, per cirrosi epatica e per le rimanenti epatopatie di Napoli nel periodo 1960-62 sono posti a confronto con quelli del triennio 1950-52 e con quelli italiani del triennio 1960-62.



La mortalità generale a Napoli è diminuita (in particolare è in diminuzione nelle femmine fino a 14 anni di età e in entrambi i sessi nell'età giovanile e matura, mentre è in aumento nell'età senile) ma in entrambi i sessi e in tutte le età è superiore a quella italiana (nella classe di età fino a 14 anni è addirittura più del doppio). Il rapporto tra i sessi alla morte, a Napoli meno favorevole alle femmine di quanto non sia in Italia, da un triennio all'altro ha visto crescere nelle diverse classi di età, quella 35-45 anni esclusa, il contingente dei maschi.

La mortalità per malattie dell'apparato digerente è di molto superiore alla media nazionale, anche se risulta ridotta nel 1960-62 (82,82 per 100.000 abitanti) rispetto al 1950-52 (107,14). La supermortalità maschile, che si riscontra anche per questo gruppo di cause di morte, è inferiore a quella dell'intero Paese.

La mortalità per malattie epatobiliari è aumentata in ambedue i sessi e in ogni classe di età, pur restando nel complesso e nel sesso maschile inferiore a quella italiana. A Napoli, rispetto alla media nazionale, sono colpite più le femmine che i maschi e dal 1950-52 al 1960-62 tale supermortalità femminile si è ridotta soltanto per le età da 54 a 64 anni.

La mortalità per cirrosi epatica, mentre nel 1950-52 aumentava con il crescere dell'età, nel 1960-62 aumenta, come in Italia, solo fino alla classe di età 65-75 anni e diminuisce nelle età avanzate. Se nell'intero Paese muoiono per cirrosi circa 40 femmine per 100 maschi, a Napoli, ove nel 1950-52 ne morivano circa 62, ne muoiono 80: la mortalità maschile è diminuita ed è meno della metà di quella italiana.

La mortalità per altre malattie epatobiliari è aumentata considerevolmente, soprattutto per i maschi e in tutte le classi di età (per lo più aumenta con il crescere dell'età), ed a Napoli è più elevata che in Italia, tranne che da 75 anni in poi. Mentre nell'intero Paese muoiono per queste malattie più femmine che maschi (134,57%), a Napoli si ha una leggera prevalenza maschile.

Dai dati riportati nella tavola 3 risulta quindi che Napoli presenta lineamenti propri per quanto riguarda sia le malattie dell'apparato digerente sia quelle epatobiliari in generale e la cirrosi in particolare. Riportiamo per le varie cause considerate i quozienti di mortalità più elevati osservati a Napoli ed in Italia nel periodo 1960-62, con l'indicazione del sesso e della classe di età interessati:

CAUSE DI MORTE	NAPOLI			ITALIA		
	Sesso	Classe di età (anni)	Quozienti (a)	Sesso	Classe di età (anni)	Quozienti (a)
Malattie epatobiliari . . . . .	M	65-75	123,71	M	65-75	181,99
<i>Cirrosi</i> . . . . .	M	65-75	73,94	M	65-75	152,37
<i>Altre</i> . . . . .	M	65-75	49,77	F	75 e +	67,15
Malattie apparato digerente .	M	75 e +	487,77	M	75 e +	450,02
Tutte le cause . . . . .	M	75 e +	13.598,31	M	75 e +	12.262,43

(a) Per 100.000 abitanti.

Essendo noti per il periodo 1960-62 i quozienti di mortalità per causa e per classi di età a Napoli ed in Italia ( $q_x$ ) ed essendo nota la struttura per età della popolazione al censimento del 1951, possiamo calcolare i quozienti di mortalità corretti secondo i pesi demografici del 1951 ( $\bar{q}_x$ ), misurando così l'influenza avuta dalla diversa distribuzione per età della popolazione nel 1961:

CAUSE DI MORTE	NAPOLI		ITALIA	
	$\bar{q}_x$	$q_x$	$\bar{q}_x$	$q_x$
Malattie epatobiliari . . . . .	21,02	21,95	23,18	26,23
<i>Cirrosi</i> . . . . .	9,61	10,14	16,48	18,67
<i>Altre</i> . . . . .	11,37	11,81	6,66	7,56
Malattie apparato digerente .	84,48	82,82	54,33	59,45
Tutte le cause . . . . .	1.079,38	1.071,69	845,97	960,40

La frequenza dei morti per cirrosi in alcune grandi città negli ultimi anni non sembra in relazione con le caratteristiche economico-sociali: infatti, si hanno 50 deceduti per cirrosi su 100 morti per malattie epatobiliari sia a Bari che a Genova, 75 sia a Napoli che a Torino e 80 a Roma (tav. 4). Questi dati provengono dalle cifre assolute comprese nelle pubblicazioni periodiche degli Uffici statistici comunali.

*Residenza e domicilio* — Nel periodo 1960-62 su 100 morti per malattie epatobiliari della popolazione presente circa 18 erano non residenti nel Comune (tav. 5). I quartieri nei quali si avevano valori superiori alla media comunale erano: Vomero-Arenella (30,19), Stella (30,14), San Lorenzo (27,62), San Carlo all'Arena (25,56), Pendino (22,22) e Mercato (20,00).

I valori più alti della mortalità per malattie epatobiliari si riscontrano nei quartieri di Mercato, Stella, Montecalvario, Chiaia, Vomero-Arenella, San Carlo all'Arena, San Lorenzo e Pendino, disposti a forbice nel centro cittadino, da San Carlo all'Arena verso il mare, attorno ai quartieri di San Giuseppe e Porto nei quali si osservano valori molto bassi (graf. 1). Le zone di recente urbanizzazione e quelle periferiche presentano quozienti inferiori alla media cittadina (21,95 per 100.000 abitanti). A questa distribuzione territoriale corrisponde grosso modo quella della mortalità per tutte le cause (graf. 2): il calcolo dell'indice di cograduazione del Gini in base alle graduatorie dei quartieri dà infatti un risultato positivo di media intensità (67,03%). D'altra parte si può ipotizzare una certa corrispondenza tra i dati della mortalità e quelli di carattere demografico e socio-economico riportati nella tavola 1.

Abbiamo calcolato alcuni indici di variabilità assoluta e relativa di alcune caratteristiche dei quartieri, di cui quattro tratte dalla tavola 1 e due dalla tavola 5. Nel seguente prospetto riportiamo i valori comunali ( $\bar{M}$ ) e la media aritmetica semplice ( $M$ ), il campo di variazione ( $C_e$ ), la dif-

ferenza media senza ripetizione ( $\Delta$ ), lo scarto quadratico medio ( $\sigma$ ), la differenza media relativa ( $\frac{\Delta}{M}$ ) e il coefficiente di variabilità ( $\frac{\sigma}{M}$ ) dei valori dei quartieri:

CARATTERI	$\bar{M}$	M	$C_e$	$\Delta$	$\sigma$	$\frac{\Delta}{M}$	$\frac{\sigma}{M}$
Abitanti per km <sup>2</sup> . . . .	10.226,00	22.663,00	70.704,00	12.387,00	20.827,00	0,55	0,92
Economicamente attivi per 100 residenti . . .	27,12	26,78	6,68	1,21	1,92	0,05	0,07
Nati vivi per 1.000 ab. . .	27,08	25,59	48,69	7,30	12,17	0,29	0,48
Morti nel 1° anno di vi- ta per 1.000 nati vivi	68,13	52,19	189,61	19,84	41,35	0,38	0,79
Morti per 100.000 ab. .	1.071,69	952,54	1.692,16	281,18	472,28	0,30	0,50
Morti per mal. epatobil. per 100.000 abitanti . .	21,95	18,30	40,51	5,97	10,06	0,33	0,55

Si rileva che i quartieri di Napoli, che presentano una variabilità notevole per quanto riguarda la densità della popolazione, marcata per quanto riguarda le condizioni socio-economiche di cui la mortalità infantile si può ritenere un valido indice, hanno una variabilità minore per quanto riguarda la mortalità per malattie epatobiliari (a).

Per un corretto confronto tra la mortalità dei diversi quartieri dovremmo eliminare l'influenza della struttura per età delle relative popolazioni. In mancanza della classificazione dettagliata per età dei censiti nei quartieri, potremmo applicare il metodo indiretto, che consiste nel moltiplicare i quozienti grezzi per un coefficiente dato dal rapporto tra il peso relativo degli abitanti di un dato arco di età (in genere oltre 40 anni) nel Comune e quello nei singoli quartieri. Tuttavia fino a questo momento non sono disponibili i dati del censimento del 1961 e d'altra parte non sembra opportuno utilizzare quelli del censimento del 1951, non più rispecchianti ormai la situazione attuale.

Dalla tavola 5 si rileva una supermortalità femminile per malattie epatobiliari nei quartieri di San Ferdinando, Avvocata, Stella, Vicaria, Posillipo, Piscinola, San Giovanni a Teduccio, Secondigliano, Pianura e Chiaiano, caratterizzati tutti, ad eccezione di quello di Stella, da

(a) Sorge a questo proposito l'importante questione dell'esistenza o meno di date « assuefazione sociali » alle quali soggiacciono i diversi territori con l'andar del tempo. N. FEDERICI ha pubblicato, sull'argomento, un articolo nel n. 4 di « *Statistica* » (ottobre-dicembre) del 1953: *Fattori sociali ed omogeneizzazione nel comportamento demografico*. Nel Comune di Roma ed in altre grandi città europee, dall'anteguerra al dopoguerra, è avvertibile una tendenza al livellamento della natalità nei vari quartieri per una più intensa riduzione di natalità nei quartieri e nelle zone dove questa era più elevata. Le differenze di mortalità tra categorie sociali, causate soprattutto dalla mortalità infantile e dalla mortalità esogena, col diminuire nel tempo soprattutto di quest'ultima, vanno riducendosi.

una mortalità per malattie epatobiliari inferiore a quella media del Comune.

I decessi per malattie epatobiliari si verificano più frequentemente presso il domicilio dei malati nei quartieri in cui è bassa la mortalità per tali malattie e la percentuale dei non residenti è minima: sono tutti i quartieri situati al di là della cinta urbana tradizionale (con esclusione di quello di Vomero-Arenella) e quelli di Porto, Vicaria, San Giuseppe e San Ferdinando. In totale oltre il 60% dei decessi per queste malattie avviene a domicilio.

I morti per cirrosi epatica rappresentano il 46% di quelli per tutte le malattie epatobiliari: i valori più alti si osservano nella zona occidentale (Bagnoli, Soccavo, Fuorigrotta), interessata dall'espansione edilizia conseguente al decongestionamento del centro urbano, a Piscinola e, nella zona orientale, a San Pietro a Patierno e a Ponticelli. La mortalità per cirrosi è, quindi, alta più nei quartieri periferici che in quelli del centro storico tuttora sovraffollato (graf. 3).

*Stato civile, condizione professionale, posizione nella professione e ramo di attività economica* — Nella tavola 6 abbiamo riportato, secondo lo stato civile, i quozienti di mortalità a Napoli (della popolazione con oltre 14 anni di età) e in Italia (della popolazione con oltre 15 anni di età) e i rapporti di femminilità dei deceduti. A Napoli rileviamo quozienti di mortalità per tutte le malattie epatobiliari e per cirrosi più alti per le nubili che per i celibi, per i coniugati che per le coniugate, per i vedovi che per le vedove; in Italia invece sono più elevati per i celibi e per i coniugati (vedovi inclusi). Il rischio empirico di morte si eleva passando dallo stato di celibi (nubili) a quello di coniugati e da questo a quello di vedovi e ciò trova la sua spiegazione nel parallelo aumento dell'età media. I quozienti di mortalità per le altre malattie epatobiliari sono più alti a Napoli che in Italia per tutte le categorie.

Per quanto riguarda i rapporti di femminilità dei deceduti, l'eccesso di mortalità maschile, meno elevato a Napoli che in Italia, accentuato soprattutto per la cirrosi, deriva in misura rilevante dal gruppo dei coniugati.

Nella tavola 7 abbiamo riportato i quozienti di mortalità a Napoli secondo l'età e la condizione professionale. Nella popolazione di età superiore ai 10 anni la mortalità è più elevata per gli individui in condizione professionale. Tra quelli in condizione non professionale il quoziente più alto si osserva per i pensionati.

Nella tavola 8 abbiamo calcolato i quozienti di mortalità della popolazione di Napoli di età superiore ai 10 anni e di quella italiana di età superiore ai 15, secondo il ramo di attività economica e la posizione nella professione. Per quanto riguarda la posizione nella professione, soprattutto per i lavoratori dipendenti e per i coadiuvanti la mortalità

per malattie epatobiliari è più alta a Napoli che in Italia, mentre sia per Napoli che per l'Italia i valori più alti si hanno per i lavoratori in proprio. Per quanto riguarda il ramo di attività economica, a Napoli per tutte le malattie epatobiliari il quoziente più elevato si ha tra gli addetti alle attività terziarie, mentre per la cirrosi si ha tra gli addetti all'agricoltura.

I deceduti per malattie epatobiliari in condizione professionale sono quasi totalmente maschi (9,27 femmine per 100 maschi); i non residenti prevalgono nell'agricoltura (55,56 su 100 presenti), dato l'afflusso di malati dai Comuni prevalentemente agricoli della Provincia.

*Relazione tra Comune di residenza e Comune di nascita e tra luogo di domicilio e luogo di morte* — Come abbiamo già detto, Napoli è caratterizzata da un'eccedenza di temporaneamente presenti sui residenti temporaneamente assenti, ma questo fenomeno è relativamente poco rilevante per lo sviluppo demografico della Città, determinato essenzialmente dall'eccezionale natalità. Questa caratteristica trova riscontro nei dati della tavola 9, in cui i deceduti per malattie epatobiliari sono classificati per Comune di residenza e Comune di nascita. Nel triennio 1960-62 il 18% circa dei deceduti risiedeva fuori Città e il 38% circa non era nato a Napoli: in particolare, contro 21 morti residenti, nati fuori Città, si aveva un solo morto residente fuori Città, ma nato a Napoli. Il 60% circa era nato e residente a Napoli; la maggior parte dei nati e dei residenti fuori Città proveniva dai Comuni della Provincia: evidentemente il richiamo urbano tende a decrescere con il crescere della lontananza dei Comuni di nascita o di residenza.

Ridotta la prima parte della tavola 9 ad uno schema tetracorico (residenza, nascita; Città, fuori Città), calcolando un indice del tipo di quelli impiegati da Benini per accertare l'endogamia nei matrimoni, si ottiene un'« attrazione » molto alta (90,17%). Un valore altrettanto alto (89%, secondo l'« indice Yule ») si ottiene associando, sempre in uno schema tetracorico, la residenza (Città, fuori Città) e il luogo di morte (domicilio, altro): su 100 deceduti, circa 62 morivano nel domicilio (di essi soltanto 3 erano non residenti) e circa 38 in ospedali, ospizi, ecc. (i non residenti erano 16).

Su 100 decessi per cirrosi, 88 concernevano i residenti, 67 i nati in Città e 75 erano avvenuti nel domicilio. Su 100 morti a domicilio per malattie epatobiliari, 56 erano cirrotici.

Dal confronto tra i dati della tavola 3 e quelli della tavola 10 risulta che la mortalità per malattie epatobiliari è molto più elevata nella popolazione non residente; il rischio di morire per cirrosi, per i residenti e per i nati fuori Città, è minore di quello di morire per altre malattie epatobiliari, mentre per i nati in Città, ma residenti altrove, è maggiore.

Su 100 morti per cirrosi, 88 erano residenti a Napoli, mentre su 100 morti per le rimanenti malattie epatobiliari e per il totale i residenti erano rispettivamente 76 e 82 circa (tav. 11). Il rapporto di femminilità è meno elevato per i morti non residenti.

#### CONCLUSIONI

Abbiamo analizzato la mortalità per malattie epatobiliari a Napoli mettendone in risalto le caratteristiche particolari rispetto al resto del Paese, al Meridione e alla Campania. Abbiamo cercato di collegare tali caratteristiche alla realtà demografica ed economico-sociale della Città, così da evidenziarne le possibili relazioni. La nostra indagine si è spinta fino all'analisi dei dati per quartiere, che nella complessità strutturale di un grande Centro rappresenta una entità abbastanza omogenea dal punto di vista « amministrativo ».

Ci auguriamo di aver fatto un lavoro non solo proficuo, ma che possa anche essere utile a chi voglia approfondire la ricerca per contesti come Napoli, punta avanzata del Mezzogiorno sul cammino del progresso, ma altresì Città tra le meno dotate rispetto alle grandi conurbazioni centro-settentrionali.

Il significato dei risultati brevemente commentati va ricercato anche in circostanze di natura socio-economica che caratterizzano la vita umana sia in Napoli città che negli ambienti di origine di coloro che risultano immigrati nei quartieri partenopei.

#### RIASSUNTO

Accennato all'ambiente economico-sociale della città di Napoli e premesso un esame comparativo della mortalità per malattie del fegato e delle vie biliari tra il Capoluogo partenopeo, la Provincia, la media nazionale ed altre grandi metropoli italiane, si passa all'analisi dei risultati di una ricerca effettuata per mezzo dello spoglio di oltre 38.000 schede di morte per il periodo 1960-62.

La mortalità è studiata secondo: il sesso e le classi di età dei colpiti; i quartieri (dei quali inizialmente si danno alcuni principali indici demografici ed economici); lo stato civile, lo stato professionale, la posizione nella professione e l'attività economica dei deceduti. Si indicano, infine, delle relazioni tra luogo di residenza e luogo di nascita dei morti, tra luogo di residenza e luogo di morte.

A Napoli, dove si hanno livelli alquanto elevati di mortalità per malattie dell'apparato digerente, la mortalità per malattie epatobiliari, e specialmente quella da cirrosi, è meno considerevole che in altre città.

#### RESUME

On décrit brièvement le milieu économique et social de la ville de Naples et on fait un examen comparatif de la mortalité par maladies du foie et des voies biliaires dans le chef-lieu, la province, des autres métropoles italiennes et la moyenne nationale. On passe après à l'analyse des résultats d'une recherche réalisée en exploitant 38.000 fiches de décès relatives à la période 1960-62.

La mortalité est étudiée suivant: le sexe et les classes d'âge des décédés; les quartiers (pour les-quels on donne d'abord les principaux indices démographiques et économiques); l'état civil, l'état professionnel, la situation professionnelle et l'activité économique des décédés. On indique, enfin, des relations entre lieu de résidence et lieu des naissances des décédés et entre lieu de résidence et lieu de décès.

Dans la ville de Naples, où la mortalité par maladies de l'appareil digestif atteint des niveaux plutôt élevés, la mortalité par maladies hépato-biliaires, et en particulier celle par cirrhose, est beaucoup moins remarquable que ailleurs.

#### SUMMARY

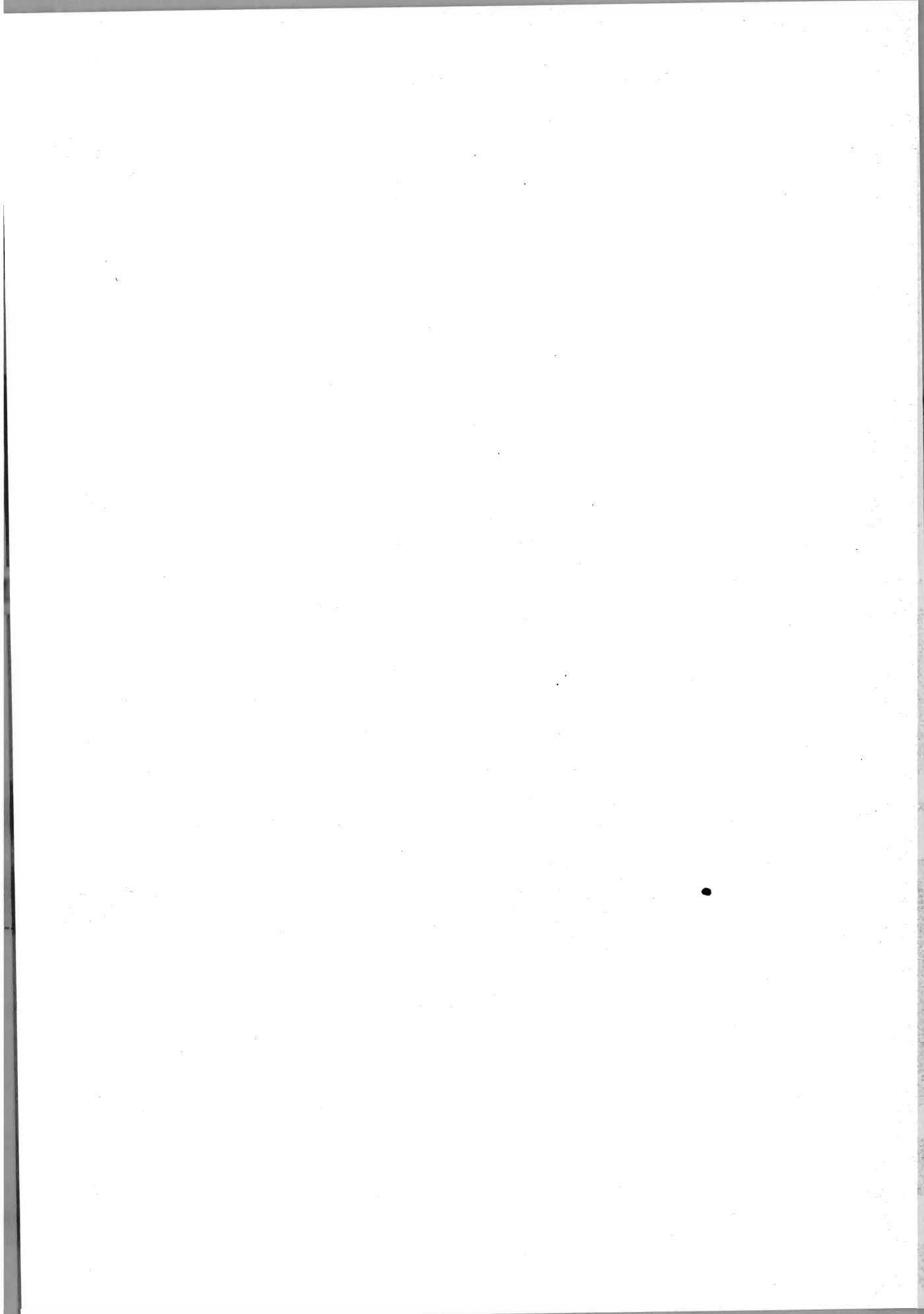
The Authors describe briefly the economical and social situation in Naples and compare the mortality for diseases of liver and bilious tracts in the chief-town and the province of Naples, in other Italian cities, and the country average. Then they analyse the results of a research carried out by processing 38.000 death cards relating to the period 1960-62.

Mortality is studied according to sex and age class of deceased persons, quarters (of which at the beginning some main demographic and economic indexes are given); civil status; occupational status; position in occupation, and economic activity of deceased persons. Finally, some relationships are shown between the place of residence and the place of birth, and between the place of residence and the place of death.

In the town of Naples the mortality from hepatic-bilious diseases and particularly cirrhosis is lower than in other places, whereas the mortality from digesting apparatus diseases shows a rather high level.

APPENDICE





Tav. 1 — ALCUNI INDICI DEMOGRAFICO-URBANI DI NAPOLI, SECONDO IL QUARTIERE  
(Rilevazioni 1960-62 o censimento 1961)

QUARTIERI	Area urbana %	Abitanti per km <sup>2</sup>	Presenti per 100 residenti	Persone		Stanze per abitazione occupata	Alloggi impropri per 100 abitaz.
				per famiglia	per stanza		
San Ferdinando . . . . .	0,85	36.645	101,14	3,90	1,27	3,39	0,86
Chiaia . . . . .	2,29	26.375	100,81	3,82	1,02	3,90	0,26
San Giuseppe . . . . .	0,37	27.277	105,00	3,64	1,10	3,61	0,36
Montecalvario . . . . .	0,65	61.208	100,26	3,97	1,61	2,71	0,59
Avvocata . . . . .	1,02	50.535	100,48	4,01	1,45	3,02	0,34
Stella . . . . .	1,87	26.224	98,90	4,34	1,85	2,51	0,56
San Carlo all'Arena . . . . .	6,38	12.407	100,06	4,40	1,73	2,74	0,92
Vicaria . . . . .	0,91	24.416	98,46	4,29	1,68	2,91	0,61
San Lorenzo . . . . .	1,26	71.752	100,82	4,11	1,68	2,73	0,40
Mercato . . . . .	0,39	62.590	103,40	4,51	2,35	2,59	24,54
Pendino . . . . .	0,67	51.209	99,80	4,30	1,63	2,93	1,18
Porto . . . . .	0,56	41.009	154,64	4,07	1,47	2,99	0,62
Vomero-Arenella . . . . .	6,07	18.961	100,91	3,98	1,08	3,81	0,50
Posillipo . . . . .	3,99	5.247	107,82	3,88	1,00	3,72	0,44
Fuorigrotta . . . . .	3,07	23.701	99,18	4,49	1,59	3,16	6,23
Bagnoli . . . . .	8,94	3.087	99,71	4,52	1,57	3,04	2,29
Miano . . . . .	2,00	9.969	98,70	4,83	2,15	2,26	0,06
Piscinola . . . . .	5,16	3.382	98,30	4,58	2,23	2,10	0,09
Poggioreale . . . . .	4,64	8.975	100,62	4,59	2,24	2,81	13,23
Barra . . . . .	8,08	4.283	98,76	4,70	2,09	2,33	0,25
Ponticelli . . . . .	7,86	3.804	97,60	4,74	2,15	2,26	0,09
San Giovanni a Teduccio . . . . .	2,00	17.910	98,45	4,72	2,21	2,34	2,25
San Pietro a Patierno . . . . .	4,60	2.720	98,38	4,40	2,52	1,80	0,09
Secondigliano . . . . .	3,58	12.941	98,38	4,78	2,19	2,30	1,30
Pianura . . . . .	9,88	1.048	100,63	4,50	2,63	1,75	0,77
Soccavo . . . . .	4,55	2.695	99,07	4,97	1,99	2,59	2,30
Chiaiano . . . . .	8,36	1.529	100,46	4,39	2,03	2,25	0,10
CITTA' . . . . .	<b>100,00</b>	<b>10.226</b>	<b>100,84</b>	<b>4,19</b>	<b>1,56</b>	<b>2,95</b>	<b>1,84</b>

Segue Tav. 1 — ALCUNI INDICI DEMOGRAFICO-URBANI DI NAPOLI, SECONDO IL QUARTIERE  
(Rilevazioni 1960-62 o censimento 1961)

QUARTIERI	Economicamente attivi per 100 resid.	Addetti all'industria (a)	Addetti alle attività terziarie (a)	Nati vivi per 1.000 abitanti	Morti nel 1° anno per 1.000 nati vivi	Mobilità cittadina (b)		
						affluiti nel quart.	restati nel quart.	allontanatisi dal quart.
San Ferdinando . . . . .	30,22	26,80	32,95	9,67	22,58	1,38	1,07	2,16
Chiaia . . . . .	30,17	25,63	29,79	56,00	27,12	2,42	2,87	4,07
San Giuseppe . . . . .	29,66	23,00	30,93	7,31	22,30	0,63	0,21	0,99
Montecalvario . . . . .	28,02	35,54	36,14	11,14	57,40	1,68	1,52	3,02
Avvocata . . . . .	27,45	35,99	27,85	16,78	26,46	2,96	2,34	3,80
Stella . . . . .	27,74	48,31	24,13	29,38	69,10	1,96	2,05	3,78
San Carlo all'Arena . . . . .	25,51	43,79	26,57	20,69	72,33	4,30	3,24	5,88
Vicaria . . . . .	26,88	41,34	32,02	26,72	18,95	1,57	0,95	3,97
San Lorenzo . . . . .	26,80	39,30	33,59	35,05	208,56	3,75	3,01	5,54
Mercato . . . . .	25,81	41,01	38,07	52,86	40,61	0,86	0,65	2,54
Pendino . . . . .	27,10	32,71	42,57	47,84	31,14	1,47	0,73	2,01
Porto . . . . .	29,59	26,34	33,51	7,88	32,79	0,56	0,26	1,14
Vomero-Arenella . . . . .	28,86	24,92	32,27	31,60	117,97	7,51	8,19	3,30
Posillipo . . . . .	29,27	28,24	25,79	33,79	143,71	1,59	0,65	1,00
Fuorigrotta . . . . .	25,34	36,97	29,24	33,62	19,73	5,32	2,86	2,70
Bagnoli . . . . .	24,01	53,88	19,03	16,15	23,03	1,15	1,80	1,18
Miano . . . . .	23,54	52,22	23,71	30,20	46,92	1,43	0,54	1,01
Piscinola . . . . .	25,35	49,77	19,06	17,78	47,62	0,82	0,64	0,45
Poggioreale . . . . .	24,59	45,53	28,23	16,91	33,72	1,83	0,95	1,57
Barra . . . . .	26,19	52,81	21,12	21,90	46,86	1,38	1,49	0,94
Ponticelli . . . . .	28,42	43,41	18,68	24,16	39,79	0,76	1,62	0,84
San Giovanni a Teduccio . . . . .	25,53	56,67	24,92	24,81	40,98	1,24	1,67	1,44
San Pietro a Patierno . . . . .	25,83	58,76	17,83	23,51	50,20	0,30	0,39	0,58
Secondigliano . . . . .	23,84	49,63	24,22	29,73	34,08	4,93	2,74	1,44
Pianura . . . . .	26,64	58,59	9,38	28,00	51,05	0,16	0,44	0,23
Soccavo . . . . .	24,73	51,82	16,92	19,14	47,73	3,81	0,43	0,31
Chiaiano . . . . .	26,05	35,17	16,37	18,26	36,36	0,49	0,43	0,37
<b>CITTA'</b> . . . . .	<b>27,12</b>	<b>38,83</b>	<b>28,48</b>	<b>27,08</b>	<b>68,13</b>	<b>56,26</b>	<b>43,74</b>	<b>56,26</b>

(a) Per 100 attivi. — (b) Riferita a 100 persone che hanno cambiato residenza nell'ambito della Città.

Tav. 2 — MORTALITÀ PER 100.000 ABITANTI PER TUTTE LE CAUSE, PER MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE E PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI NEL PERIODO 1945-1967

ANNI	TUTTE LE CAUSE	MAL. APPARATO DIGERENTE	MAL. EPATOBILIARI		PER 100 MORTI NELLA PROVINCIA			
			Totale	di cui per cirrosi %	Tutte le cause	Mal. apparato digerente	Mal. epatobiliari	Cirrosi
1945 . . . . .	1.367,22	157,11	16,69	46,30	....	....	....	....
1946 . . . . .	1.281,68	150,29	16,46	38,65	....	....	....	....
1947 . . . . .	1.158,98	133,51	17,12	46,82	....	....	....	....
1948 . . . . .	1.171,16	130,85	19,02	44,90	....	....	....	....
1949 . . . . .	1.144,64	127,27	16,68	42,28	51,67	....	....	....
1950 . . . . .	985,57	94,28	16,79	46,93	52,85	....	....	....
1951 . . . . .	1.141,41	112,92	16,02	73,78	54,46	....	....	....
1952 . . . . .	1.089,76	106,65	13,74	73,57	53,82	....	....	....
1953 . . . . .	1.065,77	94,66	14,14	80,14	53,29	56,08	35,01	47,37
1954 . . . . .	1.036,56	89,63	20,76	46,33	55,35	65,39	53,83	45,70
1955 . . . . .	1.010,76	93,30	23,02	53,66	54,50	62,82	56,68	51,56
1956 . . . . .	1.149,15	92,33	21,33	51,29	55,37	59,16	50,54	42,35
1957 . . . . .	1.108,58	85,33	23,05	50,20	55,58	61,70	56,17	46,54
1958 . . . . .	1.070,41	67,91	22,69	49,10	56,95	46,95	63,43	50,81
1959 . . . . .	1.023,50	69,59	27,52	54,00	57,15	50,48	59,58	57,24
1960 . . . . .	1.075,28	78,26	25,94	47,51	57,02	55,98	56,37	45,11
1961 . . . . .	1.042,68	84,54	21,81	59,30	57,25	58,24	48,13	46,08
1962 . . . . .	1.151,96	89,79	21,73	68,22	57,74	60,43	46,07	49,86
1963 . . . . .	1.098,20	89,05	22,11	74,34	57,54	57,93	44,46	47,93
1964 . . . . .	1.121,00	84,76	26,88	80,06	58,57	57,65	51,50	62,44
1965 . . . . .	1.121,26	85,09	26,06	75,94	57,87	57,67	45,01	....
1966 . . . . .	1.102,99	83,41	29,27	86,56	58,08	55,84	49,39	....
1967 (a) . . . . .	765,37	54,72	21,63	95,96	58,44	62,09	45,55	....

(a) Relativamente al periodo gennaio-agosto.

Tav. 3 — MORTALITA' PER TUTTE LE CAUSE, PER MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE E PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI (1950-1952 E 1960-1962) E IN ITALIA (1960-1962), PER SESSO E CLASSE DI ETA' (quozienti medi per 100.000 abitanti)

## A — MASCHI

CLASSI DI ETA' (anni)	TUTTE LE CAUSE	MALATTIE APPARATO DIGERENTE	MALATTIE EPATOBILIARI		
			Totale	Cirrosi	Altre
<i>Napoli 1950-52</i>					
0-14 . . . . .	871,08	218,32	2,21	0,44	1,77
14-24 . . . . .	277,72	22,95	3,16	1,58	1,58
24-34 . . . . .	339,20	31,80	5,99	3,69	2,30
34-44 . . . . .	603,36	66,19	15,31	10,39	4,92
44-54 . . . . .	1.283,48	120,63	44,11	35,15	8,96
54-64 . . . . .	2.525,40	173,71	52,86	42,48	10,38
64-74 . . . . .	5.049,60	253,40	81,69	68,35	13,34
74 e + . . . . .	11.373,81	362,60	96,20	74,00	22,20
TOTALE . . . . .	<b>1.186,94</b>	<b>127,73</b>	<b>17,62</b>	<b>13,18</b>	<b>4,44</b>
<i>Napoli 1960-62 (a)</i>					
0-14 . . . . .	909,93	130,35	4,48	0,19	4,29
14-25 . . . . .	147,65	10,61	3,83	—	3,83
25-35 . . . . .	253,20	23,32	6,55	2,05	4,50
35-45 . . . . .	391,71	41,15	16,36	6,94	9,42
45-55 . . . . .	1.085,40	99,43	48,60	22,34	26,26
55-65 . . . . .	2.832,95	217,17	101,29	58,34	42,95
65-75 . . . . .	5.773,11	351,22	123,71	73,94	49,77
75 e + . . . . .	13.598,31	487,77	95,57	52,73	42,84
TOTALE . . . . .	<b>1.174,48</b>	<b>98,00</b>	<b>24,27</b>	<b>11,75</b>	<b>12,52</b>
<i>Italia 1960-62</i>					
0-15 . . . . .	439,98	48,67	1,70	0,26	1,44
15-25 . . . . .	125,74	4,73	1,04	0,29	0,75
25-35 . . . . .	160,10	10,75	3,44	2,08	1,36
35-45 . . . . .	277,14	29,21	14,62	11,17	3,45
45-55 . . . . .	727,69	79,03	47,43	40,13	7,30
55-65 . . . . .	1.880,85	169,74	107,85	92,27	15,58
65-75 . . . . .	4.355,50	298,77	181,99	152,37	29,62
75 e + . . . . .	12.262,43	450,02	174,78	123,12	51,66
TOTALE . . . . .	<b>1.043,52</b>	<b>73,34</b>	<b>33,86</b>	<b>27,28</b>	<b>6,58</b>

(a) Per tutte le cause di morte e per le malattie dell'apparato digerente le classi di età sono quelle adottate per i dati del periodo 1950-52.

Segue Tav. 3 — MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE, PER MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE E PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI (1950-1952 E 1960-1962) E IN ITALIA (1960-1962), PER SESSO E CLASSE DI ETÀ (quozienti medi per 100.000 abitanti)

## B — FEMMINE

CLASSI DI ETÀ (anni)	TUTTE LE CAUSE	MALATTIE APPARATO DIGERENTE	MALATTIE EPATOBILIARI		
			Totale	Cirrosi	Altre

## Napoli 1950-52

0-14 . . . . .	779,32	188,67	1,84	1,38	0,46
14-24 . . . . .	205,62	8,87	1,93	0,39	1,54
24-34 . . . . .	298,89	19,73	5,14	3,00	2,14
34-44 . . . . .	393,84	29,48	11,60	4,83	6,77
44-54 . . . . .	724,36	44,02	20,01	10,86	9,15
54-64 . . . . .	1.390,64	94,18	41,93	23,37	18,56
64-74 . . . . .	3.329,16	140,45	51,57	26,33	25,24
74 e + . . . . .	9.777,10	255,50	81,49	37,44	44,05
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>1.018,06</b>	<b>88,47</b>	<b>14,40</b>	<b>7,42</b>	<b>6,98</b>

## Napoli 1960-62 (a)

0-14 . . . . .	729,19	117,83	4,04	0,20	3,84
14-25 . . . . .	85,97	4,48	2,38	1,19	1,19
25-35 . . . . .	185,92	10,80	5,79	1,16	4,63
35-45 . . . . .	322,48	24,02	14,68	5,78	8,90
45-55 . . . . .	588,81	38,43	25,62	10,35	15,27
55-65 . . . . .	1.279,28	79,56	52,00	24,43	27,57
65-75 . . . . .	3.352,43	178,50	91,47	47,07	44,40
75 e + . . . . .	10.699,16	350,62	90,26	45,13	45,13
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>977,16</b>	<b>68,85</b>	<b>19,82</b>	<b>8,66</b>	<b>11,16</b>

## Italia 1960-62

0-15 . . . . .	360,98	43,75	1,32	0,18	1,14
15-25 . . . . .	56,54	3,21	0,99	0,25	0,74
25-35 . . . . .	97,90	6,20	2,68	1,09	1,59
35-45 . . . . .	177,91	11,99	6,66	3,77	2,89
45-55 . . . . .	410,95	29,96	19,43	12,48	6,95
55-65 . . . . .	1.006,62	71,34	46,72	30,38	16,34
65-75 . . . . .	2.947,37	145,05	81,30	45,98	35,32
75 e + . . . . .	10.451,94	313,39	115,64	48,49	67,15
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>880,62</b>	<b>46,11</b>	<b>18,91</b>	<b>10,41</b>	<b>8,50</b>

(a) Vedi nota alla tavola 3/A.

Segue Tav. 3 — MORTALITA' PER TUTTE LE CAUSE, PER MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE E PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI (1950-1952 E 1960-1962) E IN ITALIA (1960-1962), PER SESSO E CLASSE DI ETA' (quozienti medi per 100.000 abitanti)

## C — MASCHI E FEMMINE

CLASSI DI ETA' (anni)	TUTTE LE CAUSE	MALATTIE APPARATO DIGERENTE	MALATTIE EPATOBILIARI		
			Totale	Cirrosi	Altre
<i>Napoli 1950-52</i>					
0-14 . . . . .	826,06	203,77	2,03	0,90	1,13
14-24 . . . . .	241,22	15,82	2,54	0,98	1,56
24-34 . . . . .	318,32	25,55	5,55	3,33	2,22
34-44 . . . . .	492,11	46,70	13,34	7,44	5,90
44-54 . . . . .	977,86	78,75	30,94	21,88	9,06
54-64 . . . . .	1.868,76	127,69	46,54	31,42	15,12
64-74 . . . . .	4.012,07	185,28	63,52	43,01	20,51
74 e + . . . . .	10.372,92	295,46	86,98	51,08	35,90
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>1.098,35</b>	<b>107,14</b>	<b>15,93</b>	<b>10,16</b>	<b>5,77</b>
<i>Napoli 1960-62 (a)</i>					
0-14 . . . . .	821,21	124,20	4,27	0,20	4,07
14-25 . . . . .	117,01	7,56	3,11	0,59	2,52
25-35 . . . . .	218,58	16,87	6,15	1,58	4,57
35-45 . . . . .	355,22	32,12	15,47	6,33	9,14
45-55 . . . . .	821,55	67,02	36,39	15,97	20,42
55-65 . . . . .	1.956,71	139,56	73,49	39,22	34,27
65-75 . . . . .	4.283,04	244,90	103,87	57,40	46,47
75 e + . . . . .	11.699,30	397,94	92,09	47,75	44,34
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>1.071,69</b>	<b>82,82</b>	<b>21,95</b>	<b>10,14</b>	<b>11,81</b>
<i>Italia 1960-62</i>					
0-15 . . . . .	401,27	46,26	1,52	0,22	1,30
15-25 . . . . .	91,58	3,98	1,01	0,27	0,74
25-35 . . . . .	128,92	8,47	3,05	1,58	1,47
35-45 . . . . .	226,11	20,36	10,52	7,36	3,16
45-55 . . . . .	565,32	53,87	33,08	25,96	7,12
55-65 . . . . .	1.417,12	117,55	75,42	59,44	15,98
65-75 . . . . .	3.548,28	210,65	124,27	91,38	32,89
75 e + . . . . .	11.216,23	371,06	140,60	79,99	60,61
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>960,40</b>	<b>59,45</b>	<b>26,23</b>	<b>18,67</b>	<b>7,56</b>

(a) Vedi nota alla tavola 3/A.

Segue Tav. 3 — MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE, PER MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE E PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI (1950-1952 E 1960-1962) E IN ITALIA (1960-1962), PER SESSO E CLASSE DI ETÀ'

## D — FEMMINE PER 100 MASCHI

CLASSI DI ETÀ' (anni)	TUTTE LE CAUSE	MALATTIE APPARATO DIGERENTE	MALATTIE EPATOBILIARI		
			Totale	Cirrosi	Altre

## Napoli 1950-52

0-14 . . . . .	86,17	83,23	80,00	300,00	25,00
14-24 . . . . .	75,93	39,66	44,44	25,00	100,00
24-34 . . . . .	94,70	66,67	92,31	87,50	100,00
34-44 . . . . .	73,89	50,41	85,71	52,63	155,00
44-54 . . . . .	68,05	44,00	54,69	37,25	123,00
54-64 . . . . .	75,63	74,46	108,93	75,56	245,45
64-74 . . . . .	100,17	84,21	95,92	58,54	287,50
74 e + . . . . .	144,40	118,37	142,31	85,00	333,33
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>94,65</b>	<b>76,43</b>	<b>112,94</b>	<b>62,11</b>	<b>173,44</b>

## Napoli 1960-62 (a)

0-14 . . . . .	77,26	87,14	86,96	100,00	86,36
14-25 . . . . .	57,49	41,66	61,54	—	30,78
25-35 . . . . .	77,87	49,12	93,75	60,00	109,09
35-45 . . . . .	91,77	65,06	100,00	92,86	105,26
45-55 . . . . .	61,50	43,82	59,77	52,50	65,96
55-65 . . . . .	58,41	47,39	66,40	54,17	83,02
65-75 . . . . .	92,98	81,38	118,39	101,92	142,86
75 e + . . . . .	149,39	136,49	179,31	162,50	200,00
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>90,47</b>	<b>76,39</b>	<b>88,62</b>	<b>80,00</b>	<b>96,71</b>

## Italia 1960-62

0-15 . . . . .	78,82	86,37	74,92	67,35	76,28
15-25 . . . . .	43,83	66,13	92,74	82,86	96,63
25-35 . . . . .	61,48	58,01	78,37	52,52	118,06
35-45 . . . . .	67,96	43,47	48,24	35,75	88,72
45-55 . . . . .	59,40	39,87	43,10	32,72	100,14
55-65 . . . . .	60,46	47,48	48,93	37,19	118,49
65-75 . . . . .	90,90	65,22	60,01	40,54	160,17
75 e + . . . . .	116,68	95,33	90,57	53,91	177,94
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>87,93</b>	<b>65,51</b>	<b>58,19</b>	<b>39,77</b>	<b>134,57</b>

(a) Vedi nota alla tavola 3/A.



Tav. 4 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI IN ALCUNE CITTÀ, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ'  
(Totale = 100)

CLASSI DI ETÀ' (anni)	NAPOLI 1950-52			NAPOLI 1963			ROMA 1948-52			ROMA 1964		
	Cirrosi	Altre	Totale	Cirrosi	Altre	Totale	Cirrosi	Altre	Totale	Cirrosi	Altre	Totale
<i>Maschi</i>												
0-24 . . . . .	1,24	2,49	3,73	0,75	0,38	1,13	0,20	1,55	1,75	0,73	0,87	1,60
24-44 . . . . .	5,59	2,90	8,49	2,64	1,13	3,77	3,02	3,43	6,45	3,77	1,16	4,93
44-54 . . . . .	10,56	2,69	13,25	8,68	2,64	11,32	8,87	3,56	12,43	7,69	0,44	8,13
54-64 . . . . .	9,32	2,27	11,59	13,59	3,02	16,61	11,90	5,17	17,07	18,58	2,75	21,33
64 e + . . . . .	12,63	2,90	15,53	16,60	4,53	21,13	13,10	5,45	18,55	24,38	4,36	28,74
TOTALE ..	<b>39,34</b>	<b>13,25</b>	<b>52,59</b>	<b>42,26</b>	<b>11,70</b>	<b>53,96</b>	<b>37,09</b>	<b>19,16</b>	<b>56,25</b>	<b>55,15</b>	<b>9,58</b>	<b>64,73</b>
<i>Femmine</i>												
0-24 . . . . .	1,45	1,24	2,69	1,13	—	1,13	0,27	2,01	2,28	0,29	0,87	1,16
24-44 . . . . .	3,52	3,93	7,45	3,02	2,26	5,28	2,01	4,04	6,05	1,30	0,73	2,03
44-54 . . . . .	3,93	3,32	7,25	4,91	1,51	6,42	3,70	4,23	7,93	2,90	0,87	3,77
54-64 . . . . .	7,04	5,59	12,63	8,68	2,26	10,94	4,57	6,45	11,02	6,82	2,04	8,86
64 e + . . . . .	8,49	8,90	17,39	14,34	7,93	22,27	6,45	10,02	16,47	14,08	5,37	19,45
TOTALE ..	<b>24,43</b>	<b>22,98</b>	<b>47,41</b>	<b>32,08</b>	<b>13,96</b>	<b>46,04</b>	<b>17,00</b>	<b>26,75</b>	<b>43,75</b>	<b>25,39</b>	<b>9,88</b>	<b>35,27</b>
<i>Totale</i>												
0-24 . . . . .	2,69	3,73	6,42	1,88	0,38	2,26	0,47	3,56	4,03	1,02	1,74	2,76
24-44 . . . . .	9,11	6,83	15,94	5,66	3,39	9,05	5,03	7,47	12,50	5,07	1,89	6,96
44-54 . . . . .	14,49	6,01	20,50	13,59	4,15	17,74	12,57	7,79	20,36	10,59	1,31	11,90
54-64 . . . . .	16,36	7,86	24,22	22,27	5,28	27,55	16,47	11,62	28,09	25,40	4,79	30,19
64 e + . . . . .	21,12	11,80	32,92	30,94	12,46	43,40	19,55	15,47	35,02	38,46	9,73	48,19
TOTALE ..	<b>63,77</b>	<b>36,23</b>	<b>100,00</b>	<b>74,34</b>	<b>25,66</b>	<b>100,00</b>	<b>54,09</b>	<b>45,91</b>	<b>100,00</b>	<b>80,54</b>	<b>19,46</b>	<b>100,00</b>

Segue Tav. 4 — DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI IN ALCUNE CITTA', PER SESSO E CLASSE DI ETA'  
(Totale = 100)

CLASSI DI ETA' (anni)	Milano 1950-51	TORINO 1963			GENOVA 1965			BARI 1963		
		Cirrosi	Altre	Totale	Cirrosi	Altre	Totale	Cirrosi	Altre	Totale
<i>Maschi</i>										
0-24 . . . . .	0,84	—	0,24	0,24	—	—	—	—	1,79	1,79
24-44 . . . . .	3,69	2,61	0,72	3,33	2,41	2,71	5,12	3,57	5,36	8,93
44-54 . . . . .	36,75	27,79	4,28	32,07	4,82	1,81	6,63	1,79	5,35	7,14
54-64 . . . . .					11,75	5,42	17,17	12,50	3,57	16,07
64 e + . . . . .	18,62	25,42	3,32	28,74	15,66	13,86	29,52	16,07	10,72	26,79
TOTALE ..	<b>59,90</b>	<b>55,82</b>	<b>8,56</b>	<b>64,38</b>	<b>34,64</b>	<b>23,80</b>	<b>58,44</b>	<b>33,93</b>	<b>26,79</b>	<b>60,72</b>
<i>Femmine</i>										
0-24 . . . . .	0,50	0,24	0,47	0,71	—	0,30	0,30	—	1,79	1,79
24-44 . . . . .	4,70	1,90	1,65	3,55	0,30	1,20	1,50	—	1,78	1,78
44-54 . . . . .	18,62	9,74	4,04	13,78	2,71	1,81	4,52	1,79	1,79	3,58
54-64 . . . . .					5,42	4,52	9,94	3,57	7,14	10,71
64 e + . . . . .	16,28	9,26	8,32	17,58	8,44	16,86	25,30	10,71	10,71	21,42
TOTALE ..	<b>40,10</b>	<b>21,14</b>	<b>14,48</b>	<b>35,62</b>	<b>16,87</b>	<b>24,69</b>	<b>41,56</b>	<b>16,07</b>	<b>23,21</b>	<b>39,28</b>
<i>Totale</i>										
0-24 . . . . .	1,34	0,24	0,71	0,95	—	0,30	0,30	—	3,58	3,58
24-44 . . . . .	8,39	4,51	2,37	6,88	2,71	3,91	6,62	3,57	7,14	10,71
44-54 . . . . .	55,37	37,53	8,32	45,85	7,53	3,62	11,15	3,58	7,14	10,72
54-64 . . . . .					17,17	9,94	27,11	16,07	10,71	26,78
64 e + . . . . .	34,90	34,68	11,64	46,32	24,10	30,72	54,82	26,78	21,43	48,21
TOTALE ..	<b>100,00</b>	<b>76,96</b>	<b>23,04</b>	<b>100,00</b>	<b>51,51</b>	<b>48,49</b>	<b>100,00</b>	<b>50,00</b>	<b>50,00</b>	<b>100,00</b>

Tav. 5 — MORTI PER TUTTE LE CAUSE E PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI NEL PERIODO 1960-1962, PER QUARTIERE

QUARTIERI	MORTI PER TUTTE LE CAUSE			MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI					
	Per 100.000 abitanti	F — . 100 M	Non res. Presenti . 100	Per 100.000 abitanti	F — . 100 M		Non res. Presenti . 100	Cirrotici %	A domi- cilio %
					Pop. presente	Pop. residente			
San Ferdinando .	720,05	110,93	1,52	13,65	114,29	114,29	—	60,00	100,00
Chiaia . . . . .	1.224,06	90,17	12,72	25,32	74,19	80,77	12,96	38,89	87,04
San Giuseppe . . .	660,44	106,78	2,46	8,12	50,00	50,00	—	—	100,00
Montecalvario . .	1.281,61	81,96	12,85	30,53	95,45	100,00	16,28	46,52	41,86
Avvocata . . . . .	1.144,49	191,89	3,98	21,39	160,00	157,14	7,69	48,72	66,67
Stella . . . . .	1.729,66	92,55	21,35	42,86	128,13	142,86	30,14	46,58	30,14
S. Carlo all'Arena	1.240,35	91,86	23,63	32,45	73,08	71,79	25,56	25,56	43,33
Vicaria . . . . .	610,19	99,15	2,55	15,58	140,00	140,00	—	41,67	100,00
San Lorenzo . . .	2.027,49	81,53	25,10	32,68	69,35	65,21	27,62	51,43	44,76
Mercato . . . . .	2.069,83	66,09	24,20	40,51	87,50	84,61	20,00	40,00	33,33
Pendino . . . . .	957,22	99,31	13,30	22,32	42,11	61,54	22,22	59,26	62,96
Porto . . . . .	484,17	77,49	5,90	8,57	20,00	25,00	16,67	16,67	100,00
Vomero-Arenella .	1.346,12	81,96	22,15	26,19	96,30	100,00	30,19	34,91	42,45
Posillipo . . . . .	1.271,72	84,28	18,35	15,13	300,00	266,67	8,33	50,00	100,00
Fuorigrotta . . .	496,83	98,74	4,77	12,24	55,00	55,00	—	67,74	96,77
Bagnoli . . . . .	498,18	97,54	2,70	7,23	75,00	75,00	—	85,71	100,00
Milano . . . . .	1.151,41	95,49	31,67	19,19	85,71	71,43	7,69	53,85	76,92
Piscinola . . . . .	813,41	57,05	15,10	16,60	233,33	200,00	10,00	70,00	100,00
Poggioreale . . . .	495,18	94,40	3,29	12,23	50,00	66,67	16,67	61,11	88,89
Barra . . . . .	638,34	104,00	0,52	12,52	25,00	30,00	13,33	46,67	100,00
Ponticelli . . . . .	565,40	88,96	3,61	12,63	85,71	100,00	7,69	76,92	100,00
S. Giovanni a Te- duccio . . . . .	672,90	106,95	1,92	17,75	175,00	175,00	—	63,64	100,00
S. Pietro a Patier- no . . . . .	578,02	92,31	2,40	11,56	25,00	25,00	—	80,00	100,00
Secondigliano . .	534,35	97,23	2,22	12,51	150,00	150,00	—	50,00	95,00
Pianura . . . . .	677,26	127,53	2,82	10,92	300,00	300,00	—	50,00	100,00
Soccavo . . . . .	377,67	80,90	1,24	2,35	—	—	—	100,00	100,00
Chiaiano . . . . .	1.452,26	49,77	32,01	11,07	150,00	150,00	—	60,00	100,00
CITTA' . . . . .	1.071,69	90,47	16,61	21,95	88,62	92,12	18,49	46,21	61,75

Tav.6 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL PERIODO 1960-62 A NAPOLI, IN ETA' DI OLTRE 14 ANNI, E IN ITALIA, DA 15 ANNI DI ETA' IN POI, PER SESSO E STATO CIVILE (Quozienti per 100.000 abitanti)

STATO CIVILE	Totale			Cirrosi			Altre			$\frac{F}{M} \cdot 100$		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF	Totale	Cirrosi	Altre
<i>Napoli</i>												
Celibi, nubili	9,31	10,25	9,80	3,72	3,87	3,80	5,59	6,38	6,00	117,77	111,11	122,22
Coniugati, separati legalmente	43,52	23,66	33,57	22,88	10,86	16,86	20,64	12,80	16,71	54,63	47,71	62,31
Vedovi, divorziati (a)	147,53	82,56	94,52	76,50	40,66	47,26	71,03	41,90	47,26	248,14	235,71	261,53
<b>TOTALE</b>	<b>32,81</b>	<b>25,59</b>	<b>28,97</b>	<b>16,74</b>	<b>11,76</b>	<b>14,09</b>	<b>16,07</b>	<b>13,83</b>	<b>14,88</b>	<b>88,71</b>	<b>79,89</b>	<b>97,90</b>

*Italia (b)*

Celibi, nubili	13,95	9,38	11,78	10,67	5,09	8,02	3,28	4,29	3,76	60,70	43,12	117,76
Coniugati, sep. legalmente, vedovi, divorziati (a)	62,43	31,28	45,70	50,15	17,02	32,36	12,28	14,26	13,34	58,04	39,31	134,52
<b>TOTALE</b>	<b>45,76</b>	<b>24,92</b>	<b>34,98</b>	<b>36,57</b>	<b>13,56</b>	<b>24,67</b>	<b>9,19</b>	<b>11,36</b>	<b>10,31</b>	<b>58,32</b>	<b>39,69</b>	<b>132,46</b>

(a) Compresi coloro il cui stato civile è ignoto. — (b) Comprese le malattie del pancreas.

Tav. 7 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL PERIODO 1960-62 A NAPOLI SECONDO LA CONDIZIONE PROFESSIONALE (Quozienti per 100.000 abitanti)

MALATTIE EPATOBILIARI	Oltre 10 anni di età (a)					Totale	Fino a 10 anni di età	Totale
	In condizione professionale	In condizione non professionale						
		Casalinghe	Pensionati	Altri	Totale			
Cirrosi . . . . .	14,11	....	....	....	11,88	12,68	0,28	10,14
Altre . . . . .	14,21	....	....	....	13,15	13,52	5,11	11,81
<b>TOTALE</b>	<b>28,32</b>	<b>24,07</b>	<b>98,61</b>	<b>12,19</b>	<b>25,03</b>	<b>26,20</b>	<b>5,39</b>	<b>21,95</b>
<i>Non resid. presenti</i> · 100	19,79	15,60	14,12	16,67	15,32	17,03	43,59	18,49

(a) Compresi coloro che erano in cerca di prima occupazione o per i quali mancava l'indicazione della condizione professionale.

Tav. 8 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI E IN ITALIA PER RAMO DI ATTIVITA' ECONOMICA E POSIZIONE NELLA PROFESSIONE  
(Quozienti per 100.000 abitanti)

POSIZIONE NELLA PROFESSIONE	NAPOLI (a)				ITALIA (b)		
	Agri- coltura	Indu- stria	Altre Attività	Totale	Agri- coltura	Indu- stria e altre attività	Totale

*Malattie epatobiliari (c)*

Imprenditori, dirigenti, impiegati	—	9,04	29,36	25,75	45,13	23,92	24,28
Lavoratori in proprio . . . . .	43,78	30,38	59,91	50,62	58,71	56,20	57,47
Lavoratori dipend., coadiuvanti	25,39	7,37	46,08	25,06	13,55	18,41	17,02
TOTALE . . . . .	<b>29,86</b>	<b>9,44</b>	<b>41,66</b>	<b>28,32</b>	<b>29,26</b>	<b>24,69</b>	<b>26,02</b>

*Cirrosi epatica*

Imprenditori, dirigenti, impiegati	—	4,52	10,72	9,61	32,82	16,02	16,31
Lavoratori in proprio . . . . .	21,89	18,23	33,14	28,21	45,52	45,06	45,30
Lavoratori dipend., coadiuvanti	20,31	5,53	21,94	13,26	9,71	14,58	13,19
TOTALE . . . . .	<b>19,91</b>	<b>6,46</b>	<b>19,24</b>	<b>14,11</b>	<b>22,15</b>	<b>19,06</b>	<b>19,96</b>

*Altre malattie epatobiliari (c)*

Imprenditori, dirigenti, impiegati	—	4,52	18,64	16,14	12,31	7,90	7,97
Lavoratori in proprio . . . . .	21,89	12,15	26,77	22,41	13,19	11,14	12,17
Lavoratori dipend., coadiuvanti	5,08	1,84	24,14	11,80	3,84	3,83	3,83
TOTALE . . . . .	<b>9,95</b>	<b>2,98</b>	<b>22,42</b>	<b>14,21</b>	<b>7,11</b>	<b>5,63</b>	<b>6,06</b>

(a) Di oltre 10 anni di età. — (b) Da 15 anni di età in poi. — (c) Per l'Italia sono comprese anche le malattie del pancreas.

Tav. 9 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI NEL PERIODO 1960-62, PER COMUNE DI RESIDENZA, COMUNE DI NASCITA E LUOGO DI MORTE

COMUNE DI RESIDENZA	COMUNE DI NASCITA					LUOGO DI MORTE		
	Napoli	Altri Comuni della Provin.	Altre Provin. della Regione	Altre Regioni	Totale	Domicilio	Altro	Totale

*Totale (Distribuzione percentuale)*

Napoli . . . . .	60,50	6,29	5,35	9,37	81,51	59,30	22,21	81,51
Altri Comuni della Provincia .	1,02	9,12	0,77	0,64	11,55	0,90	10,65	11,55
Altre Province della Regione	0,10	0,13	4,31	0,47	5,01	0,77	4,24	5,01
Altre Regioni . . . . .	—	0,12	0,22	1,59	1,93	0,78	1,15	1,93
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>61,62</b>	<b>15,66</b>	<b>10,65</b>	<b>12,07</b>	<b>100,00</b>	<b>61,75</b>	<b>38,25</b>	<b>100,00</b>

*Cirrosi epatica (Distribuzione percentuale)*

Napoli . . . . .	65,66	6,66	5,63	10,38	88,33	72,78	15,55	88,33
Altri Comuni della Provincia .	1,10	5,57	0,56	—	7,23	1,39	5,84	7,23
Altre Province della Regione	0,17	—	2,70	0,46	3,33	0,83	2,50	3,33
Altre Regioni . . . . .	—	—	—	1,11	1,11	0,28	0,83	1,11
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>66,93</b>	<b>12,23</b>	<b>8,89</b>	<b>11,95</b>	<b>100,00</b>	<b>75,28</b>	<b>24,72</b>	<b>100,00</b>

*Cirrotici per 100 epatobiliari*

Napoli . . . . .	50,11	48,98	48,78	52,87	50,16	56,71	32,37	50,08
Altri Comuni della Provincia .	50,00	28,17	33,33	—	28,89	71,43	25,30	28,89
Altre Province della Regione	100,00	—	29,41	33,33	30,95	50,00	27,27	30,77
Altre Regioni . . . . .	—	—	—	30,77	25,00	16,67	33,33	26,67
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>50,21</b>	<b>36,07</b>	<b>38,55</b>	<b>45,74</b>	<b>46,21</b>	<b>56,34</b>	<b>29,87</b>	<b>46,21</b>

Tav. 10 — MORTI PER MALATTIE EPATOBILIARI NELLA POPOLAZIONE PRESENTE DI NAPOLI NEL PERIODO 1960-62, PER COMUNE DI NASCITA E LUOGO DI MORTE (Quozienti per 100.000 abitanti)

MALATTIE EPATOBILIARI	COMUNE DI NASCITA					LUOGO DI MORTE		
	Napoli	Altri Comuni della Provin.	Altre Provin. della Regione	Altre Regioni	Totale	Domicilio	Altro	Totale

*Nella popolazione presente*

Totale . . . . .	13,50	3,75	2,50	2,20	21,95	13,00	8,95	21,95
Cirrosi epatica	7,00	1,02	1,08	1,04	10,14	8,14	2,00	10,14

*Nella popolazione non residente*

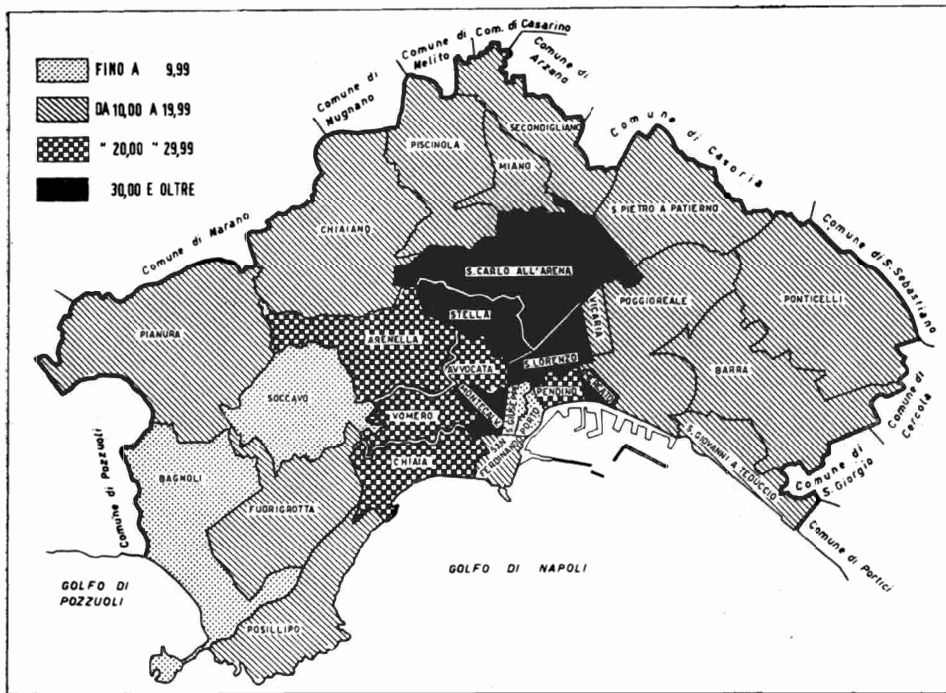
Totale . . . . .	6,00	70,00	40,00	22,00	138,00	18,00	120,00	138,00
Cirrosi epatica	4,00	18,00	12,00	6,00	40,00	9,00	31,00	40,00

*Non residenti per 100 presenti*

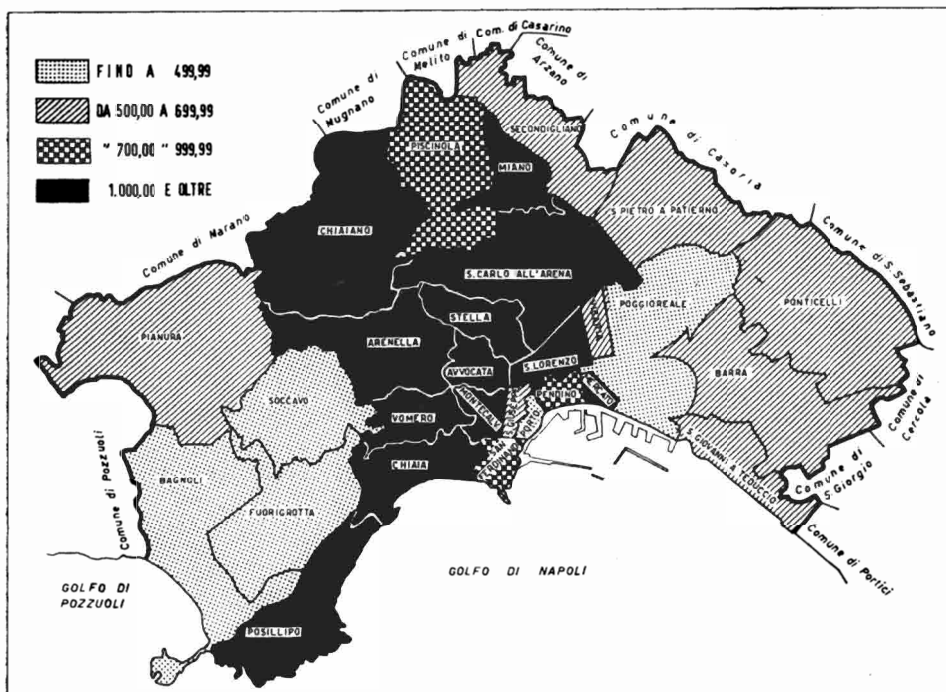
Totale . . . . .	1,88	59,84	50,60	24,47	18,49	3,95	41,95	18,49
Cirrosi epatica	2,07	45,45	37,50	13,95	11,67	3,32	37,08	11,67

Tav. 11 — MORTI PER TUTTE LE CAUSE E PER MALATTIE EPATOBILIARI A NAPOLI NEL PERIODO 1960-62, SECONDO IL COMUNE DI RESIDENZA

COMUNE DI RESIDENZA	DISTRIBUZIONE PERCENTUALE				FEMMINE PER 100 MASCHI			
	Tutte le cause	Malattie epatobiliari			Tutte le cause	Malattie epatobiliari		
		Cirrosi	Altre	Totale		Cirrosi	Altre	Totale
Napoli	83,39	88,33	75,66	81,51	96,02	81,71	104,52	92,42
Altri Com. della Provincia	10,09	7,23	15,27	11,55	68,50	52,94	106,45	87,50
Altre Prov. della Regione	4,32	3,33	6,44	5,01	66,00	140,00	35,00	56,00
Altre Regioni	2,20	1,11	2,63	1,93	60,65	33,33	57,14	50,00
<b>TOTALE</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>90,47</b>	<b>80,00</b>	<b>96,71</b>	<b>88,62</b>

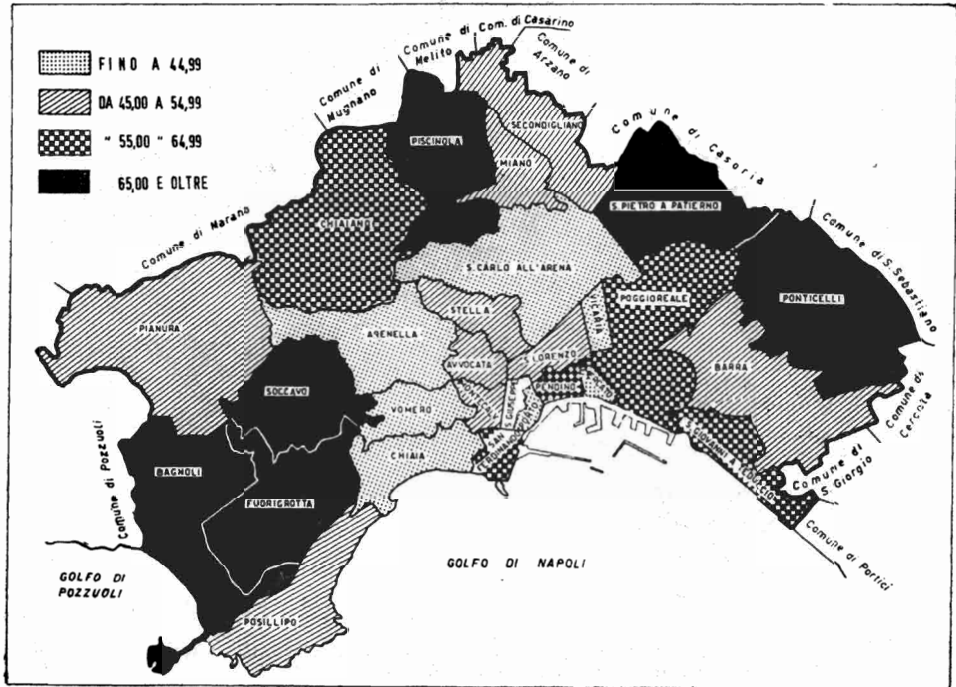


Graf. 1 — Mortalità per malattie epatobiliari nei quartieri di Napoli nel periodo 1960-62 (quozienti per 100.000 abitanti).



Graf. 2 — Mortalità per tutte le cause nei quartieri di Napoli nel periodo 1960-62 (quozienti per 100.000 abitanti).





Graf. 3 — Morti per cirrosi per 100 morti per malattie epatobiliari nei quartieri di Napoli nel periodo 1960-62.

Dott. GIANCARLO SCIPIONI

*della I<sup>a</sup> Divisione Chirurgica dell'Ospedale S. Spirito di Roma*

## CONSIDERAZIONI CLINICO-STATISTICHE SULL'INCIDENZA DELLA MALATTIA CALCOLOTICA DELLE VIE BILIARI

La malattia calcolotica della colecisti e delle vie biliari è molto diffusa nel nostro Paese. Tale malattia peraltro ha un'etiopatogenesi piuttosto incerta e discussa e, essendo responsabile di varie complicazioni, è spesso al centro di molti studi. Pertanto ci è sembrata cosa utile riportare le nostre considerazioni cliniche e statistiche riguardanti 1.000 interventi eseguiti negli Ospedali di Pisa e Roma dal Prof. Francesco Ambrosi.

Il nostro lavoro ha considerato l'incidenza di tale malattia da molteplici punti di vista, prendendo in considerazione il sesso, l'età, le gravidanze, l'attività svolta dai pazienti, nonché l'associazione di tale malattia con altre forme patologiche e le sue complicazioni più importanti, concludendo, infine, con note di tecnica operatoria e considerazioni sugli interventi eseguiti e sul rischio operatorio.

Dei 1.000 malati 760 erano di sesso femminile e 240 di sesso maschile, con un rapporto perciò di 3 femmine per 1 maschio.

L'età più colpita è il 4° ed il 5° decennio di vita, periodo in cui la frequenza relativa è pari nei due sessi. Di tutti i pazienti il 45% era nel 5° decennio di vita, mentre il 33% nel 4°. La malattia appare, anche se con minor frequenza, in altre età: infatti, il 14% di tutti i malati era nel 3° decennio di vita, mentre il 7% e l'1% rispettivamente nel 6° e 7°.

Poichè, come abbiamo già notato, la malattia è più frequente nel sesso femminile, molti Autori hanno attribuito una certa importanza etiopatogenetica allo stato di gravidanza, che agirebbe sia in senso metabolico (ipercolesterolemia) sia in senso meccanico (compressione, ostacolo al deflusso biliare, quindi primo nucleo di formazione del calcolo). Noi, non volendo entrare in problemi che esulano dal nostro tema, ci siamo limitati a ricercare quante delle 760 pazienti avessero avuto gravidanze e in effetti abbiamo rilevato che 78% delle nostre malate avevano avuto figli e che la malattia spesso si era manifestata dopo i parti.

Abbiamo voluto anche indagare sul tipo di attività lavorativa dei nostri pazienti; tale indagine però è stata difficoltosa ed incompleta.

Infatti è limitata a 300 donne ed a 100 uomini, esplicitanti quasi tutti un'attività prevalentemente sedentaria.

Indagando sull'anamnesi dei nostri pazienti, abbiamo notato che non sempre la malattia calcolotica si manifesta chiaramente con la classica crisi dolorosa a tipo colica, ma spesso dominano altri disturbi come la stipsi, l'alterazione della digestione con intolleranza per alcuni cibi e dolori vaganti e non ben localizzati all'addome ed al dorso. Spesso, inoltre, si osserva associazione con altre malattie, le cui sintomatologie frequentemente mascherano la calcolosi, rendendo la malattia colecistica reperto casuale di altri interventi. Infatti abbiamo trovato in associazione con la malattia calcolotica: nel 18% di tutti i malati un'ulcera gastro-duodenale; nel 36% flogosi croniche appendicolari; nel 9% malformazioni lievi a carico delle vie biliari. In quest'ultimo gruppo annoveriamo anche un caso di agenesia della colecisti.

Dato il decorso subdolo della malattia, con una sintomatologia non ben definita e discretamente sopportabile, i pazienti si rivolgono al chirurgo o in fase conclamata o in fase di complicazioni. La maggior parte dei nostri pazienti, e cioè 487 pari al 48,7%, si è decisa all'intervento dopo un periodo compreso dai 3 ai 5 anni dall'inizio dei disturbi; un discreto gruppo, composto da 280 malati pari al 28,0%, si è sottoposto all'operazione dopo un periodo compreso fra 1 e 3 anni dalla comparsa dei primi sintomi, mentre 210 malati, pari al 21%, hanno atteso 5-10 anni prima di decidersi all'intervento. Solo 9 pazienti, pari allo 0,9%, sono stati operati entro l'anno dall'inizio della sintomatologia e solo 14, pari all'1,4%, oltre dieci anni dopo.

Tra tutti i malati le complicazioni più importanti che abbiamo notato sono state: l'ittero (89 casi) e la colecistite in fase acuta febbrile con obiettivamente apprezzabile una colecisti distesa e dolente (61 casi). A proposito di quest'ultimo gruppo la nostra Scuola è favorevole a far superare ai pazienti la fase acuta prima di procedere all'intervento, tenendoli sotto controllo medico e terapia antibiotica fino alla remissione completa della febbre ed al miglioramento dell'obiettività clinica.

Al tavolo operatorio, previa colangiografia intraoperatoria, che eseguiamo sistematicamente su tutti i malati, abbiamo riscontrato 49 calcolosi del coledoco, pari al 4,9%, ed 1 caso di calcolosi dell'epatico, pari allo 0,1%. Non trascurabili sono gli 8 cancri da noi scoperti in altrettanti soggetti itterici, e precisamente in 6 donne e 2 uomini sofferenti da oltre 20 anni di calcolosi della colecisti accertata radiologicamente. In tali pazienti, dopo anni di coliche intervallari, insorse ittero, dolenzia alla palpazione dell'ipocondrio destro, febbre, mentre l'obiettività clinica era pressoché negativa ad eccezione dell'ittero a tonalità melanica persistente.

Sui 1.000 pazienti giunti al tavolo operatorio sono stati eseguiti vari tipi di interventi. Sono state effettuate 811 colecistectomie semplici, sempre previa colangiografia intraoperatoria per accertare una perfetta visualizzazione del coledoco e il passaggio del contrasto in duodeno. Tale studio radiologico ci ha consentito di scoprire spesso degli ostacoli nel coledoco dipendenti o da calcoli o da piccole stenosi, esiti di flogosi pregresse che ostacolavano il passaggio della sostanza opaca nell'intestino. In tali casi, precisamente 92, abbiamo proceduto, previa duodenotomia, ad una papillotomia e papillostomia con l'asportazione, là dove vi erano, dei calcoli.

Su 88 pazienti invece è stata realizzata una anastomosi bilio-digestiva eseguendo una coledoco-duodenostomia. Solo raramente (6 casi) è stata fatta una colecistostomia, mentre in 3 casi sono stati eseguiti interventi atipici legati allo stato di necessità.

In tutti i 1.000 interventi abbiamo avuto solo 4 decessi che sono avvenuti entro poche ore o pochi giorni dopo l'intervento. Si trattava di malati affetti dalla malattia calcolotica da moltissimi anni e giunti a noi in fase di complicazione: inoltre la loro età era compresa fra il 6° e 7° decennio di vita e si erano sovrapposte altre malattie come il diabete e la miocardiosclerosi.

Concludendo, noi abbiamo notato che la malattia calcolotica predilige il sesso femminile e che quando i sintomi perdurano per oltre un anno la malattia praticamente non regredisce più.

L'età nella quale più frequentemente i pazienti giungono al tavolo operatorio varia dai 30 ai 50 anni con una punta massima dai 40 ai 50; inoltre i pazienti lasciano trascorrere spesso vari anni prima di rivolgersi al chirurgo e quindi incorrono in complicazioni spesso gravi. Non si deve trascurare l'associazione con altre malattie dell'apparato digerente, come le appendiciti croniche e l'ulcera gastro-duodenale, o con altre forme patologiche legate spesso al progredire dell'età, come la miocardiosclerosi ed il diabete, che rendono pericoloso l'intervento. Il pericolo del cancro non è trascurabile: infatti gli 8 casi di cancro da noi osservati erano tutti in pazienti portatori di calcoli da circa 20 anni.

Quindi dopo un anno di coliche è consigliabile l'intervento che di per sé è semplice e pressoché totalmente privo di rischi.

La possibilità di complicazioni aumenta parallelamente al passare degli anni, come aumentano il rischio operatorio e le difficoltà per il chirurgo il quale spesso deve eseguire, in queste fasi, interventi particolarmente delicati. In fase precoce l'intervento è la terapia ideale in quanto ci troviamo di fronte ad individui in età ancora relativamente giovane ed in buone condizioni generali, mentre lo stato anatomico locale della colecisti e delle vie biliari ancora non è stato alterato dalle numerose crisi che si svolgono inevitabilmente col passare degli anni.

**RIASSUNTO**

L'Autore ha studiato su 1.000 casi operati l'incidenza della malattia calcolotica della colecisti rispetto all'età, sesso, gravidanza e complicazioni. Egli si sofferma particolarmente su note di tecnica chirurgica e sul rischio operatorio.

**RESUME**

L'Auteur a étudié sur 1.000 cas opérés l'incidence de la maladie calculeuse de la vésicule biliaire pour ce qui concerne âge, sexe, grossesse et complications. Il illustre, en particulier, la technique chirurgicale et le risque opératoire.

**SUMMARY**

The Author studied the incidence of the calculous disease of the cholecyst on 1,000 operated patients in connection with age, sex, pregnancy and complications. He dwells particularly on surgical technics and operation risk.

Prof. ANGELO SERIO

*della Direzione Generale dell'INAM - Servizio Studi e Statistiche Sanitarie*

## INCIDENZA DELLE MALATTIE EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI ITALIANI ASSICURATI PRESSO L'INAM

1. Lo studio delle malattie epatobiliari sotto il profilo statistico incontra notevoli difficoltà per una serie di motivi:

— non esistendo in genere l'obbligo di denuncia, tranne che per le forme infettive, non vi è la possibilità di disporre di dati a carattere generale sulla morbosità;

— i dati statistici degli istituti clinici ed ospedalieri si riferiscono a casistiche selezionate e non sono riferibili ad una determinata popolazione;

— ad eccezione di alcune forme morbose più gravi (cirrosi, tumori maligni), la maggior parte delle malattie del fegato costituisce raramente causa di morte ed è quindi scarsamente rappresentata nei dati di mortalità.

D'altra parte, si tratta di un gruppo di malattie che, per l'elevata incidenza e per la notevole frequenza con la quale determinano incapacità temporanea o permanente al lavoro, presenta indubbiamente uno speciale interesse sotto il profilo medico-sociale.

Per questi motivi è sembrato opportuno effettuare uno studio sulla base dei dati statistici che si riferiscono ai lavoratori italiani assicurati presso l'INAM onde accertare la frequenza di queste malattie in rapporto a determinate caratteristiche (sesso, attività lavorativa, regione di residenza) e valutarne l'evoluzione nel tempo.

I dati che formano oggetto del presente studio si riferiscono ad oltre 7 milioni di lavoratori assicurati aventi diritto all'indennità economica in caso di malattia, distribuiti in tutte le regioni italiane (a) e appartenenti alle varie categorie e settori professionali. Si tratta, quindi, di un complesso di dati che, pur presentando alcuni limiti di validità (b),

---

(a) Ad eccezione del Trentino-Alto Adige, regione nella quale operano Casse Mutue di Malattia autonome. - (b) Si tratta, infatti, di dati relativi ai casi di malattia comportanti incapacità al lavoro, che non esprimono quindi il numero di ammalati, ma la frequenza con cui si verificano assenze dal lavoro per tali forme morbose; per lo stesso motivo non sono compresi i casi di malattia di minor gravità, compatibili con l'attività lavorativa. Malgrado questi limiti di validità i dati in esame possono essere utili per valutare la rilevanza sociale di queste forme morbose.

possono fornire utili indicazioni per una migliore conoscenza del fenomeno in esame.

Le forme morbose considerate ai fini del presente studio sono comprese in tre distinti settori della « Classificazione nosologica » adottata dall'INAM (a): dal settore I (Malattie infettive e parassitarie) è stata tratta la voce nosologica « epatite infettiva », corrispondente al n. 092 della Classificazione internazionale analitica; al settore II (Tumori) appartiene la voce « tumori del fegato e delle vie biliari specificati come primitivi » (n. 155); nel settore IX figurano infine le voci « cirrosi del fegato », « litiasi biliare », « colecistite ed angiocolite senza menzione di calcolosi » (n. nosologici 581-584-585), nonché la voce « altre malattie del fegato e delle vie biliari » che comprende le forme morbose corrispondenti ai numeri 580 (atrofia giallo-acuta e sub-acuta del fegato), 582 (ascenso del fegato), 583 (altre malattie del fegato) e 586 (altre malattie della vescichetta e delle vie biliari). Si tratta, quindi, di un complesso di malattie che hanno origine da cause molto diverse tra loro e che si presentano con molteplici manifestazioni. Anche lo studio statistico di queste forme morbose non può non tener conto di tali aspetti specifici.

2. Per il complesso delle forme morbose considerate si è avuto nel 1964 un totale di 113.920 casi di malattia con una frequenza di 1.619,2 casi su 100.000 assicurati.

Il gruppo nosologico più numeroso è quello delle « altre malattie del fegato e delle vie biliari » che, come si è detto, comprende alcune forme di svariata origine e configurazione clinica. E' da ritenere che in tale voce confluiscono tutti i casi di epatopatie, non meglio definiti sotto il profilo etiopatogenetico, che vengono genericamente indicati con il termine di « insufficienza epatica ». Si tratta quindi di un gruppo nosologico eterogeneo e di difficile interpretazione statistica. Seguono, in ordine di frequenza, la colecistite ed angiocolite senza menzione di calcoli, la litiasi biliare, la cirrosi del fegato, l'epatite infettiva ed i tumori maligni del fegato e delle vie biliari specificati come primitivi (tav. 1).

Per quanto riguarda, in particolare, l'epatite infettiva, è da osservare che la ridotta frequenza della malattia può essere attribuita almeno in parte al fatto che i dati si riferiscono ad una popolazione in età

---

(a) Questa classificazione rappresenta un adattamento della Classificazione internazionale analitica alle particolari esigenze e alle peculiari caratteristiche delle rilevazioni statistiche effettuate nell'ambito dell'INAM.

TAV. 1 — MORBOSITÀ PER AFFEZIONI EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI ASSICURATI PRESSO L'INAM, AVENTI DIRITTO ALL'INDENNITÀ DI MALATTIA, NEL 1964 (a)

FORME MORBOSE	CASI	QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI
Cirrosi del fegato . . . . .	4.046	57,5
Litiasi biliare . . . . .	19.574	278,2
Colecistite ed angiolcolite senza menzione di calc.	31.296	444,8
« Altre malattie del fegato e delle vie biliari » . . .	57.441	816,5
Tumori maligni prim. del fegato e delle vie biliari	235	3,3
Epatite infettiva . . . . .	1.328	18,9
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>113.920</b>	<b>1.619,2</b>

(a) Gli assicurati aventi diritto alla indennità di malattia nell'anno 1964 furono 7.035.474.

lavorativa, mentre questa forma morbosa, com'è noto, colpisce in prevalenza soggetti in età infantile (a).

Limitatamente alle prime quattro voci nosologiche è stata effettuata una più dettagliata analisi della frequenza in rapporto al sesso ed al tipo di attività lavorativa esercitata onde accertare l'esistenza di eventuali caratteristiche differenziali nell'incidenza di queste malattie. Considerando, infatti, i tre grandi settori nei quali sono suddivisi i lavoratori assicurati presso l'INAM, si è riscontrata una frequenza di malattia molto più elevata nell'industria (2.009,4 su 100.000) rispetto al commercio (1.198,9) e all'agricoltura (838,4): la differenza esiste, in misura pressoché analoga, per tutte le forme morbose esaminate (tav. 2). Se si esamina, invece, la frequenza di malattia in rapporto al sesso (tav. 3), si rileva un comportamento differente per le singole forme morbose: mentre per la cirrosi vi è una netta superiorità maschile, per le altre tre forme morbose (litiasi, colecistite e altre epatopatie) la frequenza è molto più elevata tra le lavoratrici. La differenza tra i due sessi appare particolarmente evidente per la litiasi biliare (510,19 su 100.000 nel sesso femminile contro 189,98 nel sesso maschile). Si tratta di un fenomeno evidentemente collegato ai diversi fattori etiopatogenetici che determinano le singole malattie e già segnalato da altri Autori che si sono occupati dell'argomento.

3. Un altro aspetto che presenta particolare interesse è la diversa frequenza delle malattie considerate in rapporto alla regione di residenza dell'ammalato (tav. 4).

(a) E' anche possibile che un certo numero di casi sfugga alla rilevazione in quanto si riferisce a soggetti ricoverati obbligatoriamente per misura profilattica e per i quali è ancora in corso, sul piano amministrativo, la definizione della competenza assistenziale.



TAV. 2 — MORBOSITÀ PER ALCUNE AFFEZIONI EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI ASSICURATI PRESSO L'INAM, AVENTI DIRITTO ALL'INDENNITÀ DI MALATTIA, PER SETTORE ASSICURATIVO, NEL 1964

FORME MORBOSE	AGRICOLTURA		COMMERCIO		INDUSTRIA		TOTALE (a)	
	Casi	Quo- zienti per 100.000 assic.	Casi	Quo- zienti per 100.000 assic.	Casi	Quo- zienti per 100.000 assic.	Casi	Quo- zienti per 100.000 assic.
Cirrosi del fegato . . . . .	736	39,5	355	39,9	2.955	69,0	4.046	57,5
Litiasi biliare . . . . .	3.043	163,3	2.362	265,9	14.169	330,7	19.574	278,2
Colecistite ed angiolite senza menzione di calco- losi . . . . .	4.970	266,7	2.811	316,5	23.515	548,9	31.296	444,8
« Altre malattie del fegato, della colecisti e delle vie biliari » . . . . .	6.875	368,9	5.122	576,6	45.444	1.060,8	57.441	816,5
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>15.624</b>	<b>838,4</b>	<b>10.650</b>	<b>1.198,9</b>	<b>86.083</b>	<b>2.009,4</b>	<b>112.357</b>	<b>1.597,0</b>

(a) Vedi nota alla tavola precedente.

TAV. 3 — MORBOSITÀ PER ALCUNE AFFEZIONI EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI ASSICURATI PRESSO L'INAM, AVENTI DIRITTO ALL'INDENNITÀ DI MALATTIA, PER SETTORE ASSICURATIVO E PER SESSO, NEL 1964

FORME MORBOSE	AGRICOLTURA		COMMERCIO		INDUSTRIA		TOTALE	
	M	F	M	F	M	F	M	F
<b>CASI</b>								
Cirrosi del fegato . .	550	186	298	57	2.624	331	3.472	574
Litiasi biliare . . . . .	829	2.214	1.053	1.309	7.801	6.368	9.683	9.891
Colecistite ed angio- colite senza men- zione di calcolosi .	1.784	3.186	1.379	1.432	14.094	9.421	17.257	14.039
« Altre malattie del fegato, della cole- cisti e delle vie bi- liari » . . . . .	3.445	3.430	3.090	2.032	33.466	11.978	40.001	17.440
<b>TOTALE . . .</b>	<b>6.608</b>	<b>9.016</b>	<b>5.820</b>	<b>4.830</b>	<b>57.985</b>	<b>28.098</b>	<b>70.413</b>	<b>41.944</b>
<b>QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI</b>								
Cirrosi del fegato . .	49,63	24,62	48,89	20,44	77,64	36,59	68,12	29,60
Litiasi biliare . . . . .	74,81	293,12	172,78	469,46	230,84	704,01	189,98	510,19
Colecistite ed angio- colite senza men- zione di calcolosi .	161,00	421,81	226,28	513,57	417,06	1.041,53	338,58	724,15
« Altre malattie del fegato, della cole- cisti e delle vie bi- liari » . . . . .	310,91	454,11	507,04	728,75	990,30	1.324,22	784,82	899,58
<b>TOTALE . . .</b>	<b>596,35</b>	<b>1.193,66</b>	<b>954,99</b>	<b>1.732,22</b>	<b>1.715,84</b>	<b>3.106,35</b>	<b>1.381,50</b>	<b>2.163,52</b>

I casi di malattia per cirrosi del fegato risultano più frequenti nell'Italia settentrionale (81,3 su 100.000 assicurati) rispetto all'Italia centrale (47,3) e meridionale (43,9); per la litiasi biliare si rileva una maggior frequenza nelle regioni centrali (391,4 su 100.000) rispetto a quelle settentrionali (340,4) e meridionali (231,9); per la colecistite e angiocolite senza menzione di calcolosi la frequenza più elevata corrisponde all'Italia meridionale (634,9), seguita dall'Italia settentrionale (537,8) e centrale (506,5); il gruppo delle « altre malattie del fegato e delle vie biliari » presenta la maggior frequenza nelle regioni dell'Italia settentrionale (1.198,3) rispetto a quelle dell'Italia meridionale (854,4) e centrale (744,9). Per quanto riguarda, infine, i tumori maligni del fegato e l'epatite infettiva, il numero piuttosto limitato di casi non consente fondate valutazioni.

TAV. 4 — MORBOSITÀ PER AFFEZIONI EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI DEL SETTORE INDUSTRIA, PER ZONA TERRITORIALE DI RESIDENZA, NEL 1964

FORME MORBOSE	ITALIA SETTENTRIONALE		ITALIA CENTRALE		ITALIA MERIDIONALE E INSULARE	
	Casi	Quozienti per 100.000 assicurati	Casi	Quozienti per 100.000 assicurati	Casi	Quozienti per 100.000 assicurati
Cirrosi del fegato . . . . .	2.282	81,3	353	47,3	320	43,9
Litiasi biliare . . . . .	9.558	340,4	2.919	391,4	1.692	231,9
Colecistite ed angiocolite senza menzione di cal- colosi . . . . .	15.104	537,8	3.778	506,5	4.633	634,9
« Altre malattie del fega- to e delle vie biliari » .	33.653	1.198,3	5.556	744,9	6.235	854,4
Tumori primitivi del fe- gato e delle vie biliari .	88	3,1	24	3,2	41	5,6
Epatite infettiva . . . . .	458	16,3	235	31,5	197	27,0
TOTALE . . . . .	61.143	2.177,2	12.865	1.724,8	13.118	1.797,7

Allo scopo di approfondire l'esame del fenomeno e, al tempo stesso, di eliminare le possibili cause di errore determinate dalla diversa composizione per sesso e per settori lavorativi della popolazione assicurata delle diverse zone territoriali, è stata effettuata una speciale elaborazione dei valori relativi alla frequenza di ciascuna delle malattie considerate nelle singole regioni italiane (tav. 5) onde ottenere quozienti regionali corretti secondo il metodo della popolazione tipo (a).

(a) La correzione è stata effettuata applicando alla popolazione assicurata delle singole regioni la composizione per sesso e per settori assicurativi secondo i valori medi nazionali; non si è tenuto conto, invece, dell'età in quanto non si disponeva dei relativi quozienti specifici; d'altra parte, trattandosi di popolazione in età lavorativa, si può ritenere che non vi siano differenze sensibili.

TAV. 5 — MORBOSITÀ PER ALCUNE AFFEZIONI EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI ASSICURATI

REGIONI	CIRROSI EPATICA			LITIASI BILIARE		
	CASI	QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI		CASI	QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI	
		Grezzi	Corretti		Grezzi	Corretti
Piemonte . . . . .	363	53,6	59,0	2.116	312,7	271,7
Valle d'Aosta . . . . .	22	112,0	147,2	44	224,0	355,6
Lombardia . . . . .	1.312	86,1	90,0	4.833	317,5	253,8
Veneto . . . . .	509	101,2	106,3	1.017	202,3	202,8
Friuli-Venezia Giulia .	206	128,3	143,3	595	370,8	349,0
Liguria . . . . .	124	50,0	58,0	893	360,6	370,7
Emilia-Romagna . . . .	271	44,0	52,1	2.512	407,8	399,5
Toscana . . . . .	233	51,1	55,0	1.953	428,4	396,7
Umbria . . . . .	28	34,1	41,0	361	440,7	476,3
Marche . . . . .	38	33,5	52,3	244	215,3	211,7
Lazio . . . . .	133	31,4	33,5	1.067	252,5	306,2
Abruzzi e Molise . . . .	25	25,3	46,2	201	204,1	233,5
Campania . . . . .	161	34,8	42,0	1.107	239,6	272,1
Puglia . . . . .	247	44,3	47,1	748	134,2	171,4
Basilicata . . . . .	15	22,3	32,2	110	164,1	283,5
Calabria . . . . .	57	22,0	42,2	594	229,7	390,8
Sicilia . . . . .	256	43,1	60,8	1.008	169,9	239,4
Sardegna . . . . .	46	25,4	29,1	171	94,5	120,6
ITALIA . . . . .	<b>4.046</b>	<b>57,5</b>	<b>57,5</b>	<b>19.574</b>	<b>278,2</b>	<b>278,2</b>

I casi di malattia per cirrosi del fegato risultano più frequenti nella Valle d'Aosta (147,2 su 100.000), Friuli-Venezia Giulia (143,3), Veneto (106,3), Lombardia (90,0); le regioni dell'Italia centro-meridionale presentano tutte quozienti inferiori alla media nazionale (57,5), ad eccezione della Sicilia che supera di poco tale media (60,8). Il fenomeno si presenta indubbiamente di difficile interpretazione, ma può essere attribuito almeno in parte all'alcoolismo particolarmente diffuso in quelle regioni. Non è da escludere che influiscano anche fattori genetici in rapporto alla generica predisposizione di determinate popolazioni alle malattie a carattere cronico-degenerativo.

I casi di malattia per litiasi biliare risultano più frequenti in Umbria (476,3 su 100.000), Emilia e Romagna (399,5), Toscana (396,7) e Calabria (390,8); le frequenze meno elevate corrispondono invece alla Sardegna (120,6), alle Puglie (171,4) e al Veneto (202,8). Anche in questo caso è difficile dare un'esatta interpretazione al fenomeno che può, tuttavia, essere collegato alle abitudini alimentari di determinate regioni nelle quali, com'è noto, è frequente l'uso di spezie e condimenti;

## PRESSO L'INAM, AVENTI DIRITTO ALL'INDENNITÀ DI MALATTIA, PER REGIONE, NEL 1964

COLECISTITE ED ANGIOCOLITE SENZA MENZIONE DI CALCOLOSI			« ALTRE AFFEZIONI EPATOBILIARI »			TOTALE		
CASI	QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI		CASI	QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI		CASI	QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI	
	Grezzi	Corretti		Grezzi	Corretti		Grezzi	Corretti
4.313	637,4	484,8	6.966	1.029,5	822,2	13.758	2.033,4	1.636,4
75	381,9	402,4	336	1.711,2	1.533,9	477	2.429,3	2.439,5
6.967	457,6	373,8	16.623	1.092,0	958,9	29.735	1.953,4	1.675,4
1.042	207,3	200,4	5.100	1.014,6	956,9	7.668	1.525,6	1.466,1
1.108	690,5	615,1	2.617	1.631,0	1.456,8	4.526	2.820,8	2.564,0
1.714	692,1	642,7	2.460	993,3	873,4	5.191	2.096,1	1.944,7
2.644	429,2	424,6	4.906	796,5	806,6	10.333	1.677,7	1.683,1
2.564	562,5	508,3	3.267	716,7	639,4	8.017	1.758,8	1.599,7
485	592,0	614,0	735	897,3	868,0	1.609	1.964,3	2.000,9
387	341,5	333,6	682	601,9	547,4	1.351	1.192,4	1.144,7
1.007	238,3	281,0	1.963	464,5	513,1	4.170	986,8	1.133,7
316	320,9	350,4	452	459,0	507,8	994	1.009,5	1.138,5
3.519	761,8	860,6	3.716	804,4	896,2	8.503	1.840,7	2.071,5
2.244	402,8	522,2	1.705	306,1	403,7	4.944	887,6	1.144,5
165	246,2	388,0	199	296,9	486,6	489	729,7	1.205,8
768	297,0	525,6	1.045	404,1	745,8	2.464	952,8	1.703,8
1.579	266,2	396,5	3.532	595,4	829,3	6.375	1.057,9	1.526,2
399	220,7	266,7	1.137	628,9	848,9	1.753	969,6	1.264,5
<b>31.296</b>	<b>444,8</b>	<b>444,8</b>	<b>57.441</b>	<b>816,4</b>	<b>816,4</b>	<b>112.357</b>	<b>1.597,0</b>	<b>1.597,0</b>

d'altra parte si può rilevare la ridotta frequenza della malattia in regioni economicamente depresse e nelle quali l'alimentazione è necessariamente più frugale.

I casi di malattia per colecistite ed angiolite senza menzione di calcolosi presentano una distribuzione più irregolare nelle varie regioni in quanto la frequenza più elevata si riscontra in Campania (860,6), Liguria (642,7), Friuli-V. Giulia (615,1), Umbria (614,0). In questo caso non è possibile formulare idonee ipotesi interpretative trattandosi di forme morbose che possono derivare da molteplici e diversi fattori etiopatogenetici.

Altrettanto può dirsi per l'ultimo gruppo nosologico considerato, quello comprendente le « altre malattie del fegato e delle vie biliari » che presenta i quozienti più elevati in Valle d'Aosta (1.533,9), Friuli - V. Giulia (1.456,8), Lombardia (958,9) e Veneto (956,9).

Considerando, infine, il complesso delle forme morbose esaminate, si riscontrano le frequenze più elevate per il Friuli - V. Giulia (2.564,0), Valle d'Aosta (2.439,5), Campania (2.071,5), Umbria (2.000,9).

4. Un ultimo problema che presenta particolare interesse è quello delle variazioni nel tempo della morbosità per malattie epatobiliari. Si tratta di un fenomeno sul quale sono state formulate varie ipotesi anche se manca tuttora una completa documentazione statistica.

Esaminando la frequenza di malattia delle forme morbose considerate nel periodo compreso tra il 1955 ed il 1963 si riscontra per la cirrosi del fegato e per la litiasi biliare un aumento molto netto, in quanto i relativi quozienti su 100.000 assicurati passano da 22,8 nel 1955 a 49,6 nel 1963 e da 80,0 a 248,6. In modo opposto si comportano invece la colecistite e l'angiolite senza menzione di calcoli, la cui frequenza diminuisce da 623,5 nel 1955 a 430,0 nel 1963. In netto aumento risulta essere anche il gruppo delle altre malattie del fegato e delle vie biliari (da 501,6 a 782,0 su 100.000), mentre per i tumori maligni del fegato e per l'epatite infettiva si ha un comportamento alquanto irregolare (tav. 6).

TAV. 6 — MORBOSITÀ PER AFFEZIONI EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI ASSICURATI PRESSO L'INAM, AVENTI DIRITTO ALLA INDENNITÀ DI MALATTIA, IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1955-1963

FORME MORBOSE	1955	1957	1959	1961	1963
CASI					
Cirrosi del fegato . . . . .	1.309	1.387	1.728	1.808	3.528
Litiasi biliare . . . . .	4.582	4.178	7.200	12.375	17.676
Colecistite ed angiolite senza menzione di calcolosi . . . . .	35.728	32.744	30.441	25.605	30.579
« Altre malattie del fegato e delle vie biliari » . . . . .	28.746	32.989	38.433	40.301	55.608
Tumori maligni primitivi del fegato e delle vie biliari . . . . .	120	139	269	225	237
Epatite infettiva . . . . .	1.273	978	950	1.329	1.065
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>71.758</b>	<b>72.415</b>	<b>79.021</b>	<b>81.643</b>	<b>108.693</b>
QUOZIENTI PER 100.000 ASSICURATI					
Cirrosi del fegato . . . . .	22,8	23,4	28,2	27,1	49,6
Litiasi biliare . . . . .	80,0	70,6	117,5	185,5	248,6
Colecistite ed angiolite senza menzione di calcolosi . . . . .	623,5	553,4	496,6	383,9	430,0
« Altre malattie del fegato e delle vie biliari » . . . . .	501,6	557,5	627,0	604,3	782,0
Tumori maligni primitivi del fegato e delle vie biliari . . . . .	2,1	2,3	4,4	3,4	3,3
Epatite infettiva . . . . .	22,2	16,5	15,5	19,9	15,0
<b>TOTALE . . . . .</b>	<b>1.252,2</b>	<b>1.223,7</b>	<b>1.289,2</b>	<b>1.224,1</b>	<b>1.528,5</b>

In considerazione del fatto che queste variazioni potrebbero dipendere almeno in parte dalle modifiche nella composizione per sesso e per settori lavorativi della popolazione assicurata (a), è stato effettuato il calcolo dei quozienti corretti limitatamente al periodo 1957-1963 per il quale si possedevano i necessari dati (tav. 7).

TAV. 7 — QUOZIENTI CORRETTI DI MORBOSITÀ PER AFFEZIONI EPATOBILIARI TRA I LAVORATORI ASSICURATI PRESSO L'INAM, AVENTI DIRITTO ALL'INDENNITÀ DI MALATTIA, IN ALCUNI ANNI DEL PERIODO 1957-1963

(Per 100.000 assicurati)

FORME MORBOSE	1957	1959	1961	1963
Cirrosi del fegato . . . . .	23,2	28,0	27,1	49,7
Litiasi biliare . . . . .	68,6	113,9	185,5	252,9
Colecistite ed angiocolite senza menzione di calcolosi . . . . .	540,7	483,6	383,9	436,1
« Altre malattie del fegato e delle vie biliari »	544,4	612,3	604,3	791,3
Tumori maligni primitivi del fegato e delle vie biliari . . . . .	2,3	4,4	3,4	3,3
Epatite infettiva . . . . .	19,9	18,3	19,9	19,9
TOTALE . . . . .	<b>1.199,1</b>	<b>1.260,5</b>	<b>1.224,1</b>	<b>1.553,2</b>

Anche con questa ulteriore elaborazione sono stati confermati i risultati precedentemente ottenuti.

Per quanto riguarda l'interpretazione del fenomeno si può rilevare che l'aumento della frequenza della cirrosi del fegato corrisponde significativamente all'analogo comportamento generale delle malattie a carattere cronico-degenerativo che, com'è noto, hanno presentato negli ultimi anni un sensibile incremento. Per quanto riguarda, invece, l'aumento di frequenza della litiasi biliare, si può prospettare l'ipotesi che vi influiscano le mutate condizioni alimentari ed il regime di vita tipico dell'epoca moderna. Non è però da escludere che i più perfezionati mezzi diagnostici oggi disponibili e le maggiori facilitazioni nel ricorso alle prestazioni sanitarie consentite dall'assistenza mutualistica praticamente estesa alla quasi totalità della popolazione permettano la diagnosi della malattia in un più elevato numero di casi. Quest'ultima ipotesi sembrerebbe confermata dalla contemporanea diminuzione della frequenza di malattia nel gruppo « colecistite e angiocolite senza menzione di calcoli », gruppo nel quale probabilmente confluiscono anche casi di litiasi biliare non diagnosticati come tali.

(a) Per quanto riguarda l'età vedasi nota a pag. 965.

## RIASSUNTO

In considerazione della mancanza di notizie sufficientemente estese sulla morbosità per malattie epatobiliari e, d'altra parte, dell'importanza che queste forme morbose presentano sotto il profilo medico-sociale, è sembrato opportuno effettuare uno studio sulla base dei dati statistici che si riferiscono ai lavoratori italiani assicurati presso l'INAM.

Lo studio si riferisce ad un complesso di 7.035.474 lavoratori aventi diritto all'indennità di malattia. E' stata esaminata la frequenza dei casi d'incapacità al lavoro per le singole forme morbose, in rapporto al sesso, alla regione di residenza e al tipo di attività lavorativa esercitata. Sono state studiate, infine, le variazioni nel tempo della frequenza dei casi di malattia sulla base dei dati che si riferiscono ad un periodo compreso tra il 1955 ed il 1963.

## RESUME

Compte tenu qu'il n'y a guère de données suffisamment détaillées sur la morbidité par maladies hépatiques-biliaires et que ces formes morbides ont une importance considérable du point de vue médical et social, on a estimé opportun d'effectuer une étude sur la base des données statistiques relatives aux travailleurs italiens assurés chez l'INAM.

L'étude se réfère à 7.035.474 travailleurs ayant droit à l'indemnité a cause de maladie. On a examiné la fréquence des cas de incapacité au travail pour les diverses formes morbides, par rapport au sexe, à la région de résidence et au type d'activité exercée. On a étudié, également, les changements dans le temps de la fréquence des cas de maladie sur la base de données relatives à la période 1955-1963.

## SUMMARY

Due to the lack of detailed information on morbidity from hepatic-biliary diseases, and to the importance of the said diseases from a medico-social point of view, the Author thought it useful to carry out a study on the basis of statistical data relating to Italian workers insured at INAM.

The study covers 7,035,474 workers entitled to disease allowance. The frequency of the cases of work disability in consequence of the different morbid forms is examined in connection with sex, region of residence and type of working activity. Changes over time in the frequency of the cases of illness were also studied, on the basis of data covering the period from 1955 to 1963.

Dott. FRANCESCO SODANI - Dott. PIERLUIGI SANTI - Sig. GAETANO LIBERTINI  
*dell'Istituto Centrale di Statistica*

## CONTRIBUTO ALLO STUDIO DEI RAPPORTI TRA CONSUMO DI VINO E CIRROSI EPATICA

Il nostro lavoro parte dalla premessa, abbastanza pacifica in clinica, dell'influenza dell'alcoolismo sulla cirrosi epatica. Infatti, secondo le osservazioni cliniche, si ha una frequenza notevole della malattia nei soggetti più dediti all'alcool. Dimostrative risultano al riguardo le statistiche cliniche, le quali mettono tutte l'alcoolismo in primo piano fra gli agenti etiologici della cirrosi. Eppinger ammette la decisa influenza dell'alcool nel 52-58% dei casi, mentre Hall, Wendell, Schubert, Wuhrman ed altri danno percentuali superiori all'80%. Taluni ammettono, inoltre, il concorso di altri fattori predisponenti e coadiuvanti. Lichtman, nel suo trattato sulle malattie del fegato, riporta la convinzione di alcuni Autori circa una particolare vulnerabilità razziale verso la cirrosi in determinate zone geografiche (India, Siria, Francia, Irlanda, Italia). Richardson W. (*New England Jr. Medical*, 218, 1938), sospettando che gli italiani fossero particolarmente soggetti alla cirrosi epatica, ha esaminato le cartelle cliniche del Massachusetts General Hospital nel periodo 1928-1935 ed ha rilevato 48 casi di cirrosi, di cui il 40% era costituito da oriundi italiani, che rappresentavano soltanto il 7,3% di tutti i ricoverati nel periodo; quale possibile fattore etiologico prendeva in considerazione il consumo prolungato di bevande alcoliche, in particolare di un determinato tipo di vino rosso. Anche nella città di New York il numero dei pazienti italiani ed irlandesi ricoverati per cirrosi superava sproporzionatamente quello dei pazienti di altre nazionalità (Ratnoff and Polek A. J. *Jr. Medicine*, 21, 1942).

In generale si ammette che sperimentalmente l'alcool da solo non provoca cirrosi epatica, ma può provocarla se associato ad alimentazione insufficiente o ad altri tossici (Jolliffe e Jellinek, *Quart. Jr. Studies on Alcohol*, 2, 1941): nel vino sono presenti bisolfuro di potassio, zinco, piombo, rame, acido borico, ecc. e secondo Moon avrebbe importanza la presenza di furfurolo. Secondo altri Autori esisterebbe un'allergia od idiosincrasia individuale verso l'alcool, dato che solo il 5-6% degli etilisti va incontro a cirrosi: l'ipersensibilità può riguardare



il cereale o il frutto da cui viene ricavato l'alcool (Hall e Morgan, Arch. Path. 27, 1939).

Esaminando le statistiche della mortalità per cirrosi epatica in diverse Nazioni europee ed extraeuropee, si nota che la cirrosi è più frequente nei Paesi europei e particolarmente nei Paesi mediterranei, tra cui l'Italia. Molteplici fattori etiologici possono essere invocati per spiegare questa diversità, tra i quali la diversa alimentazione, fattori climatici, ecc., tuttavia ci è parso suggestivo mettere in correlazione con la mortalità per cirrosi il consumo di vino, considerato in tutta la sua complessità chimica e non soltanto in quanto alcool, perché l'alcoolismo è notoriamente diffuso proprio negli Stati nord-europei ed americani in cui la cirrosi presenta una minore frequenza.

Abbiamo preso in esame 20 Paesi, europei ed extraeuropei, per i quali abbiamo potuto reperire i dati del decennio 1954-1963 sia per la cirrosi che per il consumo del vino ed abbiamo calcolato un indice di correlazione statistica. Le fonti dei dati per la cirrosi epatica, considerata complessivamente, cioè con alcoolismo dichiarato o non, sono le statistiche dell'OMS. Non abbiamo utilizzato i dati relativi alla sola cirrosi con alcoolismo dichiarato perché molto insicuri. Ci siamo serviti per il consumo di vino dei dati pubblicati su Trade Yearbook e Production Yearbook della FAO. Abbiamo voluto estendere l'indagine anche alla birra, ma ci siamo dovuti limitare a 14 Paesi, perché per gli altri non è stato possibile reperire i dati.

L'indice di correlazione è stato calcolato tra il consumo di vino e la mortalità per cirrosi di tutta la popolazione. Certamente essi sono diversi a seconda dell'età e del sesso, tuttavia uno studio più analitico non è stato possibile per la mancanza di dati sul consumo del vino nelle diverse classi di età.

Abbiamo messo a confronto il consumo del vino con la mortalità per cirrosi anno per anno, anche se, poiché il fattore tossico agisce lentamente, sarebbe stato più esatto confrontare la mortalità per cirrosi in un determinato anno con il consumo di vino in anni precedenti. Non essendo però ben precisato il tempo di latenza tra l'inizio della intossicazione e le sue estreme conseguenze, sarebbe risultato piuttosto arbitrario stabilire un determinato intervallo di tempo. Per di più i dati che abbiamo potuto utilizzare sono tratti da statistiche di Enti internazionali creati nel dopoguerra, quindi risalenti ad un periodo inferiore al tempo di latenza. D'altra parte, poiché le abitudini dei vari Paesi sono relativamente costanti nel tempo, si può ritenere che il consumo di vino sia stato pressoché uguale nel periodo precedente a quello da noi considerato.

Abbiamo preso in esame 17 Paesi europei (Irlanda, Regno Unito, Paesi Bassi, Jugoslavia, Norvegia, Svezia, Danimarca, Ungheria, Belgio,

Tav. 1 — CONSUMO DI VINO, CONSUMO DI BIRRA E MORTALITÀ PER CIRROSI IN ALCUNI PAESI DAL 1954 AL 1963 (a)

PAESI	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963
CONSUMO DI VINO (litri annui pro-capite)										
Irlanda . . . . .	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1
Regno Unito . . . . .	1,1	1,2	1,2	1,4	1,3	1,5	1,8	2,1	1,9	2,2
Paesi Bassi . . . . .	0,7	0,9	1,2	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6
Jugoslavia . . . . .	18,5	20,0	17,5	25,2	16,4	22,0	28,3	21,4	18,0	23,4
Norvegia . . . . .	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
Australia . . . . .	11,5	11,0	13,9	13,3	14,2	12,3	14,2	17,3	12,0	15,1
Svezia . . . . .	1,7	2,1	2,1	1,9	2,7	3,1	3,1	3,2	3,6	3,7
Canada . . . . .	1,9	2,1	2,0	2,0	2,3	2,2	2,3	2,1	2,1	2,1
Danimarca . . . . .	2,6	2,8	2,7	2,8	2,9	2,9	2,8	3,0	3,2	3,2
Ungheria . . . . .	39,6	32,9	21,0	31,0	50,9	27,4	25,7	33,8	28,5	38,9
Belgio . . . . .	5,6	6,0	6,1	6,5	7,2	6,1	6,8	6,5	7,3	9,3
Stati Uniti . . . . .	5,3	6,8	5,9	5,3	6,4	6,1	5,9	5,9	6,5	7,3
Grecia . . . . .	42,9	47,0	46,6	45,9	45,5	43,7	41,1	35,7	40,0	41,3
Svizzera . . . . .	32,7	32,9	34,3	34,0	35,9	33,1	36,2	37,5	36,5	37,1
Spagna . . . . .	67,9	31,0	48,4	62,9	47,0	54,6	45,5	56,9	53,7	64,7
Italia . . . . .	99,5	104,4	107,4	107,2	107,0	109,3	109,5	109,5	109,6	108,8
Germania Federale . . . . .	8,1	9,0	9,2	8,1	7,7	8,9	11,3	12,9	12,8	13,3
Austria . . . . .	11,7	13,5	16,0	17,2	17,0	20,1	18,7	20,4	19,3	20,4
Portogallo . . . . .	80,0	116,5	109,2	115,1	108,3	90,5	81,5	85,6	99,2	70,4
Francia . . . . .	130,4	143,4	155,4	140,4	122,5	130,2	135,1	128,3	121,7	119,5
CONSUMO DI BIRRA (litri annui pro-capite)										
Irlanda . . . . .	48,6	49,0	51,4	50,6	50,5	49,0	48,5	51,8	53,8	55,9
Paesi Bassi . . . . .	12,7	13,9	16,7	17,8	20,5	20,6	23,4	23,4	23,4	23,4
Jugoslavia . . . . .	3,3	4,6	4,6	4,3	5,8	6,8	6,8	8,8	8,7	9,5
Norvegia . . . . .	19,8	19,9	22,6	22,7	22,5	22,8	23,7	24,4	24,4	24,4
Svezia . . . . .	27,2	27,3	30,8	27,9	26,4	28,1	27,9	27,2	28,2	27,7
Danimarca . . . . .	68,2	66,5	66,5	63,6	64,0	63,6	69,4	71,4	75,0	75,0
Belgio . . . . .	128,9	131,5	134,6	131,8	132,3	133,8	129,8	129,8	139,3	153,5
Svizzera . . . . .	48,3	51,4	53,4	58,4	58,1	59,0	64,0	63,6	68,5	70,4
Spagna . . . . .	4,5	4,7	5,8	6,2	8,0	8,0	10,6	11,3	13,4	14,9
Italia . . . . .	3,3	3,5	3,5	3,6	3,8	4,6	5,2	6,2	7,5	8,1
Germania Federale . . . . .	58,8	61,9	69,4	77,3	83,7	87,0	95,7	96,8	104,7	109,8
Austria . . . . .	58,4	59,8	61,5	69,8	72,9	69,0	72,3	75,3	81,6	85,7
Portogallo . . . . .	1,8	1,8	2,3	2,4	2,9	3,3	3,8	4,5	4,9	4,4
Francia . . . . .	22,6	24,5	28,7	29,4	31,8	37,8	36,8	36,7	36,7	36,7
MORTALITÀ PER CIRROSI (per 100.000 abitanti)										
Irlanda . . . . .	1,7	2,3	2,4	2,1	2,4	2,1	2,0	2,3	2,8	2,4
Regno Unito . . . . .	2,7	2,7	2,7	2,9	2,8	2,8	2,9	3,1	3,0	3,0
Paesi Bassi . . . . .	3,3	3,3	3,5	3,6	3,3	4,3	3,5	3,9	3,5	3,5
Jugoslavia . . . . .	2,1	2,2	2,6	2,3	2,8	6,3	6,2	5,3	6,0	5,9
Norvegia . . . . .	4,0	3,8	2,9	3,8	4,1	3,6	4,2	3,5	4,1	3,7
Australia . . . . .	4,5	4,8	5,0	4,5	5,0	4,8	4,8	4,5	5,1	4,9
Svezia . . . . .	4,2	4,4	5,2	5,3	5,2	4,8	5,1	6,0	6,0	5,7
Canada . . . . .	4,9	4,6	5,2	5,8	5,7	5,8	6,2	5,2	5,7	5,8
Danimarca . . . . .	6,9	6,2	6,4	8,5	7,5	8,4	8,4	8,0	7,9	7,7
Ungheria . . . . .	5,4	6,6	8,4	7,9	8,0	9,5	8,9	7,9	8,5	8,7
Belgio . . . . .	7,6	8,5	8,3	8,7	8,8	8,9	9,7	9,0	10,2	9,8
Stati Uniti . . . . .	10,1	10,2	10,7	11,3	10,8	10,9	11,3	11,3	11,7	11,9
Grecia . . . . .	9,3	9,3	8,9	9,9	10,3	10,8	10,8	12,2	13,9	15,4
Svizzera . . . . .	14,1	13,1	13,7	12,7	12,2	13,3	11,8	12,4	14,3	15,1
Spagna . . . . .	12,5	13,4	14,5	14,4	13,5	14,8	15,1	15,6	16,7	17,4
Italia . . . . .	13,1	13,9	15,2	16,0	14,4	15,6	16,8	18,4	20,6	21,0
Germania Federale . . . . .	11,6	12,4	13,6	14,8	15,2	17,0	18,3	18,6	19,2	20,7
Austria . . . . .	13,7	15,6	18,0	18,4	18,8	22,3	23,3	23,0	21,9	22,8
Portogallo . . . . .	19,2	24,2	28,3	22,9	20,9	19,1	19,6	22,8	22,6	24,0
Francia . . . . .	28,1	30,3	32,5	30,6	25,8	26,7	29,4	30,1	31,2	32,8

(a) I Paesi sono ordinati secondo i valori crescenti delle medie decennali della mortalità per cirrosi (tav. 4).

Grecia, Svizzera, Spagna, Italia, Germania Federale, Austria, Portogallo, Francia) e 3 Paesi extraeuropei (Australia, Canada ed USA). In essi ad una mortalità per cirrosi progressivamente crescente corrisponde un consumo di vino elevato, tranne qualche eccezione (Austria, Germania Federale). I dati sono riportati nella tavola 1.

Abbiamo calcolato la correlazione tra il consumo di vino e la mortalità per cirrosi servendoci dell'indice di Spearman che fornisce una misura della concordanza tra graduatorie (a). Non abbiamo calcolato altri indici, come ad esempio quello del Bravais, perché pur essendo più precisi, si basano sulle quantità e nel nostro caso il consumo di vino (litri annui pro-capite) e la mortalità per cirrosi (quozienti per 100.000 abitanti) hanno misure troppo diverse che potrebbero falsare i risultati.

Il consumo di vino è stato ricavato dai dati della produzione, dell'esportazione e dell'importazione. Non sempre è stato possibile tener conto delle giacenze per l'impossibilità di reperire tutti i dati. La mortalità per cirrosi è quella risultante dalle denunce di morte: l'errore diagnostico, data la facies clinica della malattia, si presume piuttosto limitato.

Tav. 2 — INDICI DI SPEARMAN TRA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E CONSUMO DI VINO, CONSUMO DI BIRRA E CONSUMO DI VINO E BIRRA NEGLI ANNI DAL 1954 AL 1963

ANNI	MORT. CIRROSI E CONSUMO DI VINO		MORT. CIRROSI E CONSUMO BIRRA (a)	MORT. CIRROSI E CONSUMO VINO E BIRRA (a)
	20 Paesi	14 Paesi		
1954 . . . . .	0,7698	0,8165	— 0,0890	0,7847
1955 . . . . .	0,7711	0,7979	— 0,0901	0,7759
1956 . . . . .	0,7982	0,8363	— 0,1120	0,7847
1957 . . . . .	0,7191	0,8022	0,0110	0,8154
1958 . . . . .	0,7711	0,8242	0,0594	0,7935
1959 . . . . .	0,8245	0,8242	0,0638	0,7715
1960 . . . . .	0,7982	0,8198	0,0682	0,7627
1961 . . . . .	0,7531	0,8066	0,0814	0,7627
1962 . . . . .	0,8734	0,8891	— 0,0186	0,7660
1963 . . . . .	0,8316	0,8638	— 0,0285	0,6968

(a) Per 14 Paesi.

Gli indici di Spearman tra il consumo di vino e la mortalità per cirrosi per i 20 Paesi considerati oscillano nei vari anni da 0,72 a 0,87 e dimostrano quindi una forte correlazione positiva (tav. 2). Gli stessi

(a) L'indice si calcola in base alla formula

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum (i-k)^2}{n(n^2-1)}$$

in cui  $i$  e  $k$  rappresentano i numeri d'ordine della mortalità per cirrosi e del consumo di vino nelle graduatorie dei Paesi considerati e  $n$  il numero di tali Paesi. Se la concordanza tra le graduatorie è perfetta,  $\sum (i-k)^2 = 0$  e quindi  $\rho = 1$ , se invece vi è completa discordanza, si ha  $\rho = -1$ .

indici sono stati calcolati anche per i 14 Paesi per i quali abbiamo i dati sulla birra e risultano ancora più positivi: oscillano infatti da 0,80 a 0,89. Per questi stessi Paesi abbiamo calcolato anche gli indici di correlazione tra mortalità per cirrosi e consumo di birra: sono molto vicini allo zero se non addirittura negativi. Ovviamente gli indici del consumo di vino più birra, pur essendo elevati, sono più bassi di quelli del consumo di solo vino. La birra perciò sembrerebbe essere del tutto ininfluyente sulla cirrosi, se non addirittura salutare, forse per la presenza del complesso vitaminico B. Quindi l'elevata diffusione della cirrosi in Austria e in Germania Federale non può essere imputata all'alcool di birra di cui si fa largo uso in quei Paesi; forse è dovuta all'eccessivo consumo dei grassi. Abbiamo voluto introdurre questo controllo sulla birra, in quanto l'elevata mortalità per cirrosi in Austria e in Germania Federale rappresentava un elemento di disturbo nella graduatoria di posizione di cui ci siamo serviti per il calcolo dell'indice tra consumo di vino e cirrosi, perché a mortalità elevata per cirrosi non corrispondeva elevato consumo di vino.

Tav. 3 — MORTALITÀ PER CIRROSI E CONSUMO DI VINO NELLE REGIONI ITALIANE NEL 1955 (a)  
(Morti per 100.000 abitanti e litri annui pro-capite)

REGIONI (b)	MORTALITÀ PER CIRROSI	CONSUMO DI VINO
Calabria . . . . .	5,5	21,0
Basilicata . . . . .	7,1	19,9
Sicilia . . . . .	8,9	18,4
Puglia . . . . .	9,0	25,2
Abruzzi e Molise . . . . .	9,2	26,0
Campania . . . . .	9,6	24,4
Marche . . . . .	10,3	43,3
Sardegna . . . . .	10,5	19,6
Umbria . . . . .	10,8	45,0
Emilia-Romagna . . . . .	11,0	54,5
Lazio . . . . .	12,4	54,7
Toscana . . . . .	12,6	62,6
Veneto . . . . .	14,9	55,0
Trentino-Alto Adige . . . . .	17,3	73,1
Friuli-Venezia Giulia . . . . .	17,6	74,5
Liguria . . . . .	19,1	86,7
Lombardia . . . . .	21,5	94,6
Piemonte . . . . .	24,5	83,0
Valle d'Aosta . . . . .	33,8	107,8

(a) Dati desunti da « Guide statistiche per le ricerche di mercati. Vini comuni e spumanti assoggettati all'imposta di consumo » di Livi e Tagliacarne. — (b) Ordinate secondo i valori crescenti della mortalità per cirrosi.

Abbiamo calcolato anche l'indice di Spearman per le regioni italiane (tav. 3), ma soltanto per il 1955 perché i dati relativi al consumo di vino sono quelli dei dazi di consumo, che furono rilevati soltanto in tale anno. E' da tener presente che si tratta di dati parziali, sia a causa di esenzioni (consumo proprio) che di evasioni fiscali. Tuttavia, pur con queste limitazioni, il calcolo dà un indice vicinissimo all'unità, cioè 0,94.

Tav. 4 — MORTALITÀ MEDIA PER CIRROSI EPATICA E CONSUMO MEDIO DI VINO NEL DECENNIO 1955-1964 IN ALCUNI PAESI E CALCOLO DELL'INDICE DI SPEARMAN (a)

PAESI	MORTALITÀ PER CIRROSI		CONSUMO DI VINO		i-k	(i-k) <sup>2</sup>
	Quoziente	Numero d'ord. (i)	Litri	Numero d'ord. (k)		
Irlanda . . . . .	2,3	1	1,0	1	—	—
Regno Unito . . . . .	2,9	2	1,7	3	— 1	1
Paesi Bassi . . . . .	3,7	3	2,0	4	— 1	1
Jugoslavia . . . . .	3,8	4	23,9	13	— 9	81
Norvegia . . . . .	3,9	5	1,3	2	3	9
Australia . . . . .	5,0	6	14,5	11	— 5	25
Svezia . . . . .	5,4	7	3,3	7	—	—
Canada . . . . .	6,0	8	2,2	5	3	9
Danimarca . . . . .	7,8	9	2,7	6	3	9
Ungheria . . . . .	8,4	10	34,4	14	— 4	16
Belgio e Lussemburgo .	9,3	11	7,2	9	2	4
Stati Uniti . . . . .	11,5	12	6,4	8	4	16
Grecia . . . . .	12,0	13	36,7	15	— 2	4
Svizzera . . . . .	13,6	14	38,3	16	— 2	4
Spagna . . . . .	16,6	15	71,9	17	— 2	4
Italia . . . . .	17,5	16	116,8	19	— 3	9
Germania Federale . .	17,6	17	14,2	10	7	49
Austria . . . . .	21,1	18	21,4	12	6	36
Portogallo . . . . .	23,7	19	104,0	18	1	1
Francia . . . . .	30,8	20	154,9	20	—	—

$$\Sigma (i-k)^2 = 278$$

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot 278}{20 \cdot (20^2 - 1)} = 1 - \frac{1 \cdot 668}{7 \cdot 980} = 1 - 0,209 = 0,791$$

(a) I Paesi sono ordinati secondo i valori crescenti della mortalità per cirrosi.

Abbiamo voluto infine calcolare per ogni Paese le medie decennali del consumo di vino e della mortalità per cirrosi allo scopo di eliminare eventuali anomalie casuali e ne abbiamo calcolato l'indice di correlazione raffrontando i dati dei vari Paesi (tav. 4). Esso è risultato 0,791, quindi molto vicino alla media degli indici annuali. Ciò ci con-

forta nell'ipotesi che l'andamento sia fondamentalmente costante, anche se con una certa tendenza all'aumento, come dimostrano gli indici annuali.

Come abbiamo già detto, parliamo di consumo di vino e non di alcoolismo, perché riteniamo, confortati dal parere di alcuni Autori, che non sia l'alcool in sé la sola causa patogena. Infatti il consumo di superalcolici (esclusi quindi vino e birra), secondo un'indagine del 1955 di Dareddu e Della Beffa, è di 4,1 litri di alcool pro-capite all'anno negli USA e di 1,9 in Italia e, se osserviamo le statistiche di mortalità per alcoolismo vero e proprio, vediamo che in Italia si è avuto nel 1963 un quoziente di 0,8 per 100.000 abitanti contro l'1,3 degli USA, mentre la mortalità per cirrosi è molto più elevata in Italia che negli USA. Secondo alcuni Autori, ci sarebbe una differenza qualitativa nel tipo di alcool ingerito, cioè tra liquori e vino, oppure, secondo altri, nelle modalità di assunzione (Sharfenberger: assunzione rapida ed episodica dei liquori, lenta e continua del vino).

Da tutte le nostre osservazioni si può concludere che ad agire come tossico sul fegato è il vino e non i superalcolici o la birra. Resterebbe da vedere, come si è detto, se il vino è tossico per la sua costituzione chimica o per il modo di assunzione graduale e continuo nel tempo. A questo proposito si può osservare che la birra viene assunta alla stessa maniera del vino e che gli indici di correlazione non ne rilevano la pericolosità. Sembrerebbe pertanto più importante approfondire l'ipotesi di un fattore chimico, cioè se la tossicità stia nella diversità del tipo di alcool o addirittura in particolari costituenti del vino non ancora abbastanza studiati nella loro azione.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno cercato una correlazione statistica tra l'entità del consumo di vino (litri annui per abitante) e la mortalità per cirrosi epatica (quozienti per 100.000 abitanti), confrontando tra loro 20 Paesi europei ed extraeuropei. Il periodo preso in esame va dal 1954 al 1963. Gli indici di correlazione statistica sono risultati nettamente positivi. Gli Autori hanno fatto il confronto anche tra il consumo di birra e la cirrosi, con le stesse modalità, per 14 Paesi. Gli indici hanno dimostrato assenza di correlazione.

#### RESUME

Les Auteurs ont recherché une corrélation statistique entre la consommation de vin (litres annuels par habitant) et la mortalité par cirrhose hépatique (quotients par 100.000 habitants), en comparant les données relatives à 20 Pays européens et extra-européens. La période examinée comprend les années de 1954 à 1963. Les indices de corrélation statistique résultent décidément positifs. Les Auteurs ont fait une comparaison aussi entre la consommation de bière et la cirrhose avec les mêmes modalités, pour 14 Pays. Les indices ont montré un manque de corrélation.

### SUMMARY

The Authors looked for a statistical correlation between consumption of wine (yearly litres per inhab.) and mortality from cirrhosis of liver (quotients per 100,000 inhab.) by comparing data of twenty european and extraeuropean countries enumerated from 1954 to 1963. The statistical correlation indexes resulted clearly positive. A comparison was also made, with the same modalities, between consumption of beer and cirrhosis of liver for fourteen countries. The indexes showed no correlation.

Dott. ORIO TAMPIERI

della Cattedra di Statistica Sanitaria dell'Università di Roma

## L'ANALISI CONFLUENZIALE NELLO STUDIO DEI FATTORI DETERMINANTI LA CIRROSI EPATICA

Tra i compiti che si attribuivano allo studioso nei secoli passati vi era quello di determinare le cause dei fenomeni. Ogni fenomeno veniva riguardato come un evento di cui si doveva ricercare l'origine. Trovare le cause era un fardello pesante che lo studioso, appena potè si tolse dalle spalle, aiutato in questo dalla crescente utilizzazione del metodo statistico in tutte le discipline. Lo scienziato, oggi, infatti, secondo quello che è ormai un concetto comune, non spiega il fenomeno, non l'interpreta, lo descrive soltanto. In realtà, però, ricercare le cause di un fenomeno e descrivere il fenomeno sono due aspetti molto spesso indifferenziati della stessa realtà conoscitiva, tanto è vero che si utilizza la stessa tecnica investigativa, la stessa tecnica statistica.

Qui forniremo la trattazione di una tecnica statistica capace di evidenziare i fattori che determinano un fenomeno (a). Incominciamo col considerare che la cirrosi epatica è un fenomeno composto del quale è difficile stabilire i fattori determinanti. Questa indeterminazione arreca in genere una grande difficoltà allo studioso che cerca con tutti i metodi possibili di limitare lo studio dei fattori che influenzano la cirrosi a quelli più significativi per poi scegliere tra questi quelli che la determinano. Così, nella cirrosi da alcool questo è certo uno dei fattori determinanti, ma è ormai riconosciuto che non è l'unico. Anche il regime dietetico ha la sua importanza. Ma come stabilire fra i diversi alimenti quelli che hanno una più diretta influenza?

Una tecnica statistica utile ad un'analisi di questo tipo è quella messa a punto da R. Frisch (b), che attraverso un giudizio analitico oggettivo, cioè non influenzato dall'opinione personale, può indicare, dato un insieme di fattori, quelli che sono determinanti all'insorgenza della cirrosi.

---

(a) L'Autore ringrazia il Dott. M. Romani per il contributo apportato alla realizzazione del lavoro. — (b) R. FRISCH: *Conflucial analysis by means of a complete regression system*. Oslo, 1934.



Nel prosieguo della trattazione invece di fattori parleremo, con un linguaggio più matematico, genericamente di variabili. Pertanto, con una terminologia più appropriata, indicando con  $Y$  la variabile cirrosi epatica, si tratta di stabilire la relazione.

$$Y = f(X_1; X_2; \dots X_n);$$

dove  $n$  è un numero finito di variabili determinanti la  $Y$  tra  $m$  variabili date.

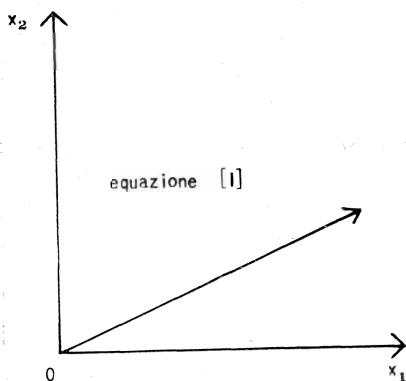
Chiariamo le linee generali dell'analisi proposta dal Frisch. Supponiamo di considerare  $m$  variabili normalizzate, cioè di media 0 e varianza 1, funzioni del tempo e legate tra loro da una o più funzioni lineari. Il nostro problema è di verificare l'esistenza della relazione lineare e di determinare i parametri delle variabili che intervengono nella relazione. Per ottenere questo risultato formiamo tutti i possibili sottogruppi di variabili ed analizziamo se la relazione lineare tra le variabili di ciascun sottogruppo migliora introducendo di volta in volta una variabile successiva, scelta tra quelle rimaste. Certamente alcune variabili miglioreranno l'equazione lineare e pertanto verranno introdotte nella relazione, altre risulteranno inutili o dannose e quindi verranno eliminate.

Per poter formulare un giudizio sull'utilità delle variabili, bisogna fare riferimento al concetto di regressione tra variabili. Supponiamo di avere le rette di regressione tra le determinazioni della variabile  $X_1$  e le determinazioni della variabile  $X_2$ . Esse secondo il metodo dei minimi quadrati hanno le equazioni:

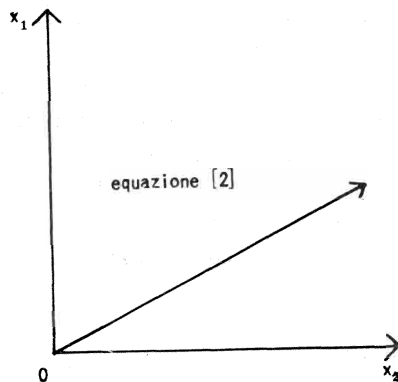
$$a_1 X_1 + b_1 X_2 = 0 \quad [1]$$

$$a_2 X_1 + b_2 X_2 = 0 \quad [2]$$

a seconda che si consideri come dipendente la variabile  $X_1$  e la variabile  $X_2$ . Tali equazioni sono espresse nei grafici 1 e 2:

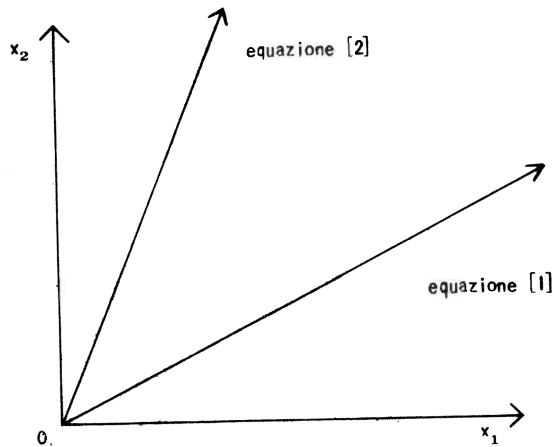


Graf. 1



Graf. 2

ovvero sinteticamente nel grafico 3:



Graf. 3

Come è noto, nell'equazione [1] si è resa minima la somma dei quadrati degli scarti dei punti empirici dalla retta di regressione nel senso parallelo all'asse  $X_1$ , mentre nell'equazione [2] si è resa minima la somma dei quadrati delle distanze dei punti empirici dalla retta di regressione nel senso parallelo all'asse  $X_2$ .

In generale non è possibile dare un criterio per scegliere l'una o l'altra delle due rette di regressione.

Le due rette comunque, nel caso di rigorosa linearità, coincidono, ossia:

$$a_1 = a_2;$$

$$b_1 = b_2;$$

Tanto più le due rette sono vicine tanto più

$$a_1 \approx a_2;$$

$$b_1 \approx b_2;$$

e i punti sono allineati.

Solo nel caso in cui le rette di regressione siano molto vicine alla bisettrice degli assi, questa considerazione cade in difetto. Infatti in questo caso gli scarti hanno la stessa lunghezza sia nel senso dell'asse  $X_1$  come nel senso dell'asse  $X_2$  e le due rette sono coincidenti anche se i punti sono molto dispersi.

Se le due rette non sono vicine non possiamo dire che tra le variabili esiste una buona relazione lineare, possiamo solo osservare se migliora introducendo una terza variabile. In questo caso si ricerca

il piano di regressione tra le determinazioni delle variabili  $X_1$ ;  $X_2$ ;  $X_3$ ; ma il problema è sostanzialmente uguale al precedente. Infatti non si hanno due rette di regressione, ma tre piani di regressione a seconda che la minimizzazione dei quadrati degli scarti sia nella direzione di uno o l'altro dei tre assi coordinati  $X_1$ ;  $X_2$ ;  $X_3$ . Detti piani sono rappresentati dalla espressione:

$$a_1 X_1 + b_1 X_2 + c_1 X_3 = 0 \quad [3]$$

$$a_2 X_1 + b_2 X_2 + c_2 X_3 = 0 \quad [4]$$

$$a_3 X_1 + b_3 X_2 + c_3 X_3 = 0 \quad [5]$$

Se esiste una effettiva relazione lineare tra le variabili, i punti di coordinate  $(X_{1,i}; X_{2,i}; X_{3,i})$  dovranno più o meno disporsi su di un piano, ossia i tre piani [3], [4], [5] dovranno essere tanto vicini da verificare le condizioni:

$$a_1 \approx a_2 \approx a_3;$$

$$b_1 \approx b_2 \approx b_3;$$

$$c_1 \approx c_2 \approx c_3;$$

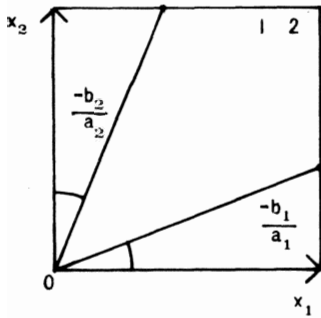
Poiché il confronto diretto tra i diversi parametri risulta troppo legato all'arbitrarietà del ricercatore, il Frisch ha immaginato una rappresentazione grafica che, pur permettendo altrettanto rapide conclusioni, si presenti come un criterio obiettivo di paragone. Egli chiama intercoefficiente di due variabili il coefficiente di una variabile quando l'equazione sia stata risolta rispetto ad un'altra variabile. Nel caso come quello da noi considerato a tre variabili, gli intercoefficienti tra le variabili  $X_1$  ed  $X_2$  sono dati sia dalla soluzione della equazione [3] rispetto alla variabile  $X_1$ :

$$X_1 = \frac{-b_1}{a_1} X_2 - \frac{c_1}{a_1} X_3 \quad [6]$$

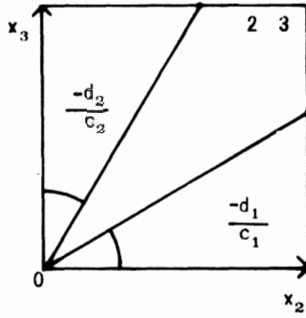
sia dalla soluzione della stessa equazione rispetto alla variabile  $X_2$ :

$$X_2 = \frac{-a_1}{b_1} X_1 - \frac{c_1}{b_1} X_3 \quad [7]$$

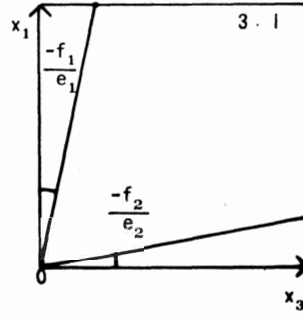
Esistono quindi due intercoefficienti per ciascuna coppia di variabili, che sono l'uno l'inverso dell'altro e che sono considerati indistintamente. Con questi elementi siamo in grado di costruire le cosiddette mappe ventaglio che permettono di esprimere un giudizio sulla validità della relazione lineare tra le variabili. Dette mappe, che vengono presentate nei grafici 4, 5 e 6, considerano le variabili a due a due e, per convenzione, pongono in ascissa la variabile rispetto alla quale si risolvono le equazioni.



Graf. 4



Graf. 5



Graf. 6

Il grafico 4 considera le rette di regressione possibili tra le variabili  $X_1$  ed  $X_2$ :

$$a_1 X_1 + b_1 X_2 = 0; \quad [8]$$

$$a_2 X_1 + b_2 X_2 = 0; \quad [9]$$

una volta che siano risolte rispetto alla variabile  $X_1$ , cioè:

$$X_1 = \frac{-b_1}{a_1} X_2$$

$$X_1 = \frac{-b_2}{a_2} X_2$$

Il grafico 5 rappresenta le rette di regressione possibili tra le variabili  $X_2$  ed  $X_3$ :

$$c_1 X_2 + d_1 X_3 = 0 \quad [10]$$

$$c_2 X_2 + d_2 X_3 = 0 \quad [11]$$

una volta che si siano risolte rispetto alla variabile  $X_2$ , cioè

$$X_2 = \frac{-d_1}{c_1} X_3$$

$$X_2 = \frac{-d_2}{c_2} X_3$$

Il grafico 6 rappresenta le rette di regressione possibili tra le variabili  $X_3$  ed  $X_1$ :

$$e_1 X_1 + f_1 X_3 = 0; \quad [12]$$

$$e_2 X_1 + f_2 X_3 = 0; \quad [13]$$

una volta risolte rispetto alla variabile  $X_3$ , cioè

$$X_3 = \frac{-e_1}{f_1} X_1$$

$$X_3 = \frac{-e_2}{f_2} X_1$$

I tre grafici che abbiamo presentato sono il cardine dell'analisi confluenziale. Prima di iniziare questa analisi premetteremo alcune considerazioni sui coefficienti che rappresentano le rette di regressione.

#### *L'analisi confluenziale a tre variabili*

Come si è già detto le variabili da noi considerate sono normalizzate, ovvero del tipo:

$$X_i = \frac{X_i - \bar{X}_i}{\sigma_{x_i}}$$

dove con  $X_i$  si indica la variabile casuale, con  $\bar{X}_i$  la sua media, con  $\sigma_{x_i}$  la sua varianza. La somma dei prodotti rettangolari del tipo  $X_i X_j$  è allora per definizione uguale ad  $R_{i,j} = R_{j,i}$  ovvero al coefficiente di correlazione lineare tra le variabili  $X_i$  ed  $X_j$ .

Poiché i coefficienti di regressione lineare tra due variabili qualunque  $X_i$  ed  $X_j$ ,  $\lambda_{i,j}$  e  $\lambda_{j,i}$  sono legati al coefficiente di correlazione lineare dalla relazione:

$$\lambda_{j,i} = R_{j,i} \frac{\sigma_{x_i}}{\sigma_{x_j}} \quad [15]$$

$$\lambda_{i,j} = R_{i,j} \frac{\sigma_{x_i}}{\sigma_{x_j}} \quad [16]$$

si può scrivere:

$$X_i - \bar{X}_i = \lambda_{i,j} (X_j - \bar{X}_j) \quad [17]$$

$$X_j - \bar{X}_j = \lambda_{j,i} (X_i - \bar{X}_i) \quad [18]$$

Sostituendo le espressioni di  $\lambda_{i,j}$  e  $\lambda_{j,i}$ , si ha:

$$\frac{X_i - \bar{X}_i}{\sigma_{x_i}} = \frac{X_j - \bar{X}_j}{\sigma_{x_j}} \cdot R_{i,j} \quad [19]$$

$$\frac{X_j - \bar{X}_j}{\sigma_{x_j}} = \frac{X_i - \bar{X}_i}{\sigma_{x_i}} \cdot R_{j,i} \quad [20]$$

ovvero per quanto detto:

$$X_i = R_{i,j} \cdot X_j \quad [21]$$

$$X_j = R_{j,i} \cdot X_i \quad [22]$$

e, ricordando che  $R_{i,j} = R_{j,i}$ , possiamo scrivere:

$$X_i = R_{i,j} X_j \quad [23]$$

$$X_i = \frac{1}{R_{i,j}} X_j \quad [24]$$

I due coefficienti  $R_{i,j}$  e  $\frac{1}{R_{i,j}}$ , sono allora equivalenti ai due inter-coefficienti  $\frac{b_1}{a_1}$  e  $\frac{a_1}{b_1}$  di cui abbiamo parlato nel primo paragrafo.

L'analisi considerata si complica quando le variabili risultano più di due. Supponiamo di esaminare tre variabili ed osserviamo il procedimento logico da seguire per determinare il valore degli intercoefficienti. La relazione lineare cercata tra le tre variabili  $X_1$ ;  $X_2$ ;  $X_3$  (a) è una relazione del tipo:

$$\lambda_1 X_1 + \lambda_2 X_2 + \lambda_3 X_3 = 0$$

Risolviendo rispetto alla variabile  $X_1$ , che viene considerata come la sola affetta da errore sistematico, e cambiando i simboli dei coefficienti delle variabili, si ha

$$X_1 = \lambda_{1,2} X_2 + \lambda_{1,3} X_3,$$

---

(a) Le variabili sono supposte essere composte da due parti: una detta sistematica, cioè sistematicamente correlata con le altre variabili, e l'altra non sistematica. Quest'ultima è supposta di media 0 e non correlata con la parte sistematica. Non è necessario che essa venga considerata come la variabile dell'errore casuale di osservazione. Più in generale essa può venire considerata come la variabile dell'insieme dei fattori che non interessano direttamente la correlazione.

Determiniamo i  $\lambda_{1,j}$  ( $j = 2; 3$ ) applicando il metodo dei minimi quadrati, ponendo cioè:

$$\Sigma (X_{1,j}^* - X_{1,j})^2 = f(X_{1,j}; X_{1,j}^*) = \text{minimo}$$

dove con  $X_{1,j}^*$  sono indicati i valori empirici di  $X_1$  e con  $X_{1,j}$  i valori teorici nel caso di funzionalità lineare tra le variabili.

Calcolando le derivate parziali della condizione di minimo rispetto a ciascun  $\lambda_{1,j}$ , per tutti i valori che può assumere  $j$ , si ha il seguente sistema:

$$\begin{cases} \Sigma X_2 (X_1 - \lambda_{1,2} X_2 - \lambda_{1,3} X_3) = 0 \\ \Sigma X_3 (X_1 - \lambda_{1,2} X_2 - \lambda_{1,3} X_3) = 0 \end{cases} \quad [25]$$

ovvero:

$$\begin{cases} \Sigma X_2 X_1 - \lambda_{1,2} \Sigma X_2 X_2 - \lambda_{1,3} \Sigma X_2 X_3 = 0 \\ \Sigma X_3 X_1 - \lambda_{1,2} \Sigma X_3 X_2 - \lambda_{1,3} \Sigma X_3 X_3 = 0 \end{cases} \quad [26]$$

in cui le incognite risultano i  $\lambda_{1,j}$ .

Per quanto detto in precedenza per il caso a due variabili, le quantità  $\Sigma X_i X_j$  risultano essere uguali ai coefficienti di correlazione  $R_{i,j} = R_{j,i}$ , pertanto possiamo scrivere:

$$\begin{cases} R_{2,2} \lambda_{1,2} + R_{2,3} \lambda_{1,3} = R_{1,2} \\ R_{2,3} \lambda_{1,2} + R_{3,3} \lambda_{1,3} = R_{1,3} \end{cases} \quad [27]$$

la cui soluzione si determina con facilità.

Indicando con  $\Delta$  il determinante fondamentale dei coefficienti di correlazione  $R_{i,j}$  e tenendo presente che  $R_{i,i} = 1$ , si ha:

$$\Delta = \begin{vmatrix} R_{1,1} = 1 & R_{1,2} & R_{1,3} \\ R_{2,1} & R_{2,2} = 1 & R_{2,3} \\ R_{3,1} & R_{3,2} & R_{3,3} = 1 \end{vmatrix} \quad [28]$$

Inoltre indicando con  $\Delta_{1,j}$  il minore che si ottiene da  $\Delta$  sopprimendo la riga 1-sima e la colonna  $j$ -sima, per le incognite  $\lambda_{1,j}$ , otteniamo i seguenti valori (a):

(a) Per la regola di Kramer infatti ciascun coefficiente è determinato dalla relazione:

$$\lambda_{1,j} = \frac{\Delta^*}{\Delta'}$$

dove  $\Delta'$  è il determinante fondamentale formato dai coefficienti del sistema  $R_{i,j}$  e  $\Delta^*$  è il determinante formato sostituendo i termini noti del sistema ai coefficienti di  $\lambda_{1,j}$  e risolvendo quindi il determinante dei coefficienti del nuovo sistema che ne risulta. Nel testo si è utilizzato il determinante  $\Delta$  perché, come si vedrà, permette una maggiore rapidità nel calcolo degli intercoefficienti. Si noti comunque che eliminando in  $\Delta$  la riga 1-sima e la colonna  $j$ -sima si ottiene  $\Delta^*$  ed eliminando la riga 1-sima e la colonna 1-sima si ottiene  $\Delta'$ .

$$\lambda_{1,2} = \frac{\Delta_{1,2}}{\Delta_{1,1}} \quad [29]$$

$$\lambda_{1,3} = \frac{\Delta_{1,3}}{\Delta_{1,1}} \quad [30]$$

e la relazione lineare

$$X_1 = \lambda_{1,2} X_2 + \lambda_{1,3} X_3 \quad [31]$$

risulta determinata.

E' evidente che possiamo risolvere il problema supponendo che la variabile affetta da errore sistematico non sia la  $X_1$ , ma la  $X_2$  o la  $X_3$ . Ripetendo il ragionamento rispetto a ciascuna variabile si ottengono tre stime della relazione lineare cercata, ovvero:

$$\begin{aligned} X_1 &= \lambda_{1,2} X_2 + \lambda_{1,3} X_3 \\ X_2 &= \lambda_{2,1} X_1 + \lambda_{2,3} X_3 \\ X_3 &= \lambda_{3,1} X_1 + \lambda_{3,2} X_2 \end{aligned} \quad [32]$$

Queste stime forniscono una spiegazione di una variabile in funzione delle altre due. Esprimendo queste equazioni rispetto ad una sola variabile, ad esempio la  $X_1$ , ed indicando con l'indice  $k$  ( $k = 1; 2; 3$ ) la variabile che si è considerata affetta da errore nell'eseguire la minimizzazione, otteniamo:

$$\begin{aligned} X_1^{(1)} &= \lambda_{1,2} X_2 + \lambda_{1,3} X_3 \\ X_1^{(2)} &= \frac{1}{\lambda_{2,1}} X_2 + \left( \frac{-\lambda_{2,3}}{\lambda_{2,1}} \right) X_3 \\ X_1^{(3)} &= \left( \frac{-\lambda_{3,2}}{\lambda_{3,1}} \right) X_2 + \left( \frac{1}{\lambda_{3,1}} \right) X_3 \end{aligned} \quad [33]$$

La relazione [33] può anche scriversi:

$$\begin{aligned} X_1^{(1)} &= b_{1,2}^{(1)} X_2 + b_{1,3}^{(1)} X_3 \\ X_1^{(2)} &= b_{1,2}^{(2)} X_2 + b_{1,3}^{(2)} X_3 \\ X_1^{(3)} &= b_{1,2}^{(3)} X_2 + b_{1,3}^{(3)} X_3 \end{aligned} \quad [34]$$

dove si è posta l'uguaglianza:

$$| b_{1,j}^{(k)} | = \left| \frac{\lambda_{k,j}}{\lambda_{k,1}} \right| \quad [35]$$



con  $k = 1; 2; 3$  e  $j = 1; 2; 3$ .

Ma, come è noto, essendo:

$$\lambda_{k,j} = \frac{\Delta_{k,j}}{\Delta_{k,k}} \quad [36]$$

possiamo scrivere:

$$\left| \frac{\lambda_{k,j}}{\lambda_{k,l}} \right| = \left| \frac{\frac{\Delta_{k,j}}{\Delta_{k,k}}}{\frac{\Delta_{k,l}}{\Delta_{k,k}}} \right| = \left| \frac{\Delta_{k,j}}{\Delta_{k,l}} \right| \quad [37]$$

e finalmente

$$b_{i,j}^{(k)} = - \frac{\Delta_{k,j}}{\Delta_{k,l}} = - \frac{\hat{r}_{k,j}}{\hat{r}_{k,l}} \quad [38]$$

dove i simboli  $\hat{r}_{k,j}$  ed  $\hat{r}_{k,l}$  equivalgono ai minori che prima avevamo indicato con  $\Delta_{k,j}$  ed  $\Delta_{k,l}$  ed il segno meno sta a ricordare che si tratta di complementi algebrici del determinante fondamentale.

Potendo determinare i coefficienti  $b_{i,j}^{(k)}$  anche rispetto alle altre variabili  $X_2; X_3$ , tali coefficienti sono definiti dall'espressione:

$$b_{i,j}^{(k)} = - \frac{\hat{r}_{k,j}}{\hat{r}_{k,i}} \quad [39]$$

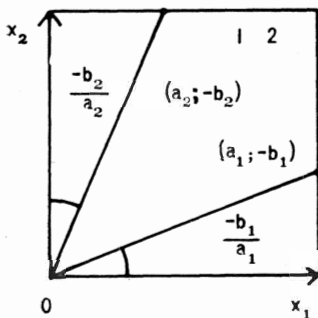
dove i tre indici  $i, j, k$  rappresentano rispettivamente:  $i$  la variabile rispetto a cui si esplicitano le equazioni;  $j$  la variabile rispetto a cui si calcola il coefficiente di regressione lineare;  $k$  la variabile che abbiamo supposto affetta da errore sistematico ovvero il verso secondo cui si è effettuata la minimizzazione.

### *Le mappe ventaglio ed il metodo di scelta delle variabili*

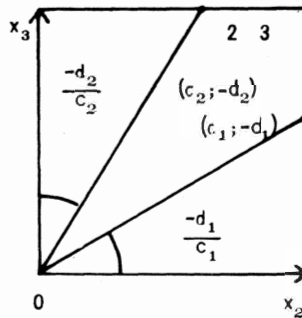
Riprendiamo i grafici 4, 5 e 6 ed analizziamoli alla luce dei risultati emersi.

Le rette di regressione sono rappresentate dai rispettivi coefficienti angolari, ovvero dalle quantità  $\left( -\frac{b_1}{a_1}; -\frac{b_2}{a_2} \right)$  per il grafico 4;  $\left( -\frac{d_1}{c_1}; -\frac{d_2}{c_2} \right)$  per il grafico 5;  $\left( -\frac{f_1}{e_1}; -\frac{f_2}{e_2} \right)$  per il grafico 6.

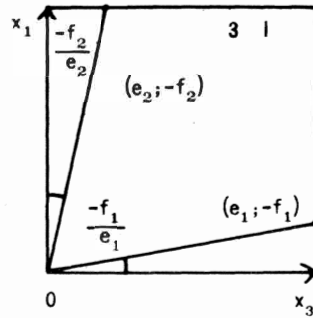
Poiché le variabili sono normalizzate, le suddette rette devono passare per il punto di coordinate (0; 0) origine degli assi ed il rapporto delle variabili che le definiscono deve assumere un valore determinato. Tanto vale allora che il denominatore ed il numeratore di ciascun rapporto siano considerati l'uno ascissa e l'altro ordinata di un punto della retta. Infatti unendo i due punti, l'origine degli assi ed il punto della retta di coordinate (denominatore e numeratore del rapporto), si ottengono le mappe ventaglio di cui ai grafici 7, 8 e 9.



Graf. 7



Graf. 8



Graf. 9

Sottolineiamo che nella mappa ventaglio delle variabili prese a due a due i punti di coordinate (denominatore e numeratore del rapporto) hanno il valore dell'ascissa costantemente uguale ad 1, in quanto come si è visto esso è dato dal coefficiente di correlazione della variabile in esame con se stessa e quindi ovviamente pari ad 1.

Per quanto detto in precedenza i coefficienti di regressione risultano dati dal rapporto  $\frac{-\hat{r}_{k,j}}{\hat{r}_{k,i}}$ . Possiamo quindi prendere i due determi-

nanti  $\Delta_{k,j}$  e  $\Delta_{k,i}$  del determinante fondamentale  $\Delta$  rispettivamente come ordinata e come ascissa della retta che rappresentano nella mappa ventaglio. Per convenzione si pone in ascissa  $\hat{r}_{k,j}$  (il denominatore) supponendo che  $i < j$  (a).

Poiché i segni del coefficiente di regressione hanno molta importanza, si conviene di considerare la retta nel I° quadrante degli assi coordinati, se i segni del numeratore e del denominatore dei  $b_{i,j}^{(k)}$  sono opposti, e nel IV° quadrante, se i segni sono uguali.

Per ogni terna di variabili e per ogni coppia di variabili in esame si ha un fascio di rette partenti dall'origine degli assi, ottenute minimizzando la relazione cercata nella direzione di ciascuna variabile. Le

(a) Essendo il determinante  $\Delta$  simmetrico rispetto alla diagonale principale di elementi tutti uguali ad 1, se  $i > j$  risulta valida l'uguaglianza  $\Delta_{i,j} = \Delta_{j,i}$  che è proprio l'assunto del testo.

linee relative alla coppia di variabili in esame sono chiamate linee o raggi principali.

Si è detto che per ottenere le mappe ventaglio si devono calcolare i coefficienti

$$b_{i,j}^{(1)} ; b_{i,j}^{(2)} ; b_{i,j}^{(3)} ;$$

dove i raggi o linee principali sono dati dalle quantità  $b_{i,j}^{(1)}$  e  $b_{i,j}^{(2)}$

E' evidente che quanto più dette rette della mappa ventaglio sono tra loro vicine tanto più è stretto il legame lineare tra le variabili.

Introducendo nei calcoli una successiva variabile, si può verificare se la relazione tra le variabili principali è più o meno migliorata. Forniamo un criterio per poter giudicare l'utilità o meno della variabile aggiunta.

Si riportino sulla mappa ventaglio i coefficienti calcolati come rapporto dei due valori minori del determinante fondamentale, ponendo in ascissa la quantità  $\hat{r}_{k,i}$  ed in ordinata la quantità  $\hat{r}_{k,j}$ , per  $k$  variabile da 1 a 3; si confronti la mappa ventaglio così ottenuta con quella ottenuta in precedenza senza la variabile aggiunta. Detta variabile migliorerà la stima della relazione lineare cercata se:

- a) il ventaglio delle linee appare più stretto;
- b) il raggio rappresentante la nuova variabile cade all'interno del ventaglio degli altri raggi;
- c) la direzione generale dei raggi è cambiata.

Il miglioramento esiste anche se solo qualcuna di queste condizioni è verificata.

L'introduzione della variabile è superflua se si verificano contemporaneamente le seguenti condizioni:

- a) il ventaglio delle rette non diventa più stretto;
- b) il raggio della nuova variabile cade fuori del ventaglio delle altre rette;
- c) l'inclinazione generale della direzione del ventaglio di rette non cambia;
- d) i raggi delle altre variabili non sono apprezzabilmente più corti con l'inclusione della nuova variabile.

La variabile è dannosa se il ventaglio « esplose » e se si verificano le condizioni a) e d) del punto precedente.

Sottolineiamo ora l'importanza della lunghezza del raggio rappresentante il coefficiente di regressione della variabile  $X_2$  rispetto alla variabile  $X_1$ , in presenza della variabile  $X_3$ .

Le stime che si ottengono della relazione:

$$X_1 = b_{1,2} X_2 + b_{1,3} X_3 \quad [40]$$

sono tre, e precisamente:

$$\begin{aligned} X_1^{(1)} &= b_{1,2}^{(1)} X_2 + b_{1,3}^{(1)} X_3 \\ X_1^{(2)} &= b_{1,2}^{(2)} X_2 + b_{1,3}^{(2)} X_3 \\ X_1^{(3)} &= b_{1,2}^{(3)} X_2 + b_{1,3}^{(3)} X_3 \end{aligned} \quad [41]$$

dove ogni coppia di valori  $b_{1,2}^{(k)}$ ;  $b_{1,3}^{(k)}$  stabilisce la graduatoria d'importanza delle singole variabili nella spiegazione di  $X_1$ , quando la minimalizzazione è fatta rispetto alla variabile  $X_2$ ;  $X_3$ . Questa graduatoria, come è evidente, si basa proprio sulla lunghezza del raggio del ventaglio, essendo questa definita dal valore  $b_{i,j}^{(k)}$ . Tanto più è corto il raggio, tanto minore è l'importanza della variabile. Senza perdere in generalità quindi possiamo ordinare le variabili in ordine decrescente di importanza.

Una volta che con le norme dette si siano scelte un certo numero di variabili giudicate essenziali per la determinazione della relazione lineare, occorre fornire un metodo per poter scegliere tra le stime dei coefficienti  $b_{i,j}^{(k)}$  il valore da assumere come coefficiente nell'equazione da stimare. Frisch ha proposto di utilizzare la media geometrica dei

valori assoluti degli estremi dei coefficienti  $b_{i,j}^{(k)} = - \frac{\hat{r}_{kj}}{\hat{r}_{ki}}$ , assegnando come segno quello di  $\hat{r}_{i,i}$ . Ovvero:

$$b_{i,j} = \sqrt{\left| \frac{\hat{r}_{j,j}}{\hat{r}_{i,j}} \right| \left| \frac{\hat{r}_{i,j}}{\hat{r}_{i,i}} \right|} = (\text{segno di } r_{i,i}) \sqrt{\frac{\hat{r}_{j,j}}{\hat{r}_{i,i}}} \quad [42]$$

La funzione lineare cercata avrà quindi equazione:

$$X_1 = b_{1,2} X_2 + b_{1,3} X_3 \quad [43]$$

#### *Esempio di analisi confluenziale a tre variabili*

Si abbiano  $n$  determinazioni successive della terna di variabili ( $X_1$ ;  $X_2$ ;  $X_3$ ) in modo che sia ( $X_{1,r}$ ;  $X_{2,r}$ ;  $X_{3,r}$ ) la terna corrispondente alla determinazione  $r$ -sima, ovvero:

Variabile N. d'ordine	$X_1$	$X_2$	$X_3$
1	$X_{1,1}$	$X_{2,1}$	$X_{3,1}$
2	$X_{1,2}$	$X_{2,2}$	$X_{3,2}$
⋮	⋮	⋮	⋮
$r$	$X_{1,r}$	$X_{2,r}$	$X_{3,r}$
⋮	⋮	⋮	⋮
$n$	$X_{1,n}$	$X_{2,n}$	$X_{3,n}$

Il nostro scopo è cercare la relazione lineare

$$A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 = 0 \quad [44]$$

dopo aver verificato che tutte e tre le variabili risultano determinanti per l'esistenza della relazione.

La prima operazione da eseguire risulta essere la normalizzazione delle variabili. A questo scopo si devono calcolare le medie  $\bar{X}_1$  e le varianze  $\sigma_{x_i}^2$  delle tre variabili  $X_1$ ;  $X_2$ ;  $X_3$ , cioè:

$$\bar{X}_1 = \frac{\sum_{r=1}^n X_{1,r}}{n}; \quad \sigma_{x_1}^2 = \frac{\sum_{r=1}^n (X_{1,r} - \bar{X}_1)^2}{n} \quad [45]$$

$$\bar{X}_2 = \frac{\sum_{r=1}^n X_{2,r}}{n}; \quad \sigma_{x_2}^2 = \frac{\sum_{r=1}^n (X_{2,r} - \bar{X}_2)^2}{n} \quad [46]$$

$$\bar{X}_3 = \frac{\sum_{r=1}^n X_{3,r}}{n}; \quad \sigma_{x_3}^2 = \frac{\sum_{r=1}^n (X_{3,r} - \bar{X}_3)^2}{n} \quad [47]$$

Si può formare quindi la tabella con le determinazioni delle variabili normalizzate  $X_1$ ;  $X_2$ ;  $X_3$ ;

N. d'ordine	Variabile standardizzata		
	$X_1$	$X_2$	$X_3$
1	$X_{1,1}$	$X_{2,1}$	$X_{3,1}$
2	$X_{1,2}$	$X_{2,2}$	$X_{3,2}$
⋮	⋮	⋮	⋮
r	$X_{1,r}$	$X_{2,r}$	$X_{3,r}$
⋮	⋮	⋮	⋮
n	$X_{1,n}$	$X_{2,n}$	$X_{3,n}$

dove:

$$X_{1,r} = \frac{X_{1,r} - \bar{X}_1}{\sigma_{x1}} \quad [48]$$

$$X_{2,r} = \frac{X_{2,r} - \bar{X}_2}{\sigma_{x2}} \quad [49]$$

$$X_{3,r} = \frac{X_{3,r} - \bar{X}_3}{\sigma_{x3}} \quad [50]$$

La successiva operazione da effettuare è il calcolo dei coefficienti di correlazione semplice tra le variabili prese a due a due, in modo da formare il cosiddetto determinante fondamentale  $\Delta$  dei coefficienti di correlazione forniti dalle seguenti formule:

$$R_{1,2} = \sum_{r=1}^n X_{1,r} X_{2,r} = R_{2,1} = \sum_{r=1}^n X_{2,r} X_{1,r} \quad [51]$$

$$R_{1,3} = \sum_{r=1}^n X_{1,r} X_{3,r} = R_{3,1} = \sum_{r=1}^n X_{3,r} X_{1,r} \quad [52]$$

$$R_{2,3} = \sum_{r=1}^n X_{2,r} X_{3,r} = R_{3,2} = \sum_{r=1}^n X_{3,r} X_{2,r} \quad [53]$$

dove in generale:

$$R_{t,s} = \frac{\sum_{r=1}^n (X_{t,r} - \bar{X}_t) (X_{s,r} - \bar{X}_s)}{\sigma_{xt} \sigma_{xs}} \quad [54]$$

Quanto al determinante fondamentale  $\Delta$ , esso è simmetrico rispetto alla diagonale principale ed ha l'espressione:

$$\Delta = \begin{vmatrix} 1 & R_{1,2} & R_{1,3} \\ R_{2,1} & 1 & R_{2,3} \\ R_{3,1} & R_{3,2} & 1 \end{vmatrix} \quad [55]$$

Con questi elementi siamo in grado di calcolare i coefficienti di regressione  $b_{i,j}^{(k)}$  della relazione lineare cercata, dove:  $i$  è la variabile rispetto a cui si esplicitano le equazioni;  $j$  è la variabile rispetto a cui si calcola il coefficiente di regressione lineare;  $k$  rappresenta la variabile rispetto a cui si minimalizza la regressione. Iniziamo col controllare se esiste una relazione lineare tra le variabili prese a due a due. Dobbiamo in questo caso verificare se le rette di regressione di una variabile rispetto all'altra sono coincidenti o almeno assai vicine. La prima coppia di variabili che consideriamo è  $X_1; X_2$ .

La relazione lineare sarà data da:

$$A_1 X_1 + A_2 X_2 = 0 \quad [56]$$

Se la minimalizzazione è compiuta supponendo  $X_1$  sola variabile affetta da errore, si ha:

$$X_1 = \lambda_{1,2} X_2 \quad [57]$$

Se la minimalizzazione è compiuta supponendo  $X_2$  sola variabile affetta da errore, si ha:

$$X_2 = \lambda_{2,1} X_1 \quad [58]$$

Risolte queste due equazioni rispetto alla variabile  $X_1$  e con la simbologia già usata, esse si trasformano come segue:

$$\begin{aligned} X_1^{(1)} &= b_{1,2}^{(1)} X_2 \\ X_1^{(2)} &= b_{1,2}^{(2)} X_2 \end{aligned} \quad [59]$$

Occorre sottolineare che nella relazione lineare da noi esaminata non compare la variabile  $X_3$ , quindi nel determinante fondamentale occorre eliminare la terza riga e la terza colonna. Pertanto si ha:

$$\Delta_{1,2} = \begin{vmatrix} 1 & R_{1,2} \\ R_{2,1} & 1 \end{vmatrix} \quad [60]$$

ricordando che

$$b_{1,2}^{(1)} = - \frac{\hat{r}_{1,2}}{\hat{r}_{1,1}} = \frac{R_{1,2}}{1} = R_{1,2} \quad [61]$$

$$b_{1,2}^{(2)} = - \frac{\hat{r}_{2,2}}{\hat{r}_{2,1}} = \frac{1}{R_{2,1}} = \frac{1}{R_{1,2}} \quad [62]$$

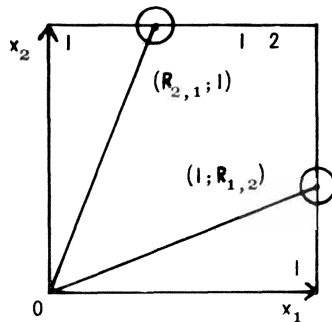
dove gli elementi  $\hat{r}_{k,j}$  sono i valori dei minori del determinante  $\Delta^1$  dopo aver soppresso la riga k-sima e la colonna j-sima ed il segno indica che si tratta di complementi algebrici.

Otteniamo quindi le seguenti equazioni:

$$X_1 = R_{1,2} X_2 \quad [63]$$

$$X_2 = \frac{1}{R_{1,2}} X_1 \quad [64]$$

e possiamo costruire la mappa ventaglio per le due variabili  $X_1$ ;  $X_2$  (graf. 10).



Graf. 10

Supponendo che le rette siano come nel grafico 10, non è possibile trovare una stretta relazione lineare tra le due variabili. Proviamo allora ad aggiungere la terza variabile ed osserviamo quale mappa ventaglio otteniamo.

La relazione lineare questa volta sarà data da:

$$A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 = 0 \quad [65]$$

Si avranno tre sensi di minimalizzazione e quindi tre equazioni, la prima considerando affetta da errore la variabile  $X_1$ :

$$X_1 = \lambda_{1,2} X_2 + \lambda_{1,3} X_3 \quad [66]$$

la seconda considerando affetta da errore la variabile  $X_2$ :

$$X_2 = \lambda_{2,1} X_1 + \lambda_{2,3} X_3 \quad [67]$$



la terza considerando affetta da errore la variabile  $X_3$ :

$$X_3 = \lambda_{3,1} X_1 + \lambda_{3,2} X_2 \quad [68]$$

Occorre a questo punto specificare le equazioni rispetto alla variabile  $X_1$ . Con la simbologia già adottata otteniamo:

$$X_1^{(1)} = b_{1,2}^{(1)} X_2 + b_{1,3}^{(1)} X_3 \quad [69]$$

$$X_1^{(2)} = b_{1,2}^{(2)} X_2 + b_{1,3}^{(2)} X_3 \quad [70]$$

$$X_1^{(3)} = b_{1,2}^{(3)} X_2 + b_{1,3}^{(3)} X_3 \quad [71]$$

Dal determinante fondamentale  $\Delta$  otteniamo i coefficienti:

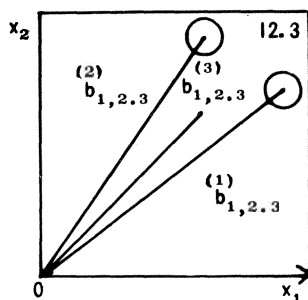
$$b_{1,2,3}^{(1)} = - \frac{\hat{r}_{1,2}}{\hat{r}_{1,1}} = - \left( \frac{-(R_{2,1} - R_{3,1} R_{2,3})}{+ (1 - R_{2,3}^2)} \right) = \frac{R_{1,2} - R_{3,1} R_{2,3}}{1 - R_{2,3}^2} \quad [72]$$

$$b_{1,2,3}^{(2)} = - \frac{\hat{r}_{2,2}}{\hat{r}_{2,1}} = - \left( \frac{+ (1 - R_{2,1}^2)}{-(R_{1,2} - R_{2,3} R_{1,3})} \right) = \frac{1 - R_{2,1}^2}{R_{1,2} - R_{2,3} R_{1,3}} \quad [73]$$

$$b_{1,2,3}^{(3)} = - \frac{\hat{r}_{3,2}}{\hat{r}_{3,1}} = - \left( \frac{-(R_{2,3} - R_{2,1} R_{1,3})}{+ (R_{2,3} R_{1,2} - R_{1,3})} \right) = \frac{R_{2,3} - R_{2,1} R_{1,3}}{R_{2,3} R_{1,2} - R_{1,3}} \quad [74]$$

che ci esprimono come varia la relazione tra le variabili  $X_1$  ed  $X_2$  quando si introduce nell'equazione anche la variabile  $X_3$ .

La mappa ventaglio del grafico 10 si trasforma quindi in quella del grafico 11.



Graf. 11

In questa mappa i circoletti indicano i raggi principali. Si è inoltre supposto che l'introduzione della variabile  $X_3$  migliori la relazione lineare tra le due variabili in esame. Infatti la figura presenta una minore dispersione nel ventaglio ed il raggio della variabile introdotta risulta essere interno ai raggi principali.

La seconda coppia di variabili da considerare è  $X_1$ ;  $X_3$ . Per essa si può ripetere il ragionamento, verificando anzitutto se esiste una relazione lineare tra le due variabili e risolvendo le rette di regressione rispetto alla variabile  $X_1$ . In tal modo infatti si hanno le due equazioni:

$$X_1^{(1)} = b_{1,3}^{(1)} X_3 \quad [75]$$

$$X_1^{(2)} = b_{1,3}^{(2)} X_3 \quad [76]$$

Il determinante dei coefficienti di correlazione per la coppia di variabili  $X_1$  ed  $X_3$  è dato dal determinante fondamentale  $\Delta$  in cui si sopprime la seconda riga e la seconda colonna, poiché nella relazione non compare la variabile  $X_2$ . Ossia si ha:

$$\Delta_{1,3} = \begin{vmatrix} 1 & R_{1,3} \\ R_{3,1} & 1 \end{vmatrix} \quad [77]$$

Da questo determinante si ottiene la seguente espressione dei due coefficienti di regressione:

$$b_{1,3}^{(1)} = R_{3,1} = R_{1,3} \quad [78]$$

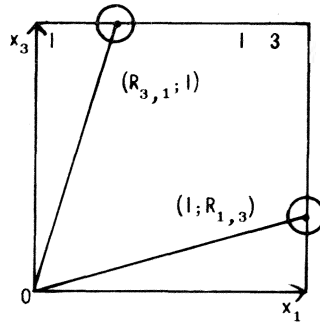
$$b_{1,3}^{(2)} = \frac{1}{R_{1,3}} \quad [79]$$

Pertanto le due rette di regressione lineare hanno la seguente espressione:

$$X_1 = R_{1,3} X_3 \quad [80]$$

$$X_1 = \frac{1}{R_{1,3}} X_3 \quad [81]$$

La mappa ventaglio che si può costruire può essere quella del grafico 12.



Graf. 12

Passiamo ora ad introdurre la terza variabile  $X_2$  ed osserviamo se in tal modo migliora la funzionalità tra le variabili  $X_1$  ed  $X_3$ .

La relazione lineare da ricercare è sempre:

$$A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 = 0 \quad [82]$$

I tre piani di regressione, ottenuti considerando ciascuna variabile come affetta da errore, risolti rispetto ad  $X_1$ , sono forniti dalle seguenti relazioni:

$$X_1^{(1)} = b_{1,2}^{(1)} X_2 + b_{1,3}^{(1)} X_3 \quad [83]$$

$$X_1^{(2)} = b_{1,2}^{(2)} X_2 + b_{1,3}^{(2)} X_3 \quad [84]$$

$$X_1^{(3)} = b_{1,2}^{(3)} X_2 + b_{1,3}^{(3)} X_3 \quad [85]$$

Queste tre equazioni sono identiche alle precedenti, trovate nel caso dell'« influenza della variabile aggiunta  $X_3$  nella relazione lineare tra le variabili  $X_1$  ed  $X_2$  », ma i coefficienti che ci interessano questa volta sono i  $b_{1,3}^{(k)}$  rispettivamente:

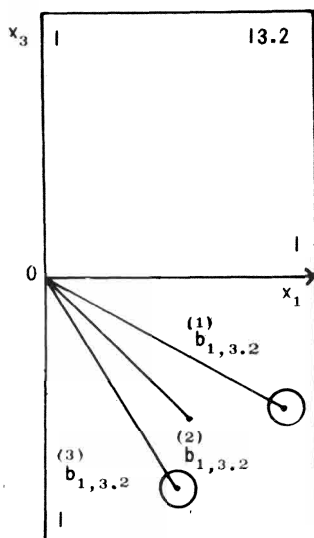
$$b_{1,3,2}^{(1)} = - \frac{\hat{r}_{1,3}}{\hat{r}_{1,1}} = - \left( \frac{-(R_{1,2} R_{2,3} - R_{1,3})}{+(1 - R_{2,3}^2)} \right) = \frac{R_{1,2} R_{2,3} - R_{1,3}}{1 - R_{2,3}^2} \quad [86]$$

$$b_{1,3,2}^{(2)} = - \frac{\hat{r}_{2,3}}{\hat{r}_{2,1}} = - \left( \frac{+(R_{3,2} - R_{3,1} R_{1,2})}{+(R_{1,2} - R_{3,2} R_{1,3})} \right) = \frac{R_{3,2} - R_{3,1} R_{1,2}}{R_{1,2} - R_{3,2} R_{1,3}} \quad [87]$$

$$b_{1,3,2}^{(3)} = - \frac{\hat{r}_{3,3}}{\hat{r}_{3,1}} = - \left( \frac{+(1 - R_{1,2}^2)}{+(R_{1,2} R_{2,3} - R_{1,3})} \right) = \frac{1 - R_{1,2}^2}{R_{1,2} R_{2,3} - R_{1,3}} \quad [88]$$

Essi infatti esprimono l'influenza della variabile aggiunta  $X_2$  nella relazione lineare tra le variabili  $X_1$  ed  $X_3$ .

La relativa mappa ventaglio questa volta risulta tutta in senso negativo, avendo supposto che nei coefficienti  $b^{(k)}_{1,3,2}$  il numeratore ed il denominatore siano sempre concordi di segno. Quindi il ventaglio si presenta nella forma del grafico 13.



Graf. 13

Essendo il raggio  $b^{(2)}_{1,3,2}$  compreso nei raggi principali ed essendo il ventaglio meno disperso di quello tra le sole due variabili  $X_1$  ed  $X_3$ , si è ancora supposto che l'introduzione della variabile  $X_2$  abbia portato un miglioramento nella regressione lineare tra le variabili  $X_1$  ed  $X_3$ .

#### RIASSUNTO

L'Autore, dopo aver considerato l'importanza di stabilire i fattori che determinano la cirrosi epatica, chiarisce una tecnica statistica dovuta a R. Frisch che permette, sulla scorta dell'esame comparato degli intercoefficienti delle variabili esplicative, di rispondere ad un tale quesito.

#### RESUME

L'Auteur, après avoir considéré l'importance d'individualiser les facteurs qui provoquent la cirrhose du foie, illustre une technique statistique due à R. Frisch qui permet de répondre à une telle question à l'aide de l'examen comparé des intercoefficients des variables explicatives.

#### SUMMARY

The Author in the first place considers the importance of singling out the factors determining the cirrhosis of liver, and afterwards explains a statistical technique by R. Frisch which permits to answer the said question on the basis of the comparative examination of the intercoefficients of explanatory variables.



Dott. ORIO TAMPIERI - Dott. SILVIO DAMIANI  
*della Cattedra di Statistica Sanitaria dell'Università di Roma*

## ABITUDINI ALIMENTARI E CIRROSI DEL FEGATO

### PREMESSA

Lo studio delle diverse cause che portano alla formazione di cirrosi epatiche è già stato oggetto di numerosi lavori di Autori italiani e stranieri. Noi stessi, qui convenuti in questo Simposio, abbiamo avuto l'occasione di ascoltare od ascolteremo i contributi di Amato, L'Eltore, Somogyi, De Castro, Antoniotti e Berardi sui rapporti fra la cirrosi epatica e l'alcoolismo, di Polichetti sulle interdipendenze fra l'alcoolismo, la malaria e la cirrosi epatica e di Sodani, Santi e Libertini su quelle fra il consumo del vino e la stessa cirrosi. Anche la nostra indagine analizza gli stessi rapporti, ma in modo più ampio, in quanto considera la totalità della dieta assimilata da un individuo invece di considerare un consumo solo che nella fattispecie è quello del vino o dell'alcool.

Come è noto, parlando di cirrosi epatica, si suole generalmente distinguere tra cirrosi nutritiva e cirrosi alcoolica: la prima viene generalmente posta in rapporto ad uno stato di denutrizione protidica, la seconda ad una eccessiva ingestione di alcool; la prima è propria dei Paesi in via di sviluppo, la seconda dei Paesi ad economia progredita. Noi qui considereremo le cirrosi verificatesi nei Paesi occidentali. Esse saranno in genere cirrosi da alcool o cirrosi aventi l'alcool come fattore determinante.

Poiché non è facile ottenere dati sufficientemente rappresentativi della diffusione della malattia se non nel suo aspetto letale, considereremo tale aspetto ipotizzando una stretta relazione lineare tra morbosità e mortalità e metteremo in correlazione questi dati sia con quelli del consumo di alcool sia con la dieta abitualmente assimilata nei Paesi europei.

Poiché l'ingestione di alcool appare l'elemento determinante della cirrosi alcoolica in relazione più che al tipo di bevanda assorbita alla quantità complessiva di alcool ingerito, abbiamo trasformato tutte le bevande assimilate nel loro equivalente di alcool assoluto ed abbiamo esaminato i dati complessivi così ricavati.

Per quanto concerne i diversi prodotti entranti a far parte della dieta, essi sono stati considerati così come vengono assunti. Da un punto di vista dietetico l'analisi non può considerarsi pienamente soddisfacente, in quanto essa doveva venir condotta anche per le diverse componenti nutritive di ciascun prodotto, ma una tale analisi al momento attuale è di difficile realizzazione.

Per quanto concerne lo scopo dello studio esso è quello di determinare se accanto all'influenza dell'alcool esistono altri elementi nutritivi stimolanti la manifestazione cirrotica e se vi sono degli elementi nutritivi frenanti l'insorgere della cirrosi stessa.

Per meglio chiarire la portata del lavoro passiamo senz'altro alla esposizione del metodo sviluppato e dei risultati ottenuti.

#### Fonte dei dati

Nella tavola 1 vengono presentati in forma succinta i dati utilizzati. I quozienti di mortalità in qualche caso differiscono da quelli ufficiali della WHO perché per motivi di comparabilità e di consistenza abbiamo utilizzato i dati della popolazione pubblicati nei rapporti della FAO. I livelli del consumo di alcool sono forse i dati più incerti che abbiamo esaminato. Essi sono stati direttamente elaborati convertendo in termini di alcool assoluto i diversi consumi di vino, birra ed altri alcoolici presentati nelle bilance nazionali della FAO. I consumi riguardanti i diversi prodotti agricoli sono stati, in genere, ben stimati, in quanto sono o dati effettivi o dati proiettati nel breve periodo: anche essi sono di fonte FAO.

Nonostante l'osservazione sul consumo dell'alcool, i dati sono senz'altro attendibili ed in ogni caso idonei ad essere utilizzati per una indagine quale quella che ci proponiamo di compiere.

#### Metodologia utilizzata e discussione dei risultati

Il metodo che utilizziamo per evidenziare un possibile legame tra cirrosi epatica, alcool e dieta alimentare è quello di considerare i livelli della cirrosi dipendenti da quelli dell'alcool consumato e da quelli della quantità di cibo ingerito. Questo metodo ci permette di evidenziare le cause che hanno una dipendenza diretta ed una dipendenza mediata nel favorire o nel frenare l'insorgenza della cirrosi.

#### *Determinazione della causa che maggiormente influisce sulla cirrosi*

Poiché il sistema più comune per chiarire un'eventuale antecedente causale tra un gruppo di variabili è quello di stabilire le possibili relazioni lineari tra le stesse, abbiamo calcolato tutte le possibili relazioni

TAV. 1 — LA MORTALITÀ PER CIRROSI EPATICA E LA DIETA ALIMENTARE NEI PAESI EUROPEI INTORNO AL 1962 (a)

PAESI	Mortalità	CONSUMI									
		Alcool	Cereali	Zucchero	Fagioli e noci	Vegetali e tuberi	Frutta	Carne e pesce	Uova	Latte	Olio e grassi
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Belgio-Lussemburgo . . . .	9,3	9,1	89,1	31,9	4,3	193,9	57,8	73,3	13,3	175,5	31,6
Rep. Federale Tedesca . .	19,9	18,5	78,8	30,6	4,1	179,3	113,7	74,4	13,2	150,6	27,8
Francia . . . . .	31,3	27,2	98,1	31,9	6,6	211,7	58,0	98,2	11,3	195,7	19,2
Italia . . . . .	19,7	24,1	133,6	23,1	11,3	191,6	96,7	41,7	9,4	125,6	18,5
Austria . . . . .	22,5	16,9	103,4	36,6	5,0	145,7	126,5	67,9	12,0	213,3	19,3
Danimarca . . . . .	7,9	7,3	77,5	49,4	6,9	186,9	71,8	99,8	11,2	250,4	29,6
Finlandia . . . . .	3,5	4,3	106,4	40,1	1,8	130,2	47,6	55,9	8,1	316,3	22,8
Irlanda . . . . .	2,5	3,6	108,1	44,6	3,0	205,4	32,6	72,7	16,6	256,5	22,7
Norvegia . . . . .	3,8	3,8	77,7	40,4	4,3	132,9	66,9	122,2	8,9	284,9	23,6
Svezia . . . . .	6,0	5,6	71,6	41,4	4,3	120,3	84,9	88,1	12,0	242,3	24,7
Svizzera . . . . .	13,0	12,0	95,4	42,9	9,8	144,2	187,9	69,1	9,9	266,4	21,3
Regno Unito . . . . .	3,0	7,1	81,2	49,1	5,8	156,4	55,5	89,3	15,2	199,1	26,5
Grecia . . . . .	13,9	8,0	156,9	14,1	16,1	162,0	110,7	46,2	6,4	101,6	18,9
Jugoslavia . . . . .	5,6	5,3	187,1	16,9	10,8	132,5	52,8	30,8	3,3	102,7	12,9

(a) Quozienti di mortalità per 100.000 abitanti; consumo di alcool in UT alcool assoluto/anno/persona; altri consumi in kg/anno/persona. I dati opportunamente elaborati, sono tratti dalle seguenti pubblicazioni: FAO - *Food balance sheets, average 1960/62*, Rome 1967; WHO - *Epidemiological and vital statistics report*, vari numeri, Gèneve; FAO - *Agricultural Commodities: Commodity projections for 1975 and 1985*, Rome 1967.



lineari tra la variabile cirrosi, la variabile alcool e le altre nove variabili nelle quali la dieta alimentare è stata scomposta. La strettezza del legame lineare è stata poi misurata attraverso il coefficiente di correlazione. Nella tavola 2 presentiamo tutti i diversi coefficienti calcolati.

TAV. 2 — COEFFICIENTI DI CORRELAZIONE SEMPLICE TRA LE VARIABILI (a)

VARIABILI	COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE	VARIABILI	COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE	VARIABILI	COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE
0 (1) . . . . .	0,94	2 (3) . . . . .	— 0,80	4 (9) . . . . .	— 0,68
0 (2) . . . . .	0,05	2 (4) . . . . .	0,69	4 (10) . . . . .	— 0,21
0 (3) . . . . .	— 0,38	2 (5) . . . . .	— 0,13	5 (6) . . . . .	— 0,20
0 (4) . . . . .	0,25	2 (6) . . . . .	— 0,05	5 (7) . . . . .	0,12
0 (5) . . . . .	0,44	2 (7) . . . . .	— 0,82	5 (8) . . . . .	0,51
0 (6) . . . . .	0,41	2 (8) . . . . .	— 0,71	5 (9) . . . . .	— 0,21
0 (7) . . . . .	— 0,06	2 (9) . . . . .	— 0,64	5 (10) . . . . .	0,29
0 (8) . . . . .	— 0,01	2 (10) . . . . .	— 0,18	6 (7) . . . . .	— 0,15
0 (9) . . . . .	— 0,38	3 (4) . . . . .	— 0,67	6 (8) . . . . .	— 0,13
0 (10) . . . . .	— 0,09	3 (5) . . . . .	— 0,01	6 (9) . . . . .	— 0,08
1 (2) . . . . .	— 0,002	3 (6) . . . . .	— 0,10	6 (10) . . . . .	— 0,18
1 (3) . . . . .	— 0,30	3 (7) . . . . .	0,68	7 (8) . . . . .	0,48
1 (4) . . . . .	0,20	3 (8) . . . . .	0,65	7 (9) . . . . .	0,57
1 (5) . . . . .	0,51	3 (9) . . . . .	0,83	7 (10) . . . . .	0,03
1 (6) . . . . .	0,33	3 (10) . . . . .	— 0,05	8 (9) . . . . .	0,31
1 (7) . . . . .	— 0,07	4 (5) . . . . .	— 0,003	8 (10) . . . . .	0,24
1 (8) . . . . .	0,08	4 (6) . . . . .	0,40	9 (10) . . . . .	— 0,10
1 (9) . . . . .	— 0,38	4 (7) . . . . .	— 0,52		
1 (10) . . . . .	— 0,08	4 (8) . . . . .	— 0,60		

(a) Il codice delle variabili è quello della tavola 1.

Fra i più importanti risultati ottenuti ci permettiamo di evidenziare:

— un'elevata relazione lineare positiva tra la cirrosi epatica e il consumo di alcool ( $r = 0,94$ );

— una modesta relazione lineare positiva tra la cirrosi epatica e il consumo dei tuberi e vegetali e della frutta (rispettivamente  $r = 0,44$  e  $0,41$ );

— una modesta relazione lineare negativa tra la cirrosi epatica ed il consumo dello zucchero e del latte (in entrambi i casi  $r = -0,38$ ).

Il confronto fra questi diversi coefficienti di correlazione sta a dimostrare che mentre l'influenza dell'alcool è determinante quella della frutta e dei vegetali e tuberi non è, come causa prima, statisticamente determinata. Forse queste cause possono agire parallelamente all'ingestione di alcool. Di questo è necessario accertarsi.

*Determinazione delle cause che agiscono in concomitanza con l'alcool*

Il problema di determinare eventuali concause all'alcool non è di facile soluzione. Per tentarla dobbiamo risolvere il problema della multicollinearità. Fra la variabile cirrosi e la variabile consumo di alcool vi è, come abbiamo visto, un  $r = 0,94$ .

Sia il consumo dei vegetali e tuberi sia quello della frutta sono indicati come elementi concausali. Ma la loro concausalità è propria o indotta? Cioè, in altri termini, i coefficienti di correlazione che questi consumi presentano in rapporto alla cirrosi epatica sono dovuti ad una effettiva influenza propria o ai coefficienti di correlazione che essi hanno con l'alcool?

Vediamo il legame consumo di alcool-consumo di vegetali e tuberi. Poiché il coefficiente di correlazione  $r_{1(5)}$  è maggiore di  $r_{0(5)}$ , possiamo pensare all'influenza della collinearità. Calcoliamo allora gli intercoefficienti di Frisch che, essendo  $r_{0(1)} = 0,94$ ,  $r_{0(5)} = 0,44$  e  $r_{1(5)} = 0,51$ , risultano:

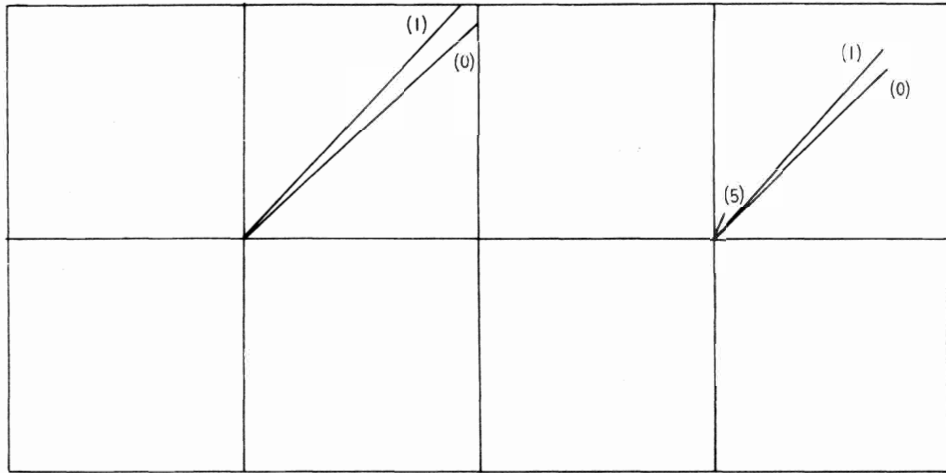
$$b_{0(1)}^{(0)} = -r_{0(1)} = -0,94; \quad b_{0(1)}^{(1)} = \frac{-1}{r_{0(1)}} = \frac{-1}{0,94};$$

$$b_{0(1)}^{(0)} = \frac{r_{0(1)} - r_{0(5)} r_{1(5)}}{1 - r_{1(5)}^2} = \frac{0,72}{0,74};$$

$$b_{0(1)}^{(1)} = \frac{1 - r_{0(5)}^2}{r_{0(1)} - r_{0(5)} r_{1(5)}} = \frac{0,81}{0,72};$$

$$b_{0(1)}^{(5)} = \frac{r_{1(5)} - r_{0(5)} r_{0(1)}}{r_{0(1)} r_{1(5)} - r_{0(5)}} = \frac{0,10}{0,04}.$$

Le « mappe ventaglio » corrispondenti a questi casi sono rappresentate nel grafico 1. Poiché nella mappa il braccio contrassegnato con (5) è piccolo e cade fuori dal ventaglio dei bracci (0) e (1), la relazione cirrosi epatica-consumo di alcool non migliora introducendo la variabile consumo di tuberi e vegetali. Come dire che la variabile non è una concausa alla determinazione della cirrosi epatica.



Graf. 1 — « Mappe ventaglio » per determinare la relazione tra le variabili 0, 1 e 5.

Vediamo allora il legame consumo di alcool-consumo di frutta. Calcoliamo gli intercoefficienti di Frisch che, essendo  $r_{0(1)} = 0,94$ ,  $r_{0(6)} = 0,41$  e  $r_{1(6)} = 0,33$ , risultano:

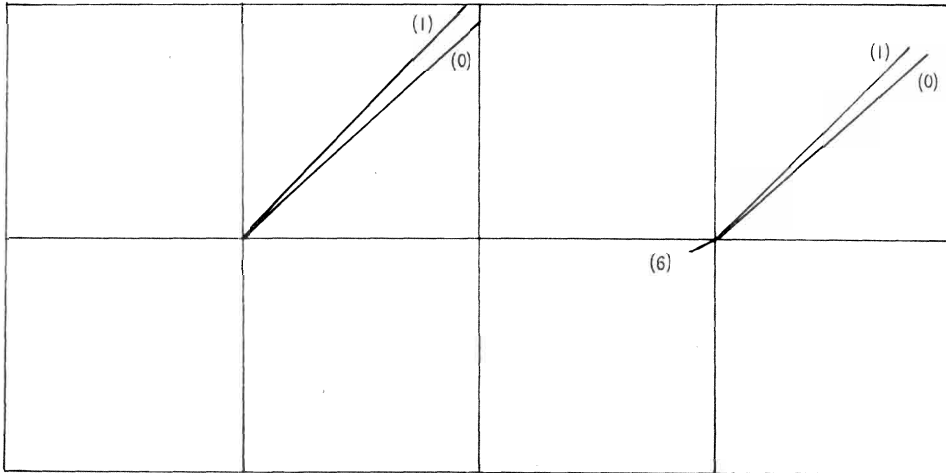
$$b_{0(1)}^{(0)} = -r_{0(1)} = -0,94; \quad b_{0(1)}^{(1)} = \frac{-1}{r_{0(1)}} = \frac{-1}{0,94};$$

$$b_{0(1)}^{(0)} = \frac{r_{0(1)} - r_{0(6)} r_{1(6)}}{1 - r_{1(6)}^2} = \frac{0,80}{0,89};$$

$$b_{0(1)}^{(1)} = \frac{1 - r_{0(6)}^2}{r_{0(1)} - r_{0(6)} r_{1(6)}} = \frac{0,82}{0,80};$$

$$b_{0(1)}^{(6)} = \frac{r_{1(6)} - r_{0(6)} - r_{0(1)}}{r_{0(1)} - r_{1(6)} - r_{0(6)}} = \frac{-0,05}{-0,11}.$$

Come si vede dal grafico 2, neppure questa variabile influisce in modo statisticamente apprezzabile come elemento concausale alla determinazione della cirrosi.



Graf. 2 — « Mappe ventaglio » per determinare la relazione tra le variabili 0, 1 e 6.

*Determinazione delle cause che possono agire come elementi frenanti alla diffusione della cirrosi*

Tra le diverse variabili che presentano una relazione lineare negativa due sono le più importanti: il consumo di zucchero e quello del latte. Anche per loro, come per le precedenti variabili, si potrebbe, mediante l'analisi confluenziale di Frisch, stabilire, data la collinearità delle variabili ( $r = 0,81$ ), quale delle due può esercitare una più profonda influenza come elemento frenante la diffusione della cirrosi. Tuttavia lo scopo della nostra ricerca è ormai raggiunto e possiamo presentare le nostre conclusioni.

CONCLUSIONI

L'analisi che abbiamo condotto a livello delle quantità dei consumi alimentari medi per abitante non consente di trarre risultati statisticamente significativi sulle relazioni che intercorrono tra consumo di un prodotto agricolo e cirrosi epatica. L'unico dato certo evidenziato è l'ormai nota influenza che il consumo dell'alcool produce sulla cirrosi, ma determinare eventuali diete alimentari che funzionino come elemento coadiuvante alla determinazione della cirrosi risulta quanto mai improbo. Non è facile determinare neanche eventuali diete che funzionino come un elemento frenante alla diffusione della cirrosi.

Per questi motivi non ci resta che analizzare le componenti elementari di ciascuna dieta e vedere se otteniamo per questa via una più utile informazione. E' quanto pensiamo di fare in un prossimo futuro.

### RIASSUNTO

Gli Autori, dopo aver richiamato l'attenzione sull'influenza che determinate diete esercitano sulla cirrosi epatica, analizzano, in base ai dati ufficiali pubblicati dalla FAO e dalla WHO, le relazioni intercorrenti fra i consumi alimentari e la cirrosi del fegato quali appaiono dalle rilevazioni di numerosi Paesi.

### RESUME

Les Auteurs, après avoir souligné l'influence exercée par des diètes déterminées sur la cirrhose hépatique, analysent, sur la base des données officielles publiées par la FAO et la OMS, les relations entre la consommation alimentaire et la cirrhose hépatique sur la base des résultats des enquêtes effectuées dans des nombreux Pays.

### SUMMARY

After having emphasized the influence of some particular diets on the cirrhosis of liver, the Authors analyse the relationships between food consumption and cirrhosis of liver on the basis of official data published by FAO and WHO resulting from surveys carried out in a certain number of countries.

Dott.ssa MARIA TERESA TEOFILI - Prof. GIORGIO TUCCI  
*dell'Istituto di Clinica Chirurgica e Terapia Chirurgica dell'Università di Roma*

## OSSERVAZIONI STATISTICHE SUI RAPPORTI TRA COLECISTOPATIA E DIABETE MELLITO

Indipendentemente dalle strette correlazioni tra funzionalità dell'epatocita e del pancreas endocrino, esiste, secondo alcuni ricercatori, diretto rapporto tra diabete mellito e colecistopatia (3, 13, 14). E' opinione comune che i diabetici non presentino affezioni biliari più frequentemente dei soggetti sani: la colelitiasi è così frequente nei soggetti obesi, altrimenti normali, che non sorprende rilevarla frequentemente tra diabetici di media età di peso superiore al normale. Tuttavia, secondo alcuni Autori, vi sarebbe nei diabetici una maggiore incidenza di litiasi biliare (7). Nel 31% di 453 diabetici di età superiore ai 30 anni Warren (18) ha riscontrato all'autopsia la presenza di calcoli nella colecisti. La percentuale di colelitiasici tra 500 pazienti non diabetici della stessa età è invece risultata del 21%. E' stata ammessa come causa di diabete un'infezione del pancreas trasmessa attraverso le vie biliari, le vie linfatiche, il circolo o per contiguità (7). Secondo Deuil (6) la litiasi biliare può rendere manifesto un diabete latente, pertanto nei calcolotici ad eredità diabetica la scoperta incidentale di una glicosuria impone più approfondite indagini di laboratorio e la precauzionale adozione delle opportune misure dietetiche e profilattiche.

Secondo Boller e Deimer (1), in seguito a modificazioni funzionali delle vie biliari, si instaurerebbe una tendenza al diabete che prima o poi si renderebbe manifesto. Secondo questi Autori il 19,1% dei colecistopatici presenterebbe alterazioni del metabolismo degli idrati di carbonio. Essi hanno trovato inoltre un'incidenza di tale alterazione metabolica nel 23,5% dei colecistectomizzati: hanno attribuito all'ablazione della colecisti un ruolo diabetogeno assai importante, poiché hanno notato che nella maggior parte di questi soggetti vi è una breve anamnesi di sofferenze preoperatorie, mentre la maggior parte dei diabetici con colecistopatia presenta un'anamnesi che risale ad oltre 5 anni. Si potrebbe però far notare che alterazioni funzionali silenti della colecisti potrebbero preesistere alla comparsa della sintomatologia che rende necessaria la colecistectomia. Secondo un'indagine statistica condotta dagli stessi Autori l'influenza della colecistopatia sul diabete sarebbe chiaramente dimostrata dal confronto dell'età media di comparsa

dell'iperglicemia nei colecistopatici, nei colecistectomizzati e nei soggetti a colecisti indenne: le manifestazioni diabetiche si verificherebbero più precocemente nei colecistopatici e con 4 anni di anticipo nei colecistectomizzati rispetto ai soggetti a colecisti indenne. D'altra parte hanno osservato che i colecistectomizzati diabetici presentano una più alta incidenza familiare di diabete rispetto ai colecistectomizzati non diabetici. Tuttavia questa percentuale non è così marcata come nei diabetici non colecistopatici.

In accordo con quanto sopra riferito ricorderemo come si potrebbe collegare la connessione tra le due affezioni alle alterazioni del bioritmo funzionale degli organi: secondo Dall'Acqua e la sua Scuola (5) alla patologia dei bioritmi vanno riportati numerosi stati morbosi. Altro fattore da non sottovalutare è quello alimentare, sia per le strette connessioni del metabolismo intermedio dei lipidi e glicidi sia per la comune natura dismetabolica delle due affezioni (11).

Gioverà a questo punto ricordare come entrambe queste affezioni siano di gran lunga più frequenti nella donna che nell'uomo (7, 8, 9, 15, 16). La spiegazione di questo fenomeno non è stata ancora completamente chiarita, ma sono invocati alcuni fattori patogenetici che sono più frequenti nel sesso femminile, quali la maggior frequenza di stati dismetabolici conseguenti a squilibri endocrini e neurovegetativi; gli stati fisiologici propri della donna che notoriamente favoriscono la comparsa del diabete (gravidanza, menopausa, cicli mestruali); la maggior frequenza nella donna di obesità che, come è noto, costituisce una condizione favorente la comparsa della malattia. Gli stessi fattori patogenetici sono stati invocati per spiegare la maggiore incidenza della colelitiasi nel sesso femminile che sarebbe, secondo Spellberg (12), di 4 a 1 rispetto al sesso maschile.

Tuttavia, sebbene, come si è notato, sia possibile constatare in una certa percentuale di soggetti la coesistenza delle due affezioni, sono rarissimi i casi di diabete sicuramente secondari a litiasi biliare, ossia i casi in cui sono state documentate le seguenti osservazioni: glicemia normale prima della calcolosi; comparsa di iperglicemia dopo la calcolosi ed evoluzione parallela ad essa; miglioramento o normalizzazione dell'iperglicemia dopo trattamento chirurgico della calcolosi.

Partendo da questi presupposti, abbiamo condotto un'indagine statistica sulla frequenza di iperglicemia nei colelitiasici, considerando patologici i valori glicemici di g 1,20% o più. Abbiamo effettuato la nostra indagine sui pazienti ricoverati dal 1958 al 1967 per calcolosi della colecisti presso la Clinica Chirurgica dell'Università di Roma diretta dal prof. P. Valdoni. Sono stati deliberatamente esclusi i casi di calcolosi del coledoco in cui alterazioni pancreatiche si sarebbero

Tav. 1 — COLECISTOPATICI RICOVERATI NELLA CLINICA CHIRURGICA DI ROMA DAL 1958 AL 1967, DIABETICI E NON DIABETICI, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ'

CLASSI DI ETÀ' (anni)	TOTALE			NON DIABETICI			DIABETICI						
	M	F	MF	M	F	MF	Numero			Per 1.000 colecistopatici			
							M	F	MF	M	F	MF	
0-20 . . . . .	—	4	4	—	4	4	—	—	—	—	—	—	—
21-40 . . . . .	68	275	343	64	253	317	4	22	26	58,82	80,00	75,80	
41-60 . . . . .	127	385	512	113	339	452	14	46	60	110,24	119,48	117,19	
61 e più . . . .	27	98	125	20	85	105	7	13	20	259,26 (a)	132,65	160,00	
<b>TOTALE . . . .</b>	<b>222</b>	<b>762</b>	<b>984</b>	<b>197</b>	<b>681</b>	<b>878</b>	<b>25</b>	<b>81</b>	<b>106</b>	<b>112,61</b>	<b>106,30</b>	<b>107,72</b>	

(a) Tale valore eccezionalmente elevato si spiega con la scarsa numerosità del gruppo e nulla toglie alla validità delle deduzioni che si possono trarre dalla tavola.

potute sospettare per infezione ascendente o per reflusso biliare nel Wirsung ((17)).

In detto periodo di tempo sono stati ricoverati nel nostro Istituto 984 colelitiasici che non presentavano contemporaneamente altre affezioni che potessero influenzare la glicemia (grave insufficienza epatica, alterazioni endocrine, ecc.). In 106 di questi pazienti (10,77%) abbiamo potuto riscontrare una glicemia di g 1,20% o più. Tale dato è senza dubbio degno di attenzione e dovrebbe poter essere paragonato,

Tav. 2 — DIABETICI NELLA POPOLAZIONE ASSISTITA DALL'INAM, NEL PERIODO OTTOBRE 1959-MARZO 1960, PER SESSO E CLASSE DI ETÀ'

CLASSI DI ETÀ' (anni)	ASSISTIBILI			DIABETICI					
	M	F	MF	Numero			Per 1.000 assistibili		
				M	F	MF	M	F	MF
0-20 . . .	3.853.112	3.717.915	7.571.027	287	234	521	0,07	0,06	0,07
21-40 . . .	3.424.988	3.447.521	6.872.509	1.410	1.567	2.977	0,41	0,45	0,43
41-60 . . .	2.501.143	2.658.873	5.160.016	6.128	13.907	20.035	2,45	5,23	3,88
61 e più .	1.261.838	1.667.429	2.929.267	8.440	18.349	26.789	6,69	11,00	9,15
<b>TOTALE .</b>	<b>11.041.081</b>	<b>11.491.738</b>	<b>22.532.819</b>	<b>16.265</b>	<b>34.057</b>	<b>50.322</b>	<b>1,47</b>	<b>2,96</b>	<b>2,23</b>

per una valutazione il più possibile obiettiva, alla morbosità per diabete in Italia. Ciò però non è possibile perché, pur trattandosi di una malattia cronica delle più diffuse cui ormai viene attribuita importanza sociale (2, 4, 9, 10), mancano i dati ufficiali, non essendo il diabete soggetto a denuncia obbligatoria. Inoltre tale indagine sarebbe ostacolata anche da altre difficoltà, quali l'impossibilità di conoscere esattamente il numero dei casi nei quali la malattia è allo stato latente o ignorata, la difficoltà di accertare la consistenza numerica di tutte le forme morbose nelle quali il diabete si presenta come causa iniziale



o cancausa, ecc. D'altra parte è difficile stabilire un criterio valido per conoscere la morbosità sulla base della mortalità (9), perché, per una malattia di così lunga durata, lo scarto tra morbosità e mortalità è presumibilmente molto accentuato.

Di Macco (7) ritiene che il numero dei diabetici esistenti in tutto il mondo ammonterebbe a 20 milioni, di cui 557.000 in Italia. In base ad un'indagine statistica riportata da Ferraro e Serio (9) la percentuale di diabetici in Italia si aggirerebbe intorno alla 0,2-0,5%. La differenza tra questi dati e quelli da noi rilevati è altamente significativa; tuttavia, per un più corretto esame del problema, abbiamo confrontato i nostri dati con quelli risultanti da un'indagine effettuata nel periodo ottobre 1959 marzo 1960 sui casi di diabete nella popolazione assistita dall' INAM (9). Poiché si disponeva soltanto del totale degli assistibili senza classificazione per sesso ed età, questa è stata calcolata in base alla composizione per sesso e classe di età della popolazione italiana all'ultimo censimento. Tale metodo non è del tutto arbitrario in quanto gli assistibili INAM rappresentano circa il 50% della popolazione italiana. L'incidenza sensibilmente superiore di iperglicemici nei colecistopatici risulta evidente dal raffronto delle tavole 1 e 2. Si riscontrano tra i colecistopatici percentuali di diabetici che superano notevolmente i livelli normali: ciò conferma una certa relazione tra colelitiasi e diabete, anche se nulla consente di precisare se sia il diabete a favorire la colecistopatia o viceversa.

#### RIASSUNTO

Dopo una breve disamina sui rapporti tra calcolosi della colecisti e diabete mellito vengono riferiti i dati desunti da un'indagine eseguita su 984 casi di colecistopatia calcicola ricoverati nella Clinica Chirurgica di Roma nel periodo 1958-67. La percentuale di iperglicemici tra questi pazienti (10,77%) è notevolmente più elevata di quanto denunciano le statistiche sulla frequenza del diabete in Italia, confermando una certa correlazione tra le due affezioni.

#### RÉSUMÉ

Après un bref examen des rapports entre calculose de la cholecyste et diabète mellite, on présente les données obtenues d'une enquête effectuée sur 984 cas de cholécystopathie calculeuse hospitalisés chez la clinique chirurgique de Rome pendant la période 1958-67. Le pourcentage des hyperglycémiques parmi ces malades (10,77%) est bien plus élevé de la valeur indiquée par les statistiques sur la fréquence du diabète en Italie, ce qui confirme l'existence d'une corrélation entre les deux maladies.

#### SUMMARY

After a short examination of the relations between calculosis of the gall bladder and diabetes mellitus, some data are shown obtained through an enquiry carried out on 984 cases of calculous cholecystopathy entering the Surgical Clinical of Rome during the period 1958-67. The percentage of hyperglycemias among the said patients (10.77%) is remarkably higher than that recorded for the frequency of diabetes in Italy, and that confirms the correlation between the two diseases.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) BOLLER R., DEIMER E.: *Cholecystektomie und Diabetes*. Wien. Klin. Wschr. 73, 232, 1961.
- (2) BONANNO S.: *Il problema del diabete mellito nei suoi aspetti clinici e sociali*. Giornale del Medico, ENPAS, anno VI, 1960.
- (3) CAIRELLA M., FANELLI V., SAMMARTINO V. e VECCHI L.: *Studio di alcuni aspetti del metabolismo glicidico nei colecistectomizzati con particolare riguardo al bioritmo della glicemia nell'ambito dei rapporti tra litiasi epatica e diabete mellito*. Epatologia, 8, 575, 1962.
- (4) CASSANO C., ANDREANI D. e SCAVO D.: *Il diabete mellito nei suoi aspetti medico-sociali*. Relaz. VII Congr. Naz. di Medicina Sociale, Roma, 8 - 11 marzo 1959.
- (5) DALL'ACQUA C.: *Bioepatoritmi*. Minerva Med., 2, 269, 1950.
- (6) DEUIL R. e LAURENT C.: *Traitement du diabétique en chirurgie*. Cah. Anesth., 14, 57, 1966.
- (7) DI MACCO G.: *Malattia e disposizione*. Ed. Minerva Medica, Torino, 1960.
- (8) DUNCAN C.: *Le malattie del metabolismo*. SEU, Roma, 1955.
- (9) FERRARO F., SERIO A.: *Il diabete in Italia*. INAM, Studi e pubblicazioni, 1961.
- (10) KOVACEVIC R.: *Diabetes als Sozialproblem*. Atti Congr. Int. Diabete, Ginevra, 1961.
- (11) MESSINI M.: *Terapia Clinica con note di diagnostica*. Ed. Cappelli, Bologna, 1958.
- (12) SPELLBERG M.A.: *Le malattie del fegato*. Il Pensiero Scientifico Ed., Roma, 1957.
- (13) SVOBODA Z., VAHALA Z.: *Influsso degli interventi sulle vie biliari e sul decorso diabete mellito*. Vnitřní Léč, 11, 908, 1965.
- (14) SYLLAB J.: *Influenza della colecistectomia sull'origine e sul decorso del diabete mellito*. Vnitřní Léč, 11, 895, 1965.
- (15) TRAVIA L.: *I danni da iperalimentazione con speciale riguardo all'obesità ed alle epatopatie*. X Giorn. Med. di Montecatini, 1959.
- (16) TRAVIA L.: *Fisiopatologia degli eccessi dietetici*. Boll. Atti Acc. Med., Roma, 1953.
- (17) VALDONI P.: *Manuale di Patologia Chirurgica*. Ed. Vallardi, Milano, 1965.
- (18) WARREN S., LE COMPTE P.M.: *Pathology of diabetes mellitus*. Lee and Febiger, Philadelphia, 1952.



Prof. PAOLO TOLENTINO - Prof.ssa CLOTILDE JANNUZZI

Dott.ssa ASSUNTA BRAITO - Dott. DANTE BASSETTI

Dott.ssa ANGELA TASSARA

*della Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Genova*

## RILIEVI CLINICO-STATISTICI SU 351 CASI DI EPATITE VIRALE NELL'INFANZIA CON VALUTAZIONE DI DIVERSI SCHEMI TERAPEUTICI

Accanto a malattie infettive la cui morbosità è in costante decremento (come la febbre tifoide e la poliomielite) ve ne sono altre con morbosità in progressivo aumento e tra queste l'epatite virale appare in primo piano. L'incidenza dei casi di epatite in Italia, secondo le denunce, va infatti dallo 0,6 per 100.000 abitanti nel 1950 al 10 per 100.000 abitanti nel 1960, per raggiungere il 74,9 per 100.000 nel 1966. Se questo aumento è in parte motivato da cause d'indole assicurativa (omissione di denuncia quando gli Enti Assicuratori non riconoscevano le malattie infettive come motivo di ospedalizzazione a carico degli Enti stessi) o legate ad una migliorata possibilità diagnostica di forme anche lievi o anitteriche o abortive, tuttavia in massima parte è certamente reale e ad esso corrisponde un analogo aumento in moltissimi altri Paesi europei ed extraeuropei.

A prescindere dalla ricerca dei motivi di questo aumento di morbosità, che potrebbe essere legato ad una mutata ecologia virale, come potrebbe invece essere l'espressione di variazioni cicliche (con periodi molto lunghi) dell'endemia, delle quali stiamo attualmente vivendo la fase ascendente (mentre un attuale decremento si osserva in alcuni altri Paesi, come la Cecoslovacchia, la Svizzera, i Paesi Scandinavi), appare comunque ovvia l'importanza dello studio accurato di questa che è oggi forse la più frequente tra le malattie infettive acute degne di ricovero, al fine di un reciproco scambio di informazioni. Inoltre, le osservazioni che stiamo raccogliendo, specie nei riguardi della valutazione comparativa delle varie terapie e dell'osservazione catamnestica dei possibili esiti a distanza attraverso un controllo ambulatoriale periodico dei pazienti dimessi dalla nostra Clinica, rientrano nei compiti che ci sono stati affidati da parte del Ministero della Sanità con l'istituzione delle Commissioni interregionali per lo studio e il controllo dell'epatite virale.

Il materiale clinico oggetto di questa nota riguarda 351 casi di epatite virale ricoverati nella Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Genova negli anni 1965, 1966 e 1967 (primi 10 mesi).

Il grafico 1 (a) riporta la distribuzione per età dei pazienti ricoverati. A questo proposito va ricordato subito come la nostra Clinica, per motivi contingenti legati alla sua sede attuale, non ricoveri soggetti adulti se non eccezionalmente, per cui le poche unità di adulti sono state eliminate dalla casistica al fine di renderla omogenea. Risulta in maniera molto evidente come la distribuzione per età si disponga secondo una curva di tipo gaussiano con un massimo all'età di 6 anni. Appare chiara la possibilità che la scuola rappresenti la fonte principale del contagio.

Il grafico 2 riporta la suddivisione per sesso, da cui risulta una lieve prevalenza del sesso maschile (52,57%) su quello femminile (47,43%).

Il grafico 3 dimostra la distribuzione dei casi secondo le giornate di degenza. Tale periodo non coincide sempre con il periodo necessario alla normalizzazione di tutti i principali indici di malattia, dato che alcuni pazienti sono stati intempestivamente ritirati dai familiari, contro il nostro parere, per la continuazione della cura a domicilio. Considerando il periodo di degenza secondo l'età dei malati, abbiamo visto come l'epatite virale abbia nell'età infantile da noi considerata una durata di malattia inferiore rispetto a quella dell'adulto (vedansi le casistiche di Autori che hanno preso in considerazione la malattia dell'adulto o di tutte le età). Il grafico 4 dimostra infatti che il 47,58% dei nostri pazienti appare guarito entro il 30° giorno, mentre sappiamo che solo il 25,22% dei pazienti di De Ritis raggiunge la guarigione entro questi limiti di tempo.

I sintomi clinici dell'epatite virale sono sufficientemente noti e relativamente uniformi perché possano prestarsi ad ulteriori analisi che siano di un certo interesse; su di essi si era già intrattenuto uno di noi nella relazione tenuta al Congresso Nazionale di Malattie Infettive del 1955. Ci è sembrato invece interessante riportare la distribuzione dei valori iniziali (rilevati al momento dell'ingresso dei pazienti e prima dell'instaurazione della terapia) delle transaminasi glutammico-ossalacetica (graf. 5), glutammico-piruvica (graf. 6), della bilirubinemia (graf. 7) e della MacLagan (graf. 8), elementi che esprimono rispettivamente l'entità della necrosi epatocellulare, della colostasi, della risposta connettivale. Sul significato dell'aumento patologico e notevolissimo delle transaminasi sieriche nell'epatite virale, noto ormai universalmente a seguito delle ricerche di De Ritis e Collaboratori di oltre 12 anni fa, riteniamo non sia il caso di soffermarsi, se non per ricordare come questo aumento preceda in genere di molti giorni l'inizio clinico della malattia (osservazioni di Tolentino e Rossi del 1957 e molte altre successive) per accrescersi ulte-

(a) I grafici sono riportati in appendice.

riormente nei giorni immediatamente precedenti la fase clinica ed essere seguito quindi da una diminuzione, più o meno rapida, dopo la comparsa dell'ittero e progressivamente nella convalescenza, sia pure in qualche caso con fasi transitorie di nuovi aumenti (« ricadute biochimiche »). Per quanto riguarda la positività delle reazioni di flocculazione, e in particolare della MacLagan, corrispondenti all'aumento delle gammaglobuline, ricordiamo come, secondo le osservazioni già citate, essa non vada messa in rapporto con la semplice attivazione del reticolo e l'infiltrazione infiammatoria degli spazi portali, già presenti all'agobiopsia in fase preclinica, bensì con la più estesa reazione mesenchimale (arricchimento di fibrille collagene ed aumento diffuso dello stroma) presente solo al momento della malattia conclamata ed eventualmente intensificantesi in seguito (Tolentino, 1957).

Da un confronto tra i valori dei nostri casi (comprendenti solo soggetti in età infantile) ed i valori di altre casistiche (comprendenti anche soggetti adulti) abbiamo rilevato una prevalenza di valori più elevati delle transaminasi sieriche, e ciò anche tenendo conto del fatto che i valori riportati sono espressi in unità Karmen, pari al doppio delle Unità Internazionali attualmente usate, e invece una prevalenza di valori più bassi della bilinemia nell'infanzia: per quanto riguarda quest'ultima basti ricordare che nella casistica riportata da De Ritis (1966) oltre un terzo dei pazienti aveva un bilinemia superiore ai 10 mg%, mentre nella nostra casistica solo eccezionalmente appaiono valori superiori a tale cifra.

Gli stessi indici (transaminasi, bilirubinemia, prove di flocculazione) sono stati utilizzati quali criteri per una valutazione obiettiva dell'evoluzione del processo epatitico verso la guarigione, valutandone separatamente il tempo di dimezzamento dei valori patologici (tempo in giorni impiegato per la riduzione del valore patologico alla metà) e, quando possibile, il tempo di normalizzazione dei valori. Questi stessi indici ci sono serviti nella valutazione comparativa dei vari schemi terapeutici impiegati. Dai grafici 9 e 10, che riportano la distribuzione dei tempi di dimezzamento delle due transaminasi, ci sembra apparire un fenomeno di un certo interesse e cioè una dispersione dei valori verso i tempi più prolungati, con una bimodalità della curva, evidente soprattutto per la GPT, la quale esprime graficamente il fenomeno, già apparso all'osservazione clinica, dell'esistenza di un gruppo di casi, il maggiore, con tendenza alla rapida normalizzazione dei valori e di un secondo gruppo di casi con tendenza al protrarsi a lungo dei valori patologici, comportamento che appare del tutto indipendente dalla maggiore o minore elevatizza dei valori iniziali. Un comportamento simile è osservabile anche per la distribuzione dei tempi di dimezzamento della bilinemia (graf. 11). Non valutabile invece, perché eccessivamente dispersa nel tempo, appare la distribuzione dei tempi di dimezzamento dei valori di unità turbidimetriche della reazione di MacLagan (graf. 12). Sia i tempi di dimezzamento

delle transaminasi sia soprattutto quelli della bilirubinemia appaiono nella nostra casistica infantile inferiori a quanto osservato nelle casistiche comprendenti gli adulti.

Per quanto riguarda la normalizzazione dei valori, siamo stati in grado di poter valutare esattamente soltanto quelli della bilinemia (graf. 13), mentre per le transaminasi abbiamo potuto soltanto separare, nell'impossibilità di stabilire il giorno esatto della normalizzazione nei pazienti dimessi prima del raggiungimento dei valori normali, un gruppo di soggetti guariti (normalizzati) entro il 30° giorno, da un gruppo di soggetti in cui tale normalizzazione è avvenuta dopo il 30° giorno ed un piccolo gruppo in cui la valutazione non è stata possibile. I dati di questa indagine sono riportati nel grafico 4, da cui risulta che quasi la metà dei nostri casi (47,58%) si sono normalizzati entro il 30° giorno, mentre il 45,58% non apparivano ancora normalizzati entro tale data ed il 6,55% non è valutabile; un solo caso (0,29%) è deceduto con il quadro della grande insufficienza epatica.

Abbiamo infine cercato di valutare percentualmente, rispetto al totale dei casi, il numero di ricadute « biochimiche » verificatesi durante il periodo di degenza, mentre l'osservazione dei casi dimessi nell'ambulatorio istituito da oltre due anni con questo preciso scopo ci ha permesso di valutare l'incidenza di ricadute a distanza, cliniche e subcliniche. Le ricadute intradegenza, con nuovo aumento più o meno cospicuo delle transaminasi e più raramente aumento anche della bilirubinemia sono state 22 (pari a 6,26%). I reperti di laboratorio nei casi seguiti ambulatoriamente sono stati, su 204 soggetti così osservati, leggermente patologici (aumento delle transaminasi non superiore alle 100 UI) in 13 soggetti (6,37%), patologici con valori superiori a tale cifra in 10 soggetti (4,90%): in tutti è stata consigliata la ripresa di terapia a domicilio, salvo che in 4 che sono stati nuovamente ricoverati per l'esistenza di vere ricadute anche clinicamente appariscenti (graf. 14).

Volendo riassumere i dati raccolti in questa prima parte delle nostre osservazioni, potremmo dire che dallo studio della nostra casistica risulta che l'epatite virale ha nell'infanzia una distribuzione di frequenza con una punta massima intorno ai 6 anni d'età; si distribuisce pressoché uniformemente nei due sessi; appare contrassegnata complessivamente da una minore durata della sua fase acuta, permettendo nella massima parte dei casi di non oltrepassare i due mesi di degenza e raggiungendo la guarigione clinica ed umorale entro il 30° giorno in quasi la metà dei casi; i valori elevati iniziali delle transaminasi e quelli, meno elevati che nell'adulto, della bilirubinemia tendono a ridursi rapidamente. Esistono, tuttavia, come per l'adulto, possibilità di ricadute, cliniche o subcliniche, a varia distanza dalla fase acuta, di modo che non appare giustificato del tutto il parlare di « benignità » della malattia nell'infanzia. Ne deriva la importanza di una periodica sorveglianza dei pazienti dopo la fase acuta,

con la ripetizione degli esami di laboratorio, in particolare il dosaggio delle transaminasi sieriche che è spesso il solo a permettere il depistaggio delle ricadute subcliniche, con il fine appunto di riconoscere e curare tali ricadute impedendo così l'evoluzione verso l'epatite cronica. Non ci siamo però occupati qui dell'epatite del lattante nei primi mesi di vita, che fortunatamente non figura nella nostra casistica attuale e sulla cui gravità si è già intrattenuto in passato uno di noi.

La terapia dell'epatite virale è ancora oggetto di alcune controversie. Fermo restando il concetto che non esistono farmaci capaci di agire in senso chemioterapico sugli ignoti virus responsabili dal punto di vista etiologico della malattia e che noi dobbiamo pertanto preoccuparci soprattutto di agire a livello patogenetico, favorendo il riassorbimento degli infiltrati infiammatori e la rigenerazione epatica, noi seguiamo da tempo uno schema di terapia « standard » che si avvale del riposo a letto, della dieta ricca di carboidrati e proteine e povera di grassi e di sali nel primo periodo di malattia, dell'uso di vitamine del complesso B associato ad estratti epatici iniettabili, di acido ascorbico e di tocoferolo per via orale (alle dosi rispettivamente di 1 g e di 100 mg) durante la fase acuta, in genere per 20 giorni, ed in seguito di una terapia lipotropica (colina, inositolo) con vitamine del complesso B per via orale. Le basi concettuali di questa terapia risultano nella relazione di uno di noi del 1955.

A questa terapia di fondo erano stati aggiunti, in una sperimentazione clinica che è già stata resa nota (Tolentino, 1966; Tolentino, Terragna, Jannuzzi, 1967), gli steroidi anabolizzanti di sintesi (4-clorotestosterone alla dose di 0,5 mg pro Kilo e pro die) oppure l'associazione anabolizzante (stessa dose) più prednisone (1 mg pro kilo e pro die) oppure ancora un trattamento per 3 giorni con demecolcina (4-6 mg pro die), seguito dal trattamento con anabolizzanti. L'impiego degli steroidi anabolizzanti ci era stato suggerito da un complesso di ricerche eseguite nella nostra Clinica sui rapporti tra steroidi anabolizzanti e malattie infettive, ricerche da cui era risultata un'azione di stimolo di questi steroidi sulla anticorpopoiesi (azione opposta a quella dei cortisonici) associata ad un'azione antinfiammatoria e antifibrotica similcortisonica. L'impiego della demecolcina ci era stato suggerito da osservazioni di Katsilabos, secondo il quale la demecolcina dimostrerebbe un benefico effetto in varie malattie da virus, compresa l'epatite. La valutazione statistica comparativa di questi vari schemi di trattamento aveva dimostrato, attraverso il calcolo dei tempi di dimezzamento dei vari indici sierici (transaminasi, bilirubinemia, MacLagan) una più rapida tendenza alla normalizzazione delle prove di eucolloidità sierica nei casi trattati con anabolizzanti nei confronti di quelli sottoposti alla terapia standard; aveva anche dimostrato, attraverso gli esami epatobioptici, una più precoce tendenza alla normalizzazione dell'apparato mitocondriale negli epatociti dei pazienti



trattati con anabolizzanti rispetto a quelli trattati con la terapia standard (Terragna, Jannuzzi e Quazza); una più rapida riduzione del tempo di dimezzamento delle transaminasi nel gruppo trattato con la demecolcina, nei confronti della terapia standard, non raggiungeva la significatività statistica. A seguito di tali studi, primitivamente limitati ad una scarsa casistica (26 casi trattati con terapia standard, 32 con anabolizzanti, 12 con l'associazione anabolizzante-prednisone e 6 con la demecolcina), abbiamo successivamente esteso questi trattamenti, ed in particolare quello con anabolizzanti, ad un numero sempre maggiore di casi, riservandoli particolarmente ai casi più gravi ed applicando la terapia standard solo ai casi lievi. E' evidente che una valutazione comparativa di questa successiva casistica risulta viziata in partenza dall'assenza di una randomizzazione dei casi e dalle scelte operate. Abbiamo voluto comunque raccogliere i risultati.

Abbiamo inoltre sperimentato nuovi preparati, suggeriti e proposti dall'industria farmaceutica, anch'essa dimostratasi sensibile allo straordinario aumento di frequenza della malattia. Abbiamo così potuto sperimentare un preparato « M », in cui il 4-clorotestosterone viene associato a nicotinamide, piridossina ed acido folico e a dosi molto elevate di idrosicobalamina (2.500 gamma) e l'abbiamo impiegato come unica terapia confrontandone i risultati con quelli della terapia standard. Abbiamo poi sperimentato tre altri preparati, recentemente indicati come attivi nel determinare un miglioramento della funzione epatica e cioè: il preparato « K », costituito da un'associazione di estratto epatico con 4,5 gamma di vitamina B<sub>12</sub>, vitamina K<sub>1</sub> e vitamina E; il preparato « T », costituito da uridin-5-di-fosfo-glucosio, avente funzione di donatore di acido glicuronico attivo, considerato elemento importante per i processi di glicuronazione epatica; il preparato « P », costituito da aminoacidi del ciclo di Krebs-Henseleit (argininina, citrullina, ornitina), nicotinamide, acido folico e 500 gamma di vitamina B<sub>12</sub> (incidentalmente facciamo notare la notevole disparità di vedute nei riguardi delle dosi di vitamina B<sub>12</sub> considerate utili ed impiegate nei vari preparati). Questi preparati sono stati dai noi usati in associazione con il 4-clorotestosterone, la cui azione era già stata positivamente documentata nelle ricerche precedenti e i risultati ottenuti in questi tre gruppi sono stati confrontati con quelli del gruppo di soggetti trattati con la terapia standard associata al 4-clorotestosterone.

La nostra sperimentazione comprende quindi la seguente casistica, ripartita per schemi diversi di trattamento:

- terapia standard: 62 casi;
- standard + 4-clorotestosterone: 120 casi;
- standard + 4-clorotestosterone + prednisone: 38 casi;
- standard + demecolcina + 4-clorotestosterone: 43 casi;

preparato « M »: 40 casi;  
 preparato « K » + 4-clorotestosterone: 20 casi;  
 preparato « T » + 4-clorotestosterone: 14 casi;  
 preparato « P » + 4-clorotestosterone: 10 casi.

Per ogni gruppo abbiamo determinato la media dei valori di dimezzamento delle transaminasi, della bilinemia e della MacLagan, con l'errore probabile, e la deviazione standard, pure con l'errore probabile. Abbiamo quindi calcolato il *t* di Student per determinare la significatività statistica delle differenze tra le medie dei vari gruppi, confrontando il gruppo della terapia standard con quelli nei quali a questa terapia erano aggiunti altri farmaci e con il gruppo trattato con « M »; abbiamo confrontato i gruppi trattati con 4-clorotestosterone associato a « K », « T », o « P » con il gruppo trattato con 4-clorotestosterone associato alla terapia standard. Abbiamo preso inoltre in considerazione, per ogni gruppo di soggetti sottoposto ai diversi schemi di trattamento, il numero di pazienti « guariti » entro il 30° giorno di trattamento e di quelli non guariti, intendendo come guariti quelli che presentavano valori normali delle transaminasi (SGOT non superiore a 40 UI e SGPT non superiore a 30 UI) e della bilirubinemia (non superiore a 1,5 mg%), non prendendo in considerazione l'eventualità di valori patologici (superiori alle 4 unità turbidimetriche) della MacLagan; ed abbiamo calcolato la significatività delle differenze di comportamento con il  $\chi^2$  di Pearson. I risultati sono raccolti in tabelle.

TAB. 1 — MEDIE E DEVIAZIONI STANDARD DEI TEMPI DI DIMEZZAMENTO DEI VALORI DI ALCUNI ESAMI NEI GRUPPI TRATTATI CON DIVERSE TERAPIE (a)

TERAPIE	SGOT		SGPT		BILINEMIA		MACLAGAN	
	m	$\sigma$	m	$\sigma$	m	$\sigma$	m	$\sigma$
Standard . . . . .	5,03 0,45	3,51 0,32	4,25 0,38	3,02 0,29	7,37 0,57	4,05 0,40	14,24 1,68	12,41 1,19
Standard + 4-clorotestosterone . . . . .	4,75 0,34	3,63 0,24	4,56 0,36	3,83 0,26	6,28 0,42	4,16 0,21	15,30 1,24	12,45 0,88
Standard + prednisone + 4-clorotestosterone . . . . .	4,75 0,72	4,44 0,51	4,13 0,41	2,53 0,29	7,36 0,75	4,54 0,53	15,82 2,09	12,19 1,48
Standard + demecolcina + 4-clorotestosterone . . . . .	4,78 0,70	4,63 0,50	5,17 0,86	5,66 0,61	6,47 0,59	3,77 0,42	10,61 0,79	4,96 0,56
Preparato « M » . . . . .	4,56 0,78	4,86 0,55	4,82 0,63	4,01 0,45	5,54 0,46	2,66 0,33	16,41 2,56	16,22 1,81
Preparato « K » + 4-clorotestosterone . . . . .	4,40 0,91	4,05 0,64	3,40 0,79	3,74 0,59	4,64 0,57	2,41 0,40	9,66 1,33	5,79 0,93
Preparato « T » + 4-clorotestosterone . . . . .	4,64 1,56	5,83 1,10	3,96 0,75	2,81 0,53	4,96 0,46	1,66 0,32	6,58 0,84	3,03 0,59
Preparato « P » + 4-clorotestosterone . . . . .	3,50 0,57	1,79 0,40	3,60 0,41	1,30 0,29	9,40 1,90	6,01 1,34	15,50 3,35	10,59 2,37

(a) I valori stampati in corsivo rappresentano gli errori probabili.

TAB. 2 — VALORI DEL *t* DI STUDENT CALCOLATO RELATIVI AI CONFRONTI TRA LE MEDIE DEI RISULTATI DI ALCUNI ESAMI NEI GRUPPI TRATTATI CON DIVERSE TERAPIE (a)

TERAPIE	SGOT	SGPT	BILINEMIA	MACLAGAN
Standard e standard + 4-clorotestosterone . . . . .	0,48 <i>172</i>	0,54 <i>174</i>	1,51 <i>147</i>	0,50 <i>154</i>
Standard e standard + prednisone + 4-clorotestosterone . . . . .	0,34 <i>99</i>	0,19 <i>100</i>	0,01 <i>87</i>	0,58 <i>88</i>
Standard e standard + demecolcina + 4-clorotestosterone . . . . .	0,31 <i>104</i>	1,06 <i>105</i>	1,08 <i>91</i>	1,71 <i>93</i>
Standard e preparato « M » . . . . .	0,52 <i>100</i>	0,81 <i>83</i>	2,25 * <i>83</i>	0,72 <i>94</i>
Standard + 4-clorotestosterone e preparato « K » + 4-clorotestosterone . . . .	0,39 <i>129</i>	1,17 <i>130</i>	1,60 <i>115</i>	1,92 <i>119</i>
Standard + 4-clorotestosterone e preparato « T » + 4-clorotestosterone . . . .	0,10 <i>125</i>	0,56 <i>126</i>	1,14 <i>110</i>	2,49 <i>113</i>
Standard + 4-clorotestosterone e preparato « P » + 4-clorotestosterone . . . . .	1,06 <i>121</i>	0,75 <i>122</i>	2,91 * <i>107</i>	0,07 <i>110</i>

(a) I valori significativi almeno al 5% sono indicati con asterisco. In carattere corsivo il numero dei gradi di libertà.

Dalle tabelle 1 e 2 risulta che le sole differenze significative, riguardanti il tempo di dimezzamento dei vari indici nei vari trattamenti impiegati, in cui cioè il *t* calcolato è stato superiore al *t* teorico per la probabilità 95%, sono rappresentate dalle differenze fra le medie dei valori di dimezzamento della bilirubinemia tra i trattati con terapia standard e con preparato « M », a favore di quest'ultimo; dalle differenze tra le medie dei valori di dimezzamento tra casi trattati con l'associazione terapia standard + 4-clorotestosterone e casi trattati con associazione di preparato « T » + 4-clorotestosterone, a favore di quest'ultimo; infine dalla differenza tra le medie dei valori di dimezzamento della bilinemia tra casi trattati con l'associazione terapia standard + 4-clorotestosterone e casi trattati con l'associazione tra 4-clorotestosterone e preparato « P », in quest'ultimo caso a sfavore di questa associazione. In tutti gli altri casi le differenze non appaiono statisticamente significative.

Per quanto concerne la correlazione tra tipo di trattamento e numero di « guariti » entro il 30° giorno, i dati riportati nella tabella 3 ci dicono come i risultati migliori si abbiano nei soggetti trattati con la terapia standard e come l'associazione ad essa del 4-clorotestosterone, del prednisone e della demecolcina non modifichi significativamente la percentuale numerica di guarigioni entro tale data; significativa appare invece, in senso peggiorativo, la correlazione tra gli altri nuovi schemi terapeutici e l'andamento della malattia. L'apparente divario tra i risultati apparentemente favorevoli di alcune di queste ultime terapie sulla velocità della tendenza alla normalizzazione di alcuni indici ed il risultato inferiore osservabile in 30° giorno si deve attribuire senz'altro alla maggiore frequenza di « ricadute biochimiche », ossia di nuove elevazio-

ni delle transaminasi, osservate in questi casi, dopo l'iniziale diminuzione, ciò che porta alla persistenza di valori patologici in 30<sup>a</sup> giornata.

Per quanto concerne l'assenza di differenze statisticamente significative tra i vari tempi di dimezzamento dei valori delle transaminasi, bilirubinemia e turbidimetria (MacLagan) nei vari schemi di trattamento già sperimentati in precedenza e che avevano, nella precedente sperimentazione su un minor numero di casi, fornito qualche dato di differenze significative (ad es., tra trattamento con terapia standard e trattamento con anabolizzanti nei riguardi del tempo di dimezzamento dei valori turbidimetrici della MacLagan), riteniamo che ciò sia dovuto principalmente al fatto di avere riservato la terapia con anabolizzanti, come già ricordato, ai casi più gravi in considerazione dei risultati lusinghieri precedentemente ottenuti.

Appare ovvio che sarà necessario un ampliamento della sperimentazione con i nuovi preparati, i cui risultati nella sperimentazione attuale appaiono deludenti e ci ripromettiamo di sperimentarli anche in aggiunta alla terapia standard oltre che in alternativa ad essa.

TAB. 3 — VALORI DEL  $\chi^2$  RELATIVI AI CONFRONTI TRA DURATE DI MALATTIA NEI GRUPPI TRATTATI CON DIVERSE TERAPIE

TERAPIE	Guariti entro 30 gg.	Non guariti entro 30 gg.	$\chi^2$
Standard . . . . .	37	17	
Standard + 4-clorotestosterone . . . . .	68	47	1,00
Standard . . . . .	37	17	
Standard + prednisone + 4-clorotestosterone . . . . .	19	16	1,28
Standard . . . . .	37	17	
Standard + demecolcina + 4-clorotestosterone . . . . .	21	20	2,25
Standard . . . . .	37	17	
Preparato « M » . . . . .	9	31	17,67
Standard . . . . .	37	17	
Preparato « K » + 4-clorotestosterone . . . . .	5	13	7,62
Standard . . . . .	37	17	
Preparato « T » + 4-clorotestosterone . . . . .	5	9	3,77
Standard . . . . .	37	17	
Preparato « P » + 4-clorotestosterone . . . . .	3	7	3,82
Standard + 4-clorotestosterone . . . . .	68	47	
Preparato « M » . . . . .	9	31	14,50
Standard + 4-clorotestosterone . . . . .	68	47	
Preparato « K » + 4-clorotestosterone . . . . .	5	13	4,98
Standard + 4-clorotestosterone . . . . .	68	47	
Preparato « T » + 4-clorotestosterone . . . . .	5	9	1,91
Standard + 4-clorotestosterone . . . . .	68	47	
Preparato « P » + 4-clorotestosterone . . . . .	3	7	2,10

Un problema difficile da chiarire è quello che concerne l'esistenza di una o di due forme di epatite aventi caratteristiche ed evoluzione diversa. Non ci riferiamo all'epatite ematogena, facilmente documentabile attraverso i dati anamnestici di precedenti ricezioni di sangue trasfuso, bensì alle recentissime ricerche di Krugman, dalle quali risulterebbe la esistenza di due forme differenti di epatite virale, entrambe contagiose, delle quali l'una ha le caratteristiche d'incubazione note, una rapida caduta dei valori patologici delle transaminasi dopo la fase acuta ed una più lunga persistenza dei valori patologici turbidimetrici della MacLagan; mentre l'altra ha una incubazione più lunga, simile a quella dell'epatite ematogena, una più prolungata persistenza (da 35 sino a 200 giorni) dei valori patologici delle transaminasi ed una frequente normalità dei valori della MacLagan. E' evidente che se queste due forme, descritte nel Nord America, esistono anche da noi, se cioè abbiamo a che fare con due malattie ad andamento differente, e ci sono fondati motivi di ritenerlo in base al comportamento già in precedenza ricordato dell'esistenza di due gruppi di casi, dei quali l'uno ha la tendenza alla rapida normalizzazione dei valori delle transaminasi e l'altro ha la tendenza al protrarsi a lungo dei valori patologici, una valutazione dei risultati delle varie terapie appare notevolmente ardua.

In conclusione, da questi risultati ottenuti con i vari schemi terapeutici e dal loro confronto non appaiono dati sicuri e si ravvisa la necessità di una accurata « programmazione » nella sperimentazione clinica futura, con randomizzazione dei casi e con l'uso possibilmente anche di placebo a doppio cieco. Una nuova sperimentazione in tal senso è stata di recente iniziata nella nostra Clinica per approfondire ulteriormente il significato dell'utilità di diversi steroidi anabolizzanti, utilizzando anche nuove tecniche di indagine atte a permettere una valutazione della entità dei processi rigenerativi del fegato per mezzo dello studio di vari enzimi nel tessuto epatico biopsiato.

#### RIASSUNTO

Lo studio di 351 casi di epatite virale in età infantile ha dimostrato una distribuzione di frequenza con punta massima intorno ai 6 anni, una pressoché uniforme distribuzione nei due sessi, una minore durata della fase acuta rispetto alla forma dell'adulto, con normalizzazione clinica ed umorale entro il 30° giorno in quasi la metà dei casi. I valori iniziali delle transaminasi, più elevati che nell'adulto, e quelli della bilinemia, meno elevati, tendono a ridursi rapidamente, con possibilità tuttavia di ricadute, cliniche o subcliniche, tali da non giustificare appieno l'attributo di « benignità » dell'epatite nell'infanzia. Una valutazione comparativa di vari schemi di terapia, condotta sulla base dei tempi di dimezzamento dei valori patologici iniziali di vari indici sierici e sulla base della percentuale di « guariti » in senso umorale in 30ª giornata, con l'uso del t di Student e del  $\chi^2$  di Pearson, ha dimostrato l'assenza di vantaggi di nuovi preparati farmaceutici in confronto con la terapia tradizionale.

## RESUME

L'étude de 351 cas de hépatite virale en âge enfantin a montré une répartition de fréquence avec un sommet autour de six ans, une répartition presque uniforme chez les deux sexes, une durée plus limitée de la phase aigüe par rapport à la forme de l'adulte, avec une normalisation clinique et humorale avant le 30<sup>e</sup> jour dans presque la moitié des cas. Les valeurs initiales des transaminases, plus élevées que chez l'adulte, et celles de la bilinémie, moins élevées, ont la tendance à se réduire rapidement, avec la possibilité, toutefois, de rechutes, cliniques ou sub-cliniques, qui donnent un démenti, partiel au moins, à l'attribut de « bénignité » de l'hépatite dans l'enfance. Une évaluation comparative de divers schémas de thérapie, effectuée sur la base des temps de réduction de moitié des valeurs pathologiques initiales de divers indices sériques, si bien que du pourcentage de « guéris » en sens humoral au 30<sup>e</sup> jour, mesuré au moyen du *t* de Student et du  $\chi^2$  de Pearson, a démontré l'absence d'avantages des nouvelles préparations pharmaceutiques par rapport à la thérapie traditionnelle.

## SUMMARY

A study carried out on 351 cases of viral hepatitis of pediatric age showed a frequency distribution having its peak around 6 years, a rather uniform distribution as to sex, a shorter duration of the acute phase in respect of the form affecting adults, and a clinical and humoral normalization within the thirtieth day almost in the 50% of cases.

The initial values of transaminases were higher than those of adults, whereas the initial values of bilinemia were lower; but both showed a tendency to a quick reduction; the probability of clinical and subclinical relapses, however, does not wholly justify the attribute of « benignity » given to the viral hepatitis of children. A comparative evaluation of various therapeutics pattern, carried out on the basis of the reduction times of initial pathological values of various serum indexes, and on the basis of the percentage of « recovered » from humoral view point within the thirtieth day, estimated with the « *t* » of Student and the  $\chi^2$  of Pearson, emphasized that new pharmaceutical preparations did not bring greater advantages than the traditional therapeutics.

## BIBLIOGRAFIA

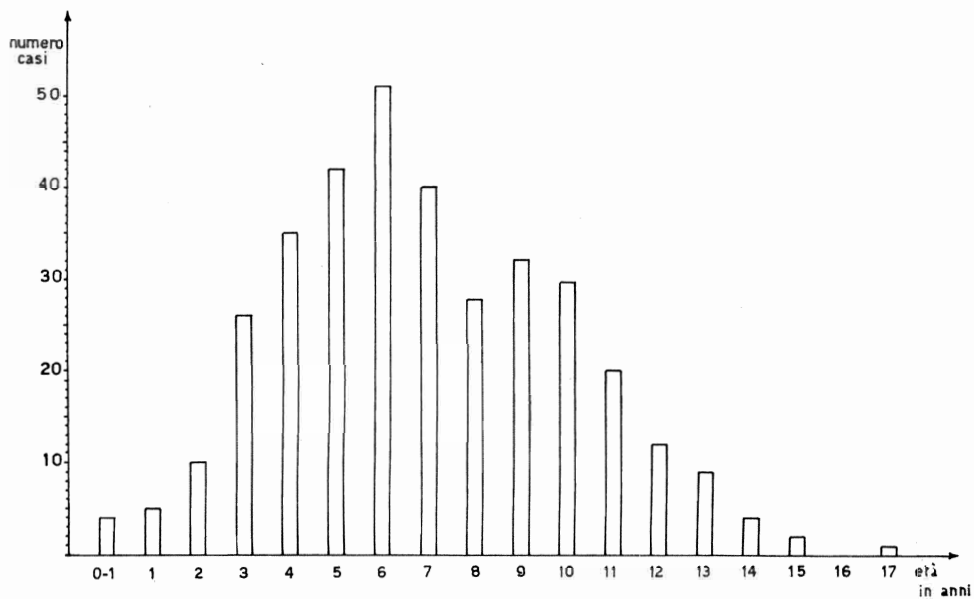
- DE RITIS F.: Atti Convegni Farmitalia, 1966, 3.  
DE RITIS F., COLTORTI M., GIUSTI G.: Minerva Med., 46, 1.207, 1955.  
KATSILABOS: Lancet, 1954.  
KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J.: Pediat. Res., 1, 294, 1967.  
TERRAGNA A., JANNUZZI C., QUAZZA G.F.: Minerva Ped., 17, 772, 1965.  
TOLENTINO P.: *Le epatiti infettive virali, con particolare riguardo all'infanzia.* Minerva Medica, Torino, 1955.  
TOLENTINO P.: Atti Confer. Internaz. Epatologia, Perugia, 340, 1957.  
TOLENTINO P.: Epatologia, 12, 461, 1966.  
TOLENTINO P., ROSSI M.: Giorn. Mal. Inf. Parass., 9, 552, 1957.  
TOLENTINO P., TERRAGNA A., JANNUZZI C.: IV Cong. Internaz. Mal. Inf., 651, 1967, Schattauer Verlag, Stuttgart.



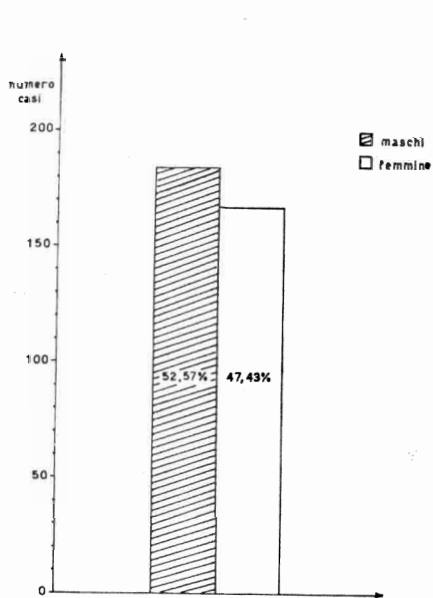
## APPENDICE



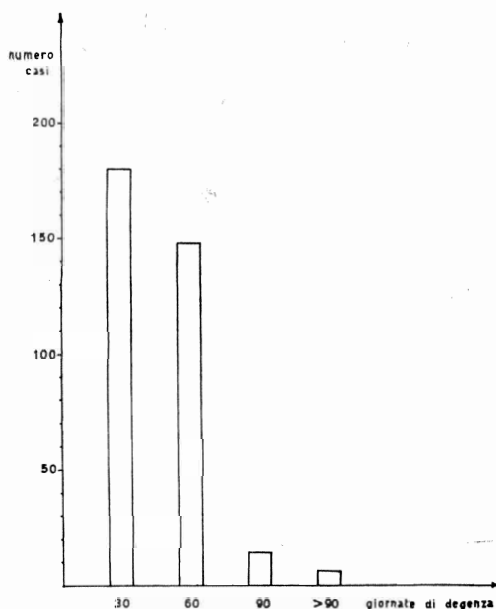




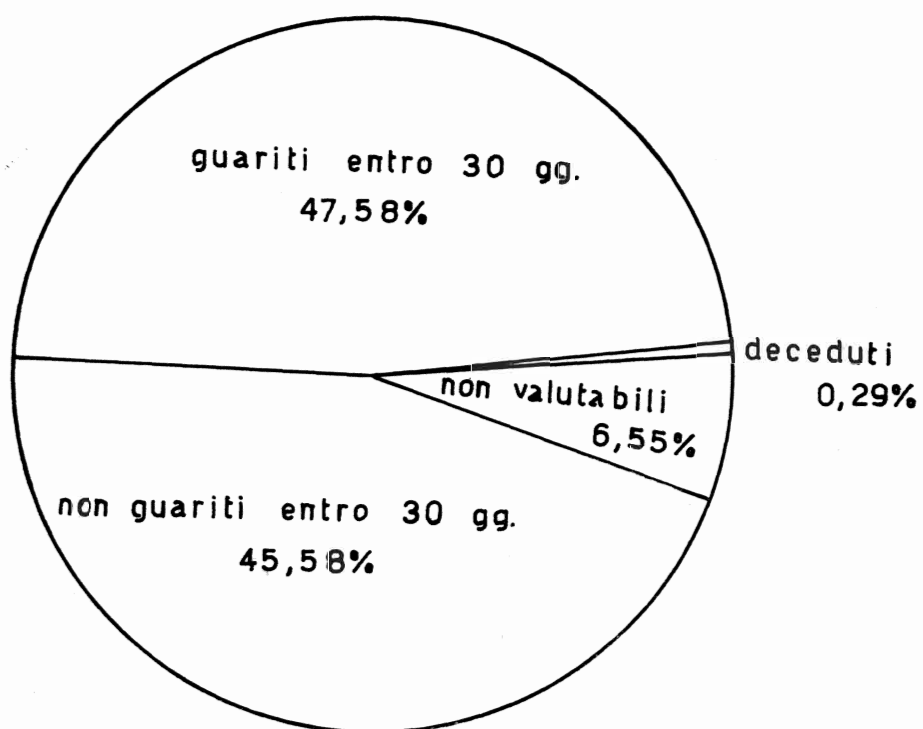
Graf. 1 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo l'età.



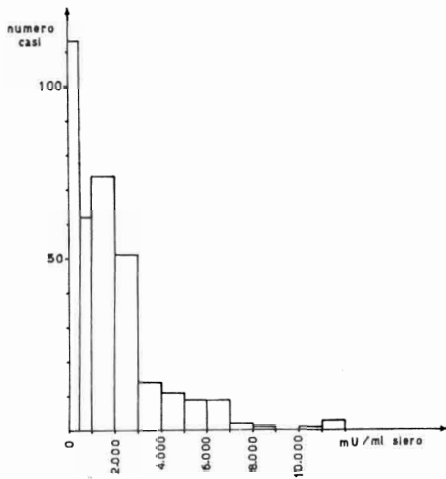
Graf. 2 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il sesso.



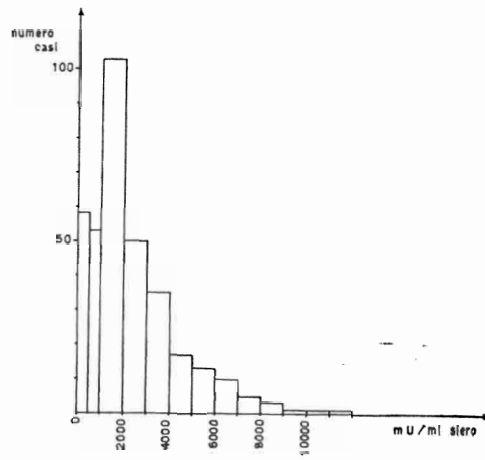
Graf. 3 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo la durata della degenza.



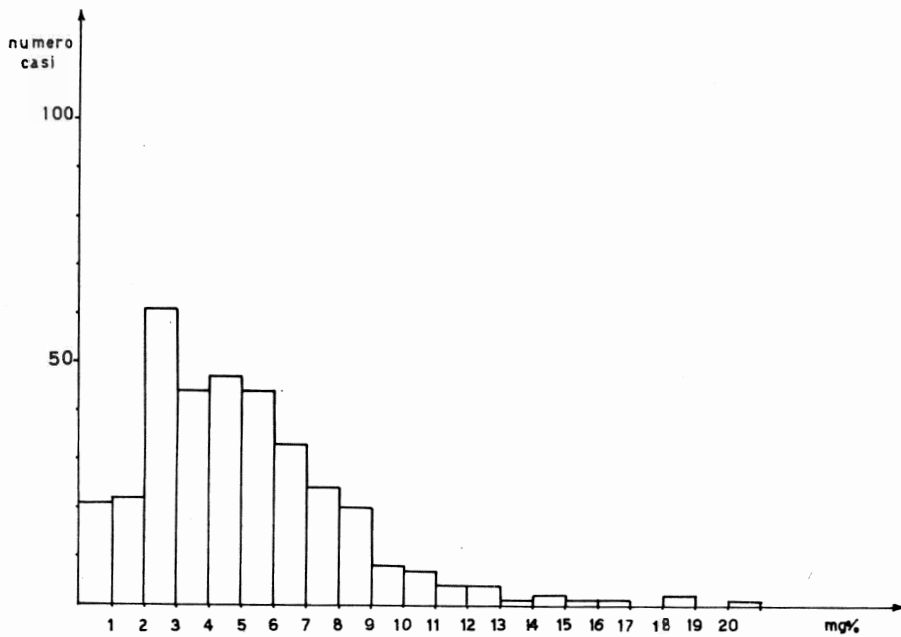
Graf. 4 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo la durata e l'evoluzione della malattia.



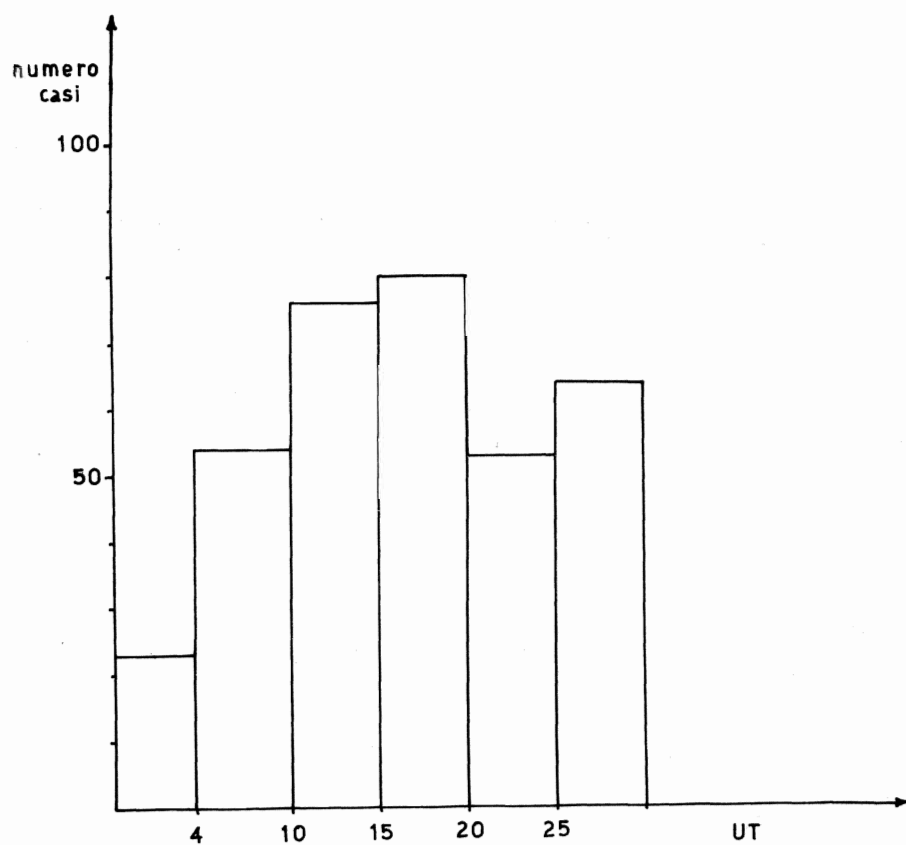
Graf. 5 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il valore della GOT all'ingresso.



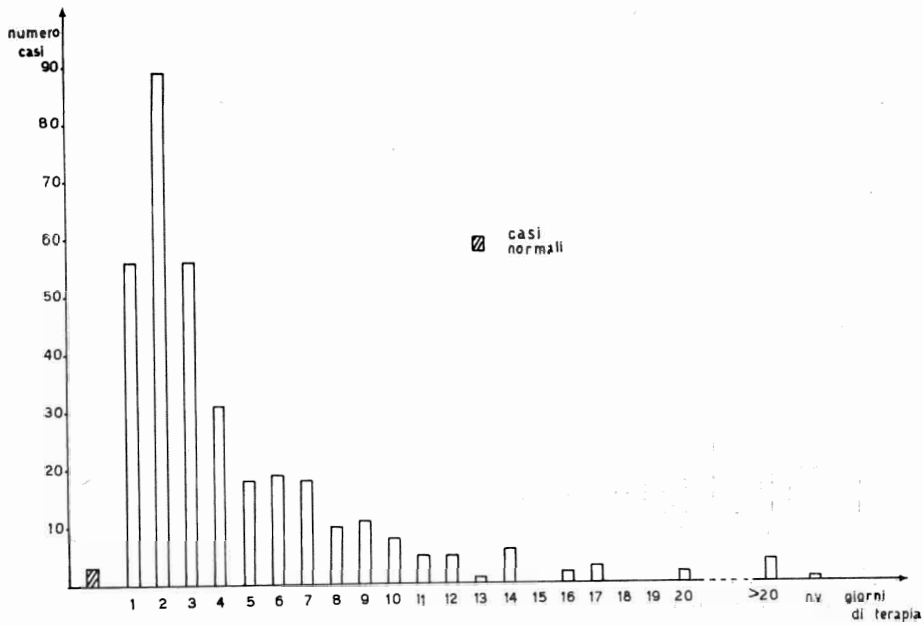
Graf. 6 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il valore della GPT all'ingresso.



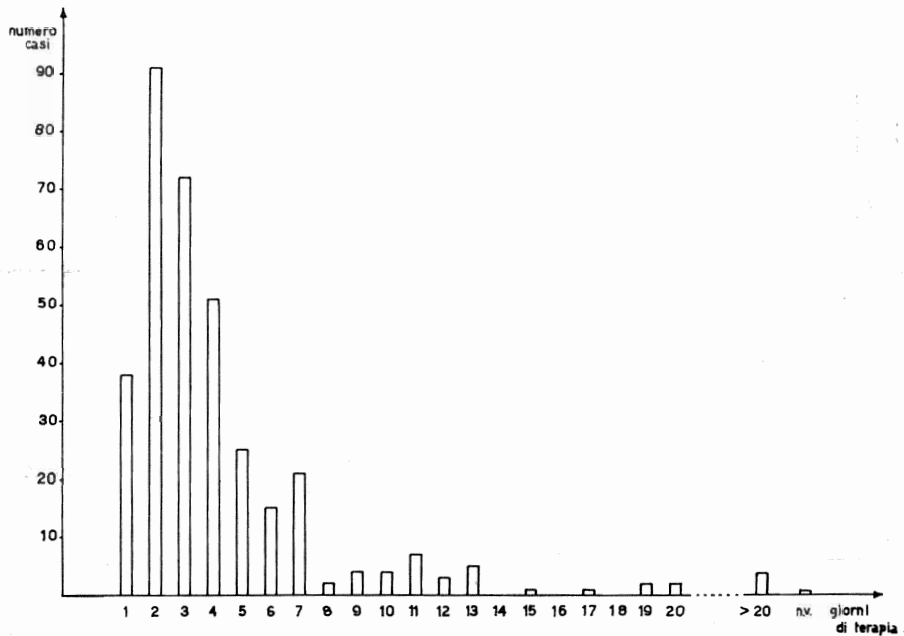
Graf. 7 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il valore della bilinemia all'ingresso.



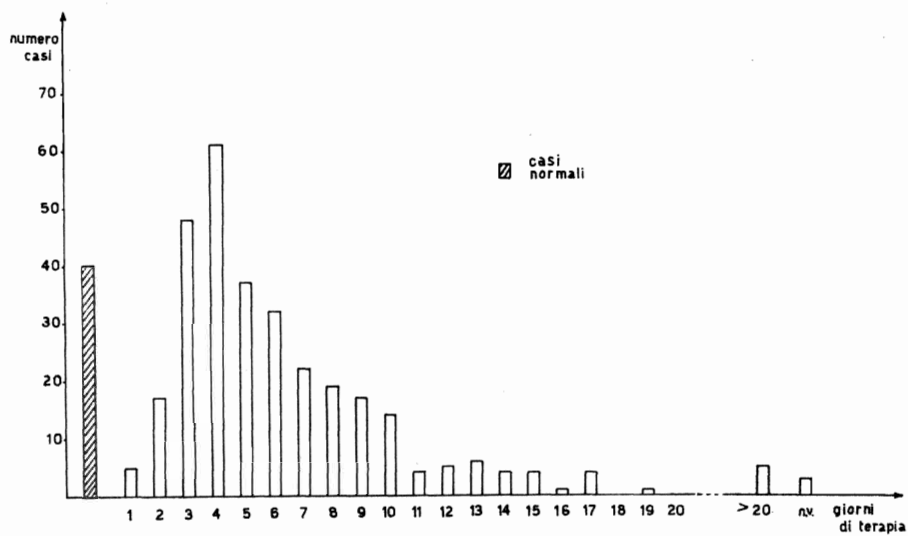
Graf. 8 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il valore della MacLagan all'ingresso.



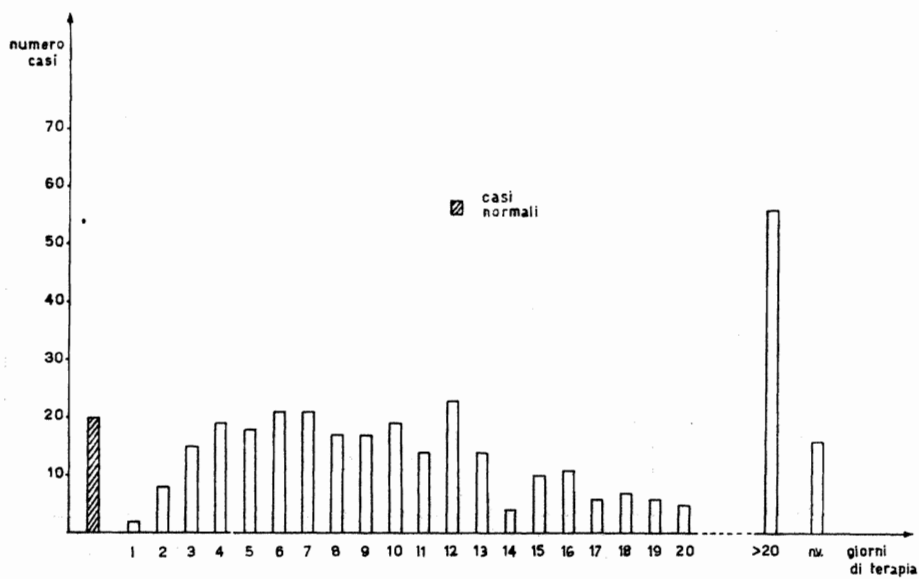
Graf. 9 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il tempo di dimezzamento della GOT.



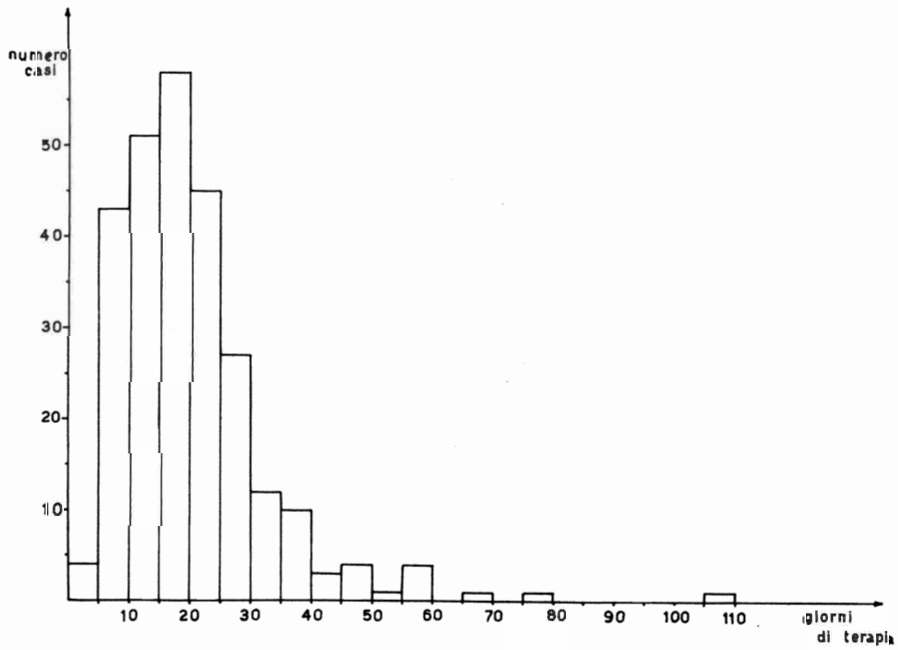
Graf. 10 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il tempo di dimezzamento della GPT.



Graf. 11 — 351 casi di epatite virale nell'infanzia, secondo il tempo di dimezzamento della bilinemia.

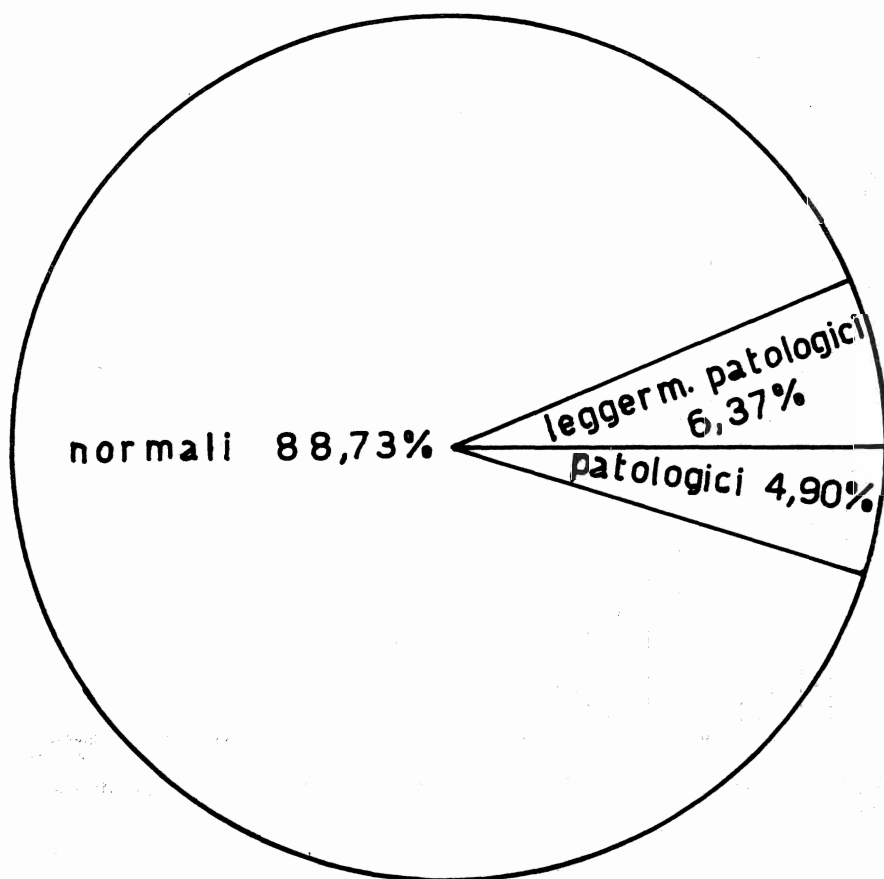


Graf. 12 — 351 casi di epatite nell'infanzia, secondo il tempo di dimezzamento della MacLagan.



Graf. 13 — 265 casi di epatite virale con ittero, secondo il tempo di normalizzazione della bilinemia.





Graf. 14 — 204 casi di epatite virale guariti, dimessi e seguiti ambulatoriamente, secondo i reperti di laboratorio.

Prof. MARIO TRINCAS - Prof. LUCIANO REMELLI  
*dell'Istituto di Clinica Chirurgica Generale  
e dell'Istituto di Semeiotica Chirurgica dell'Università di Ferrara*

## LA DIMOSTRAZIONE GENETICA DELL'UNITA' EPATO-COLECISTICA

Come già affermammo in un'analogha comunicazione all'8° Convegno della Salute, tenutosi a Ferrara nel maggio del 1961, il motivo delle nostre indagini, un po' fuori dell'ordinario, si deve ricercare nella comune nozione dell'aumento assoluto e progressivo di molte malattie, nonostante le migliorate condizioni igienico-sanitarie ed alimentari. E' noto, infatti, che il cancro in quasi tutte le sue localizzazioni, le malattie del cuore e dei vasi, le malattie del fegato, la pazzia stessa, per ricordare solo le più temute, stanno diffondendosi in maniera sempre più preoccupante senza che si possa trovare una ragione convincente e più ancora senza che si possa arginarle in maniera efficace. Si dice e si ripete che l'aumento di certe malattie dipende da una iperattività sociale che interessa e travolge anche chi non vuole essere travolto. Il rapporto tra causa ed effetto non ci sembra né chiaro, né logico. Se la vita attuale è molto più attiva di quella di altre epoche, ciò dipende dal fatto che ogni individuo è costituzionalmente, ereditariamente più attivo dei suoi antenati. Non si può trasformare un pigro, un debole, un indolente in una persona attiva e viceversa, come non si può cambiare mentalità a piacere. Se fosse così l'umanità non sarebbe quella che è.

Premessi questi concetti che noi riteniamo fondamentali, ci siamo chiesti il motivo della grande frequenza delle malattie di fegato in Emilia a cominciare dalle insufficienze meno gravi. Molti, e non solo profani, pensano che la maggior frequenza delle malattie di fegato negli Emiliani derivi dal fatto che la loro cucina è ricca di grassi e di altre sostanze ritenute « pesanti ». Che la cucina emiliana sia particolarmente indigesta è un fatto notorio, ma da ciò risalire alle malattie del fegato il passo non è né semplice né logico. Se così fosse gli epatopazienti dovrebbero essere molto più numerosi di quelli che effettivamente sono e in particolare tra i membri di una stessa famiglia o di una stessa comunità. Le statistiche invece non confermano questa induzione. L'analisi di molte famiglie ha dimostrato che non tutti i componenti sono affetti da disturbi di fegato, anche quando si alimentano per lunghi

periodi con cibi ritenuti « pesanti »; non solo, ma a fianco di soggetti che soffrono per l'ingestione di uova o cibi con uova oppure per l'abuso di cibi fritti o di carni insaccate ve ne sono altri che stanno perfettamente bene anche se non pongono limitazioni all'ingestione di cibi ritenuti « pesanti ». Segno evidente che vi è qualcosa che varia da individuo ad individuo.

L'altro fattore, come è facile comprendere, è il fegato. Sorge allora spontanea la domanda: per quale motivo il fegato di certi individui è più resistente di quello di altri individui? Una risposta a questo quesito non ci può venire dai comuni esami di laboratorio della funzione epatica in quanto si sa che tali reperti possono dare valori normali anche quando la funzione è limitata ad un terzo o anche meno della massa epatica. Si pensò allora di iniziare una serie di indagini nel campo della ereditarietà e perciò, d'accordo con il Centro Studi di Genetica Umana dell'Università di Milano, abbiamo cercato di vedere se le malattie di fegato, ivi compresa l'insufficienza epatica, si trasmettono per via ereditaria.

Prima di procedere oltre riteniamo opportuno chiarire ciò che noi intendiamo per insufficienza epatica. Sappiamo che la sintomatologia della insufficienza epatica è quanto mai varia (v. schema). Ma quando e per quali motivi si manifesta? Noi cominciamo a parlare di insufficienza epatica (escluse le forme gravi e gravissime) quando un soggetto ha disturbi riferibili al fegato se ingerisce uno o più cibi elencati nello schema allegato. Tuttavia questo rapporto tra ingestione di determinati cibi e insorgenza dei disturbi da insufficienza epatica ha valore solo quando si manifesti ripetutamente. Facciamo un esempio. La cefalea può essere determinata da numerose cause, ivi compresa l'insufficienza epatica. Orbene, quando ci troviamo di fronte a soggetti che hanno la cefalea spesso implacabile per giorni o settimane, senza che traggano beneficio dalle comuni droghe, noi pensiamo che possa essere dovuta ad una insufficienza epatica. Per tale motivo invitiamo il paziente ad astenersi dal nutrirsi con uova, cibi con uova, carni e grassi di maiale, grassi cotti, ecc. Se la cefalea si attenua o addirittura scompare, noi abbiamo già molte ragioni per credere che questa cefalea sia determinata da una insufficienza epatica aggravata dall'ingestione di quei cibi per i quali gli epatopatici sono particolarmente sensibili. In un certo numero di casi non ci accontentiamo del primo reperto, ma invitiamo il paziente a cibarsi con uno di quegli alimenti che egli ritiene particolarmente indigesti e se dopo tale prova la cefalea ritorna con gli stessi caratteri, deduciamo che era di origine alimentare e più precisamente da irrazionale alimentazione. Per la stessa ragione riteniamo che il cosiddetto « doloroso domani della colecistectomia » sia dovuto, al-

**I PIU' COMUNI DISTURBI DA INSUFFICIENZA EPATICA SONO:**

Dolori o dolenzia all'ipocondrio di destra  
Epigastralgia  
Dolori irradiati: scapola destra, ipocondrio sinistro, emitorace di sinistra, ecc.  
Dispepsia  
Senso di ripienezza gastrica  
Bocca amara o secca  
Nausea  
Vomiti  
Foetor ex ore  
Alvo irregolare  
Cefalea renitente alle comuni droghe.

**SEGNI GENERALI:**

Subittero  
Pruriti  
Macchie cutanee  
Disturbi cardiaci funzionali  
Emorragie delle mucose  
Febbricole  
Sudori intermittenti  
Urine iperpigmentate, ecc.

**L'INSUFFICIENZA EPATICA E' AGGRAVATA DALL'ABUSO DEI SEGUENTI CIBI:**

Uova e cibi con uova  
Cibi fritti (carne, pesce, patate, ecc.)  
Carni e grassi di maiale (salame, prosciutto, ecc.)  
Formaggi fermentati  
Frutta secca  
Dolciumi  
Caffè forte  
Liquori

**CIBI PERMESSI:**

Minestra non all'uovo in brodo sgrassato o asciutta con condimento crudo  
Minestrone senza grassi  
Carni (meno quelle di maiale) lessate o ai ferri  
Pesce magro lessato e condito con olio e limone  
Insalate varie  
Verdure cotte  
Tutte le frutta fresche  
Dolci semplici tipo Strudel

meno in una certa percentuale, ad irrazionale alimentazione. Il fegato degli individui affetti da calcolosi della colecisti è per noi sempre in preda ad un processo di insufficienza. Un certo numero di operati di colecistectomia continua infatti a soffrire degli *stessi, precisi disturbi* di prima dell'intervento; il che dimostra chiaramente come la malattia non fosse localizzata soltanto alla cistifellea. La controprova l'abbiamo quando i malati cessano di nutrirsi con quei cibi che già prima dell'intervento procuravano disturbi di origine epatica.

Dato il numero di colecistopatici che si riscontrano nell'Emilia, ci siamo chiesti se le malattie di fegato, ed eventualmente quali, siano o no ereditarie.

Noi non crediamo di dare una particolare importanza a quelle ipotesi che ammettono la formazione del calcolo in seguito ad una desquamazione epiteliale che verrebbe a costituire il nucleo attorno al quale si stratificherebbero gli elementi solidi della bile, perché resterebbe sempre da risolvere la ragione per la quale questi elementi precipitano. Abbiamo perciò chiesto lumi all'analisi genetica.

Il primo quesito che ci siamo posti è il seguente: *la calcolosi della cistifellea è o non è ereditaria?* Abbiamo preso in esame 500 malati di colelitiasi, ma di questi, secondo quanto i colleghi genetisti ci avevano suggerito di indagare, solo 302 ci hanno fornito notizie di una completezza tale da essere utilizzate per le nostre indagini. Di questi ultimi abbiamo esaminato fratelli, sorelle e genitori. Sarebbe stato molto utile raccogliere anche notizie degli ascendenti e dei collaterali, ma, poiché non avremmo potuto trovare i dati necessari per tutti i probandi, ci siamo rivolti ai soli membri della famiglia, restando fermo, naturalmente, che i dati saranno più attendibili quando maggiore potrà essere il numero dei soggetti dello stesso albero genealogico presi in esame.

Dei 302 probandi abbiamo esaminato i nuclei familiari e in essi abbiamo trovato altri 49 soggetti colpiti dalla stessa malattia. In complesso su 1.146 soggetti componenti le fratrie si sono riscontrati 351 malati di calcolosi.

I 302 malati che furono oggetto delle nostre ricerche provenivano:  
— 197 (65,2%) da genitori indenni da disturbi riferibili a colelitiasi;  
— 102 (33,8%) da genitori uno calcolotico e l'altro non calcolotico;  
— 3 (1,0%) da genitori ambedue calcolotici.

Per quanto riguarda il sesso dei 302 probandi, 37 (12,2%) erano maschi e 265 (87,8%) femmine. Questi malati avevano complessivamente 844 fratelli, di cui 49, 14 maschi (28,5%) e 35 femmine (71,5%), affetti da colelitiasi.

Studiando inoltre la distribuzione delle famiglie con uno o più malati secondo la grandezza della fratria, abbiamo constatato che la

grande maggioranza delle famiglie (234) presentava esclusivamente un malato (83,7%), solo il 15,6% (47) due malati e lo 0,7% (21) tre malati.

Da quanto è stato esposto, almeno secondo queste indagini, non risulta che la calcolosi della cistifellea sia un fenomeno dovuto alla trasmissione ereditaria. Lo studio comunque non sarebbe stato completo se non ci fossimo posti quest'altra domanda: *se la calcolosi della cistifellea non è ereditaria, l'insufficienza epatica è o non è ereditaria?*

Per compiere questa indagine abbiamo necessariamente dovuto limitare la nostra documentazione ai fratelli e alle sorelle dei nostri malati dei quali potevamo personalmente avere un netto rigoroso controllo. Per la stessa ragione abbiamo dovuto trascurare di compiere lo stesso controllo presso i genitori perché per una percentuale troppo bassa avremmo potuto eseguire un diretto interrogatorio.

I 302 probandi hanno presentato all'osservazione 844 fratelli dei quali 621 affetti da disturbi riferibili ad insufficienza epatica per una percentuale del 73,6%, di cui 223 maschi (36%) e 398 femmine (64%).

Questi dati possono giustificare l'ipotesi d'una influenza ereditaria, nel senso che il fegato di alcuni soggetti possa essere molto meglio preparato a sopportare gli insulti tossici e batterici rispetto a quello di altri pazienti provenienti da alberi genealogici nei quali si può più frequentemente riscontrare un alto numero di epatopatici.

In via di ipotesi ci sembra possibile prospettare, d'accordo con i genetisti, che la calcolosi biliare potrebbe avere due componenti: una ereditaria e l'altra alimentare-tossica. Quella ereditaria potrebbe essere dovuta alla trasmissione di fattori che preparano all'insufficienza epatica. In questo caso, se l'altro fattore, alimentare-tossico, non esercita un'azione dannosa sul fegato, l'insufficienza epatica non dà manifestazioni cliniche di particolare rilievo. Se, al contrario, questi soggetti si nutrono, o meglio abusano, di quegli alimenti per cui sono particolarmente sensibili, l'insufficienza epatica diventa manifesta. Dal disquilibrio chimico-umorale può attuarsi poi la precipitazione di quei composti biliari dai quali si originano i calcoli.

Solo dall'unità epatobiliare, come risulta dalle ricerche genetiche, noi possiamo perciò ricavare la più convincente spiegazione dei rapporti patogenetici intercorrenti fra calcolosi della cistifellea e insufficienza epatica.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno compiuto un'indagine genetica su 302 colecistectomizzati per calcolosi. Sono stati così osservati, oltre i probandi, 844 fratelli dei quali 621 affetti da disturbi riferibili ad insufficienza epatica, per una percentuale del 73,6%. La distribuzione nelle famiglie esaminate dei malati di calcolosi e di quelli affetti da insufficienza epatica ha fatto prospettare l'ipotesi che la calcolosi biliare potrebbe avere nella sua genesi due componenti: una ereditaria e una alimentare-tossica. Quella ereditaria potrebbe essere dovuta alla trasmissione di fattori che

preparano all'insufficienza epatica. In questo caso, se l'altro fattore alimentare-tossico non esercita un'azione dannosa sul fegato, l'insufficienza epatica non dà manifestazioni cliniche di particolare rilievo. Se, al contrario, i soggetti predisposti si nutrono o meglio abusano di quegli alimenti per cui sono particolarmente sensibili, l'insufficienza epatica diventa manifesta. Dal disquilibrio chimico-umorale può attuarsi poi la precipitazione di quei composti dai quali si originano i calcoli.

#### RESUME

Les Auteurs ont effectué une enquête génétique sur 302 cholécystectomisés à cause de calculuse. On a observé 844 frères dont 621 atteints par des ennuis qu'on peut rapporter à une insuffisance hépatique, pour un pourcentage de 73,6%. La répartition dans les ménages examinés des malades de calculuse et de ceux atteints d'insuffisance hépatique a fait établir l'hypothèse que la calculuse biliaire pourrait avoir dans sa genèse deux composantes, une héréditaire et une alimentaire-toxique. La composante héréditaire pourrait être due à la transmission de facteurs prédisposant à l'insuffisance hépatique. Dans ce cas si l'autre facteur alimentaire-toxique n'exerce pas une action préjudiciable au foie, l'insuffisance hépatique ne donne pas de manifestations cliniques remarquables. Si, au contraire, les personnes prédisposées se nourrissent, ou bien abusent, des aliments aux-quels elles sont particulièrement sensibles, l'insuffisance hépatique devient manifeste. Du déséquilibre chimique-humoral il peut découler la précipitation des composés qui donnent lieu aux calculs.

#### SUMMARY

The Authors carried out a genetical inquiry on 302 patients cholecystectomized for calculosis of the cholecystis. 844 brothers were examined, among which 621 were affected by troubles imputable to defectiveness of liver, a percentage of 73.6%. The distribution in the families of persons affected by calculosis and defectiveness of liver gave rise to the hypothesis that the bilious calculosis might have two components: an hereditary one and an alimentary-toxic one. The former might be due to the transmission of factors predisposing to the defectiveness of liver. In this case, if the alimentary-toxic factor does not exert a harmful action upon liver, the clinical manifestations of the defectiveness of liver are of no importance. If the persons predisposed, on the contrary, feed themselves on or, more precisely, abuse of food particularly detrimental to them, the defectiveness of liver declares itself. The chemical-humoral disorder, than, can give rise to the precipitation of the compounds originating calculuses.

Prof. PAOLO TRIPODI

Vicedirettore Sanitario del Pio Istituto di S. Spirito ed OO.RR. di Roma

## RILIEVI STATISTICI SUI RICOVERI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL PIO ISTITUTO DI S. SPIRITO ED OSPEDALI RIUNITI DI ROMA DAL 1957 AL 1966

Le statistiche nosologiche ospedaliere hanno una loro specifica importanza che si riflette sulla programmazione ospedaliera, comunale, provinciale e regionale, sulla strutturazione interna dell'ospedale, sul suo funzionamento e sulla sua attrezzatura, che debbono essere adeguati alle reali necessità della popolazione servita, e su quei particolari settori dell'epidemiologia, dell'igiene, della medicina preventiva e dell'educazione sanitaria dei quali deve occuparsi anche l'ospedale.

Per portare un contributo al tema proposto dal Simposio organizzato dall'Istituto Centrale di Statistica ho raccolto i dati relativi ai ricoveri avvenuti nel Pio Istituto di S. Spirito ed Ospedali Riuniti di Roma per malattie del fegato e delle vie biliari nel decennio 1957-1966. Questi rilievi hanno importanza in quanto si riferiscono ad un grande complesso ospedaliero e, di conseguenza, ad una vasta casistica e per un periodo di tempo abbastanza lungo.

Lo studio statistico è stato condotto sul gruppo di malattie del fegato e della vescichetta biliare compreso nella 6<sup>a</sup> classe, settore IX, della Classificazione delle malattie e delle cause di morte, predisposta dalla VI Conferenza internazionale e adottata in Italia dall'Istituto Centrale di Statistica, alla quale si attiene anche il Pio Istituto di S. Spirito. A questo gruppo appartengono le seguenti categorie:

580 - *atrofia giallo-acuta;*

581 - *cirrosi del fegato;*

582 - *epatite suppurata ed ascesso del fegato;*

583 - *altre malattie del fegato;*

584 - *litiasi biliare;*

585 - *colecistite non calcolosa;*

586 - *altre malattie della vescichetta e delle vie biliari.*

Non sono state prese in considerazione, quindi, le malattie epatobiliari che risultano escluse dalle suddette categorie, ad esempio l'ittero dei neonati, l'epatomegalia s.a.i., la degenerazione amiloidea del fegato, ecc., che avrebbero richiesto una più lunga ricerca e avrebbero ap-



pesantito notevolmente l'esposizione dei dati. E' parso utile invece aggiungere le seguenti categorie:

155 - *tumore maligno primitivo delle vie biliari e del fegato*. La diagnosi di questa neoplasia acquista in ospedale un più sicuro valore e può, quindi, far valutare l'incidenza percentuale di questa grave forma neoplastica;

156 - *tumore maligno del fegato secondario o non specificato*. E' stata aggiunta per gli stessi criteri validi per la categoria 155 e per portare un piccolo contributo al problema dell'esatta distinzione tra tumore primitivo e tumore secondario del fegato, problema diagnostico clinicamente spesso irrisolvibile e fonte, sul piano statistico, di polemiche anche a livello internazionale per le cospicue differenze tra le incidenze in diversi Paesi. Il problema del resto non potrebbe essere risolto altro che con statistiche ospedaliere basate su completi esami necroscopici;

092 - *epatite infettiva*. E' parso doveroso inserirla nel quadro di una patologia epatica oggi da noi in deciso aumento e dominata sul piano diagnostico-clinico dall'epatite virale;

072 - *leptospirosi ittero-emorragica*. A rigore di tema non doveva figurare in questo gruppo a causa della frequente varietà di forme che vanno sotto questa denominazione (epatiche-itteriche, non itteriche-renali, ecc.), ma d'altra parte nel gruppo delle malattie epatiche non si poteva non prenderla in considerazione.

Occorre fare un'ultima osservazione preliminare che vale per tutta la statistica nosologica. Oggi una statistica delle affezioni epatiche ristretta alle poche categorie ufficialmente ammesse e qui elencate è quanto mai imprecisa ed insufficiente. Infatti vengono a mancare i dati su numerose epatiti da differenti etiologie, su epatopatie tossiche, ecc. Tuttavia è evidente che per ottenere una statistica più precisa e più utile ai fini epidemiologici, profilattici e di educazione sanitaria sarebbero necessari un attento esame di ogni singolo caso, una precisa trascrizione su idonee schede e l'uso, infine, di elaboratori elettronici.

In questa comunicazione riferisco su quanto risulta dalle brevi, ma sufficienti notizie registrate dall'Ufficio Statistico del Pio Istituto di S. Spirito, al quale va il mio sentito ringraziamento.

Nella tavola 1 è riportato il numero degli infermi affetti da malattie epatobiliari, dimessi dagli OO.RR. di Roma e dalle Cliniche Universitarie romane nel sessennio 1957-1962, suddivisi per categoria nosologica e per sesso. Gli infermi ricoverati per questo gruppo di affezioni, che erano 2.832 (1.149 maschi e 1.683 femmine) nel 1957, sono andati progressivamente aumentando fino a 5.218 (2.111 maschi e 3.107 femmine) nel 1962. In totale nel sessennio sono stati 23.771 (9.545 maschi e 14.226 femmine).

Tav. 1 — RICOVERATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEGLI OSPEDALI RIUNITI E NELLE CLINICHE UNIVERSITARIE DI ROMA, DIMESSI O DECEDUTI NEL SESSENNIO 1957-1962, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO

DIAGNOSI (n. nosologico)	1957	1958	1959	1960	1961	1962	TOTALE	
							N	Distribuzione percentuale
<b>MASCHI</b>								
072 . . . . .	3	3	8	3	8	2	27	87,1
092 . . . . .	74	104	150	195	190	246	959	52,2
155 . . . . .	65	43	77	73	86	90	434	48,7
156 . . . . .	6	22	10	5	2	14	59	58,4
580 . . . . .	58	47	61	71	31	8	276	60,0
581 . . . . .	407	401	471	506	634	797	3.216	68,5
582 . . . . .	2	7	6	7	14	10	46	74,2
583 . . . . .	150	246	222	205	147	138	1.108	52,5
584 . . . . .	194	204	296	351	375	522	1.942	22,1
585 . . . . .	155	177	212	205	199	201	1.149	30,0
586 . . . . .	35	32	39	42	98	83	329	34,0
TOTALE . . .	<b>1.149</b>	<b>1.286</b>	<b>1.552</b>	<b>1.663</b>	<b>1.784</b>	<b>2.111</b>	<b>9.545</b>	<b>40,2</b>
<b>FEMMINE</b>								
072 . . . . .	1	—	—	1	1	1	4	12,9
092 . . . . .	74	99	108	177	164	255	877	47,8
155 . . . . .	57	69	76	66	87	103	458	51,3
156 . . . . .	8	20	4	1	1	8	42	41,6
580 . . . . .	42	24	50	26	36	6	184	40,0
581 . . . . .	177	190	223	247	271	368	1.476	31,5
582 . . . . .	5	—	2	2	6	1	16	25,8
583 . . . . .	150	221	230	193	111	98	1.003	47,5
584 . . . . .	670	800	935	1.256	1.501	1.689	6.851	77,9
585 . . . . .	422	443	504	498	407	403	2.677	70,0
586 . . . . .	77	74	71	100	141	175	638	66,0
TOTALE . . .	<b>1.683</b>	<b>1.940</b>	<b>2.203</b>	<b>2.567</b>	<b>2.726</b>	<b>3.107</b>	<b>14.226</b>	<b>59,8</b>
<b>MASCHI E FEMMINE</b>								
072 . . . . .	4	3	8	4	9	3	31	100,0
092 . . . . .	148	203	258	372	354	501	1.836	100,0
155 . . . . .	122	112	153	139	173	193	892	100,0
156 . . . . .	14	42	14	6	3	22	101	100,0
580 . . . . .	100	71	111	97	67	14	460	100,0
581 . . . . .	584	591	694	753	905	1.165	4.692	100,0
582 . . . . .	7	7	8	9	20	11	62	100,0
583 . . . . .	300	467	452	398	258	236	2.111	100,0
584 . . . . .	864	1.004	1.231	1.607	1.876	2.211	8.793	100,0
585 . . . . .	577	620	716	703	606	604	3.826	100,0
586 . . . . .	112	106	110	142	239	258	967	100,0
TOTALE . . .	<b>2.832</b>	<b>3.226</b>	<b>3.755</b>	<b>4.230</b>	<b>4.510</b>	<b>5.218</b>	<b>23.771</b>	<b>100,0</b>

Nella tavola 2 è riportato il numero degli infermi dello stesso gruppo nosologico dimessi nel quadriennio 1963-1966 dai soli Ospedali Riuniti di Roma (escluse, quindi, le Cliniche Universitarie): si è passati da 4.515 (1.791 maschi e 2.724 femmine) nel 1962 a 6.906 (2.984 maschi e 3.922 femmine) nel 1966. In totale nel quadriennio sono stati 22.708 (9.539 maschi e 13.169 femmine). Come si può vedere, si è avuto un de-

ciso aumento dei casi di ricovero per quasi tutte le categorie nosologiche e comunque, per quanto riguarda il totale degli infermi, nel quadriennio 1963-1966 i soli Ospedali Riuniti hanno ricoverato un numero di malati di forme epatobiliari quasi uguale a quello ricoverato nei sei anni precedenti da Ospedali e Cliniche Universitarie uniti insieme.

La tavola 2 ci consente di rilevare anche la distribuzione percentuale per sesso dei ricoverati per le diverse malattie nel quadriennio

Tav. 2 — RICOVERATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI SOLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA, DIMESSI O DECEDUTI NEL QUADRIENNIO 1963-1966, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO

DIAGNOSI (n. nosologico)	1963	1964	1965	1966	TOTALE		
					N	Distribuzione percentuale	
						MF = 100	Totale=100
<b>MASCHI</b>							
072 . . . . .	3	6	—	3	12	85,7	0,1
092 . . . . .	243	378	334	500	1.455	56,5	15,3
155 . . . . .	69	89	93	110	361	46,9	3,8
156 . . . . .	6	15	9	7	37	44,0	0,4
580 . . . . .	5	12	25	62	104	34,4	1,1
581 . . . . .	625	781	875	975	3.256	68,8	34,1
582 . . . . .	2	1	5	4	12	60,0	0,1
583 . . . . .	106	118	172	130	526	61,2	5,5
584 . . . . .	494	598	654	796	2.542	25,7	26,7
585 . . . . .	173	203	263	271	910	36,8	9,5
586 . . . . .	65	60	73	126	324	32,8	3,4
<b>TOTALE . . .</b>	<b>1.791</b>	<b>2.261</b>	<b>2.503</b>	<b>2.984</b>	<b>9.539</b>	<b>42,0</b>	<b>100,0</b>
<b>FEMMINE</b>							
072 . . . . .	—	1	1	—	2	14,3	..
092 . . . . .	170	318	267	366	1.121	43,5	8,5
155 . . . . .	88	92	123	106	409	53,1	3,1
156 . . . . .	13	11	11	12	47	56,0	0,4
580 . . . . .	7	7	25	159	198	65,6	1,5
581 . . . . .	306	341	385	447	1.479	31,2	11,2
582 . . . . .	—	7	—	1	8	40,0	0,1
583 . . . . .	77	58	119	80	334	38,8	2,5
584 . . . . .	1.591	1.750	1.927	2.074	7.342	74,3	55,8
585 . . . . .	347	362	406	451	1.566	63,2	11,9
586 . . . . .	125	151	161	226	663	67,2	5,0
<b>TOTALE . . .</b>	<b>2.724</b>	<b>3.098</b>	<b>3.425</b>	<b>3.922</b>	<b>13.169</b>	<b>58,0</b>	<b>100,0</b>
<b>MASCHI E FEMMINE</b>							
072 . . . . .	3	7	1	3	14	100,0	0,1
092 . . . . .	413	696	601	866	2.576	100,0	11,3
155 . . . . .	157	181	216	216	770	100,0	3,4
156 . . . . .	19	26	20	19	84	100,0	0,4
580 . . . . .	12	19	50	221	302	100,0	1,3
581 . . . . .	931	1.122	1.260	1.422	4.735	100,0	20,9
582 . . . . .	2	8	5	5	20	100,0	0,1
583 . . . . .	183	176	291	210	860	100,0	3,8
584 . . . . .	2.085	2.348	2.581	2.870	9.884	100,0	43,5
585 . . . . .	520	565	669	722	2.476	100,0	10,9
586 . . . . .	190	211	234	352	987	100,0	4,3
<b>TOTALE . . .</b>	<b>4.515</b>	<b>5.359</b>	<b>5.928</b>	<b>6.906</b>	<b>22.708</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

1963-1966. Tale distribuzione ha importanza pratica per la ripartizione dei letti in ospedale, sia che si considerino i malati di cui stiamo trattando, che è opportuno sistemare in Reparti specializzati, sia che si voglia considerare solo la divisione dei letti tra maschi e femmine. Per quest'ultima ipotesi ha anche importanza la cifra totale dei ricoverati, distinti per sesso, nell'intero decennio, nel quale è marcata la prevalenza delle femmine (tavv. 1 e 2). Dal 1957 al 1966, infatti, i maschi sono stati 19.084 e le femmine 27.395.

In base ai dati della tavola 2 si osserva che nel quadriennio 1963-1966 il 34,1% dei maschi è risultato affetto da cirrosi epatica, il 26,7% da litiasi biliare, il 15,3% da epatite infettiva, il 9,5% da colecistite senza calcoli, il 5,5% da altre malattie del fegato, il 3,8% da tumore maligno primitivo delle vie biliari e del fegato, il 3,4% da altre malattie della vescichetta e delle vie biliari, ecc. Per quanto riguarda le femmine, il 55,8% è risultato affetto da litiasi biliare, l'11,9% da colecistite senza calcoli, l'11,2% da cirrosi del fegato, l'8,5% da epatite infettiva, il 5,0% da altre malattie della vescichetta e delle vie biliari, il 3,1% da tumore maligno primitivo delle vie biliari e del fegato, il 2,5% da altre malattie del fegato, ecc.

Nelle tavole 1 e 2 ho riportato anche la distribuzione percentuale del totale degli infermi dei due periodi considerati per sesso, separatamente per ciascuna categoria nosologica. Si nota subito che le due serie di percentuali sono praticamente sovrapponibili: fanno eccezione le categorie 156 e 580 per le quali le percentuali tra maschi e femmine sono invertite. Risulta così una prevalenza dei maschi per la leptospirosi, l'epatite infettiva, la cirrosi, le altre malattie del fegato e la prevalenza delle femmine per il tumore primitivo, il tumore secondario, l'atrofia giallo-acuta, la litiasi biliare, la colecistite senza calcoli, le altre malattie della vescichetta e delle vie biliari.

La tavola 3 riporta il numero degli infermi deceduti in ospedale, suddivisi per categoria nosologica e per sesso, nel quadriennio 1963-1966. In totale nel quadriennio sono deceduti 1.921 infermi (1.165 maschi e 756 femmine). Più interessante è osservare i quozienti di letalità ospedaliera per categoria e per sesso riportati nella stessa tavola: si possono constatare le differenze tra i due sessi e le categorie.

Come dicevo all'inizio, il numero dei ricoverati è progressivamente cresciuto nel decennio preso in esame. L'aumento degli infermi dimessi o deceduti nel quadriennio 1963-1966, suddivisi per sesso e categoria, risulta evidente nella tavola 4, in cui sono riportati i relativi numeri indici con base 1963. Per i maschi l'indice del 1966 è 166,6, per le femmine 144,0 e per il totale 153,0.

A questo punto sorgeva spontaneo un quesito: essendo ben noto che negli ultimi anni il numero di tutti i ricoveri avvenuti negli Ospedali

Tav. 3 — RICOVERATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI SOLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA, DECEDUTI NEL QUADRIENNIO 1963-1966, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO

DIAGNOSI (n. nosologico)	1963	1964	1965	1966	TOTALE	
					N	per 100 ricoverati
<b>MASCHI</b>						
072 . . . . .	—	1	—	—	1	8,3
092 . . . . .	13	6	11	12	42	2,9
155 . . . . .	35	39	51	46	171	47,4
156 . . . . .	3	4	1	1	9	24,3
580 . . . . .	—	3	3	5	11	10,6
581 . . . . .	146	215	222	218	801	24,6
582 . . . . .	—	—	—	—	—	—
583 . . . . .	13	8	8	5	34	6,5
584 . . . . .	18	10	13	14	55	2,2
585 . . . . .	8	9	5	6	28	3,1
586 . . . . .	4	1	3	5	13	4,0
<b>TOTALE . . .</b>	<b>240</b>	<b>296</b>	<b>317</b>	<b>312</b>	<b>1.165</b>	<b>12,2</b>
<b>FEMMINE</b>						
072 . . . . .	—	—	—	—	—	—
092 . . . . .	6	7	5	3	21	1,9
155 . . . . .	41	43	59	46	189	46,2
156 . . . . .	3	4	—	2	9	19,1
580 . . . . .	2	3	4	3	12	6,1
581 . . . . .	89	81	88	99	357	24,1
582 . . . . .	—	2	—	—	2	25,0
583 . . . . .	9	4	4	4	21	6,3
584 . . . . .	19	19	22	21	81	1,1
585 . . . . .	13	10	15	9	47	3,0
586 . . . . .	2	4	2	9	17	2,6
<b>TOTALE . . .</b>	<b>184</b>	<b>177</b>	<b>199</b>	<b>196</b>	<b>756</b>	<b>5,7</b>
<b>MASCHI E FEMMINE</b>						
072 . . . . .	—	1	—	—	1	7,1
092 . . . . .	19	13	16	15	63	2,4
155 . . . . .	76	82	110	92	360	46,8
156 . . . . .	6	8	1	3	18	21,4
580 . . . . .	2	6	7	8	23	7,6
581 . . . . .	235	296	310	317	1.158	24,5
582 . . . . .	—	2	—	—	2	10,0
583 . . . . .	22	12	12	9	55	6,4
584 . . . . .	37	29	35	35	136	1,4
585 . . . . .	21	19	20	15	75	3,0
586 . . . . .	6	5	5	14	30	3,0
<b>TOTALE . . .</b>	<b>424</b>	<b>473</b>	<b>516</b>	<b>508</b>	<b>1.921</b>	<b>8,5</b>

Riuniti di Roma è cresciuto, in quale rapporto sono i ricoveri per malattie epatobiliari rispetto a quelli per tutte le malattie? Dalla tavola 5 risulta che le schede relative a tutte le malattie, che nel 1963 erano nei soli Ospedali 110.590, sono progressivamente aumentate fino a giungere nel 1966 a 138.821. In confronto le schede relative ai soli casi di malattie del fegato e delle vie biliari, che nel 1963 erano 4.515, nel 1966 sono giunte a 6.906. Calcolando i numeri indici con base 1963, troviamo

Tav. 4 — NUMERI INDICI DEI RICOVERATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI SOLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA, DIMESSI O DECEDUTI NEL QUADRIENNIO 1963-1966, PER CATEGORIA NOSOLOGICA E SESSO  
(1963 = 100)

DIAGNOSI (n. noso- logico)	1964			1965			1966		
	M	F	MF	M	F	MF	M	F	MF
072 . . .	200,0	—	233,3	—	—	33,0	100,0	—	100,0
092 . . .	155,6	187,1	168,5	137,4	157,1	145,5	205,8	215,3	209,7
155 . . .	129,0	104,5	115,3	134,8	139,8	137,6	159,4	120,5	137,6
156 . . .	250,0	84,6	136,8	150,0	84,6	105,3	116,7	92,3	100,0
580 . . .	240,0	100,0	158,3	500,0	357,1	416,7	1.240,0	2.271,4	1.841,7
581 . . .	125,0	111,4	120,5	140,0	125,8	135,3	156,0	146,1	152,7
582 . . .	50,0	—	400,0	250,0	—	250,0	200,0	—	250,0
583 . . .	111,3	75,3	96,2	162,3	154,5	159,0	122,6	103,9	114,8
584 . . .	121,1	110,0	112,6	132,4	121,1	123,8	161,1	130,4	137,6
585 . . .	117,3	104,3	108,7	152,0	117,0	128,7	156,6	130,0	138,8
586 . . .	92,3	120,8	111,1	112,3	128,8	123,2	193,8	180,8	185,3
TOTALE .	126,2	113,7	118,7	139,8	125,7	131,3	166,6	144,0	153,0

che, mentre per tutte le malattie si arriva a 125,5, per le sole affezioni epatobiliari si arriva a 153,0.

In sostanza, le statistiche nosologiche relative agli infermi affetti da malattie del fegato e delle vie biliari ricoverati negli Ospedali Riuniti di Roma dimostrano che:

- 1) il numero dei ricoveri per questo gruppo di malattie è stato nell'ultimo decennio in continuo aumento;
- 2) tale aumento è stato decisamente superiore a quello che si è avuto per il totale dei ricoveri per tutte le malattie;

Tav. 5 — RICOVERATI PER TUTTE LE CAUSE E RICOVERATI PER MALATTIE EPATOBILIARI NEI SOLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA, DIMESSI O DECEDUTI NEL QUADRIENNIO 1963-1966

ANNI	TUTTE LE CAUSE		MALATTIE EPATOBILIARI	
	N	N indice (1963=100)	N	N indice (1963=100)
1963 . . . . .	110.590	100,0	4.515	100,0
1964 . . . . .	126.962	114,8	5.359	118,7
1965 . . . . .	136.139	123,1	5.928	131,3
1966 . . . . .	138.821	125,5	6.906	153,0

3) le femmine sono state sempre, in totale, in netta prevalenza sui maschi;

4) l'incidenza delle singole categorie nosologiche è diversa secondo il sesso;

5) per i maschi le forme morbose più frequenti sono, in ordine decrescente, la cirrosi epatica, la litiasi biliare, l'epatite infettiva, la colecistite, le altre malattie del fegato, il tumore maligno primitivo del fegato e delle vie biliari, le altre malattie della vescichetta e delle vie biliari;

6) per le femmine la malattia che prevale è la litiasi biliare, seguita a distanza dalla colecistite senza calcoli, dalla cirrosi, dall'epatite infettiva, dalle altre malattie della vescichetta e delle vie biliari, dal tumore maligno primitivo del fegato e delle vie biliari, dalle altre malattie del fegato;

7) la letalità ospedaliera per questo gruppo di malattie, pur essendo diversa secondo le categorie nosologiche, è, nel complesso, più elevata per i maschi che per le femmine.

Come ho detto all'inizio, le statistiche ospedaliere hanno un primo importante riferimento valevole per la programmazione ospedaliera, sia per il numero dei posti letto che per la loro eventuale specifica destinazione, aiutandoci a migliorare con un orientamento più preciso le attrezzature ed il funzionamento dell'ospedale stesso. Esse, poi, dimostrandoci gli aumenti e le diminuzioni d'incidenza, ci indicano in quale settore si debbano dirigere le attività curative e quelle di medicina preventiva e di educazione sanitaria alle quali deve dedicarsi l'ospedale per il benessere della popolazione servita.

L'argomento particolare delle affezioni epatobiliari merita, come è dimostrato dai dati riportati, un più attento ed esteso esame anche per queste finalità e non sarà inutile un'ulteriore e più ampia indagine in un successivo studio.

#### RIASSUNTO

L'Autore riporta alcuni dati relativi ai malati affetti da malattie epatobiliari ricoverati negli OO.RR. di Roma nel decennio 1957-1966. Dalle tavole si rilevano il numero dei pazienti, divisi per sesso e per categoria statistica, le relative variazioni e la mortalità ospedaliera. L'Autore fa notare il cospicuo aumento dei ricoverati per queste affezioni durante il decorso decennio e il notevole numero dei malati (in totale 46.499); l'aumento è stato progressivo e senz'altro superiore al numero dei ricoveri per tutte le affezioni.

E' evidente l'interesse di statistiche di questo tipo soprattutto per i problemi dell'assistenza e per quelli dell'organizzazione ospedaliera.

#### RESUME

L'Auteur indique quelques données relatives aux malades atteints de maladies hépato-biliaires hospitalisés chez les « OO.RR. » de Rome pendant la période 1957-1966. Dans les tableaux on énonce le nombre des patients répartis suivant le sexe et la catégorie statistique, les variations relatives et la mortalité hospitalière. L'Auteur souligne la hausse remarquable des personnes hospitalisées pour ces maladies pendant les dix années écoulées et le nombre considérable des

malades (46.499 en total): la hausse a été progressive et sans doute supérieure à celle des hospitalisations pour toutes les maladies.

L'intérêt de ces statistiques est évident pour ce qui concerne surtout les problèmes de l'aide sociale et de l'organisation hospitalière.

#### SUMMARY

The Author deals with some data concerning in-patients of the « O.O.R.R. » in Rome, affected by hepatic-bilious diseases, in the period 1957-1966. In the tables the number of patients is shown, by sex and age and by statistical category, the corresponding variations and hospital mortality. The remarkable increase is emphasized in the persons entering the hospital for the said diseases during the last decade, and the dramatic total amount of patients: 46,499; the increase was progressive and higher than that of persons entering the hospitals for all diseases.

It is a matter of course the importance of these statistics for the purposes of welfare services and hospital organisation.





Prof. CARLO VETERE  
del Ministero della Sanità

## OSSERVAZIONI SULLA MORTALITA' PER CIRROSI DEL FEGATO IN ALCUNI PAESI

La formula di Jellinek per il calcolo della frequenza dell'alcoolismo si basa sul numero di morti per cirrosi del fegato ed ha subito di recente alcune modificazioni da parte di Brenner. Vi è tutta una serie di discussioni sul valore da attribuire a tale calcolo e in effetti si dà forse troppo per scontata la connessione di causa ed effetto tra alcoolismo e cirrosi.

Che l'incidenza della mortalità per cirrosi vari nei diversi Paesi è ben noto e, considerando i dati del periodo 1962-64 (tavv. 1, 2 e 3), può ricavarsi una graduatoria che inizia dal Regno Unito (2,8 per 100.000 abitanti) e termina con la Francia (31,7). Tuttavia, esaminando la mortalità nei vari gruppi di età, si notano profonde differenze nel senso che:

— alcuni Paesi che hanno un quoziente piuttosto basso, come il Canada, la Finlandia, la Norvegia e la Danimarca, hanno valori piuttosto elevati nel 1° anno di vita, mentre la Francia, la Svizzera ed il Messico, cioè Paesi a quoziente elevato, mancano del tutto di tale voce fra le cause di mortalità infantile. In Italia si è avuta una notevole riduzione dei morti per cirrosi nei primissimi anni di vita. Probabilmente tali differenze sono collegate almeno in parte con criteri diagnostici diversi;

— le differenze di mortalità per sesso sono massime nei Paesi a più elevato quoziente, partendo dal rapporto 1 : 1 della Finlandia per giungere a quello 2,8 : 1 dell'Italia;

— nelle Nazioni a quoziente più elevato si ha un massimo di mortalità nel gruppo di età dai 60 ai 75 anni, ma senza che vi siano fortissime differenze rispetto ai quozienti delle altre età. Queste differenze sono invece massime in alcuni Paesi a basso quoziente, nei quali vi è la tendenza all'aumento progressivo del quoziente di mortalità anche dopo il 75° anno.

Pearl A. e Collaboratori (*Society, culture and drinking. Patterns* - Pittman D., 1962, pag. 345), rilevando la mortalità per cirrosi nelle città di San Francisco (42,2), Los Angeles (19,6) e Oakland (20,6) secondo il censo e il numero dei componenti della famiglia, hanno osservato una spiccata relazione inversa tra reddito e ampiezza della famiglia da una

Tav. 1 — QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER 100.000 ABITANTI PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1962-64, PER CLASSI DI ETÀ

MASCHI

PAESI	TUTTE LE ETÀ'	0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 e +
Canada . . . . .	8,3	2,6	—	0,2	—	—	0,3	1,2	2,1	4,4	8,0	13,4	19,5	30,7	36,9	44,8	47,8	49,3	29,4	14,5
Messico . . . . .	26,2	—	—	—	0,1	0,4	3,3	9,8	23,7	43,6	73,4	79,8	104,7	122,8	163,2	174,1	172,0	234,8	222,2	180,7
Stati Uniti . . . . .	16,0	0,7	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	1,7	5,5	12,6	20,7	33,6	44,4	52,1	57,4	60,5	51,9	45,4	40,2	33,2
Venezuela . . . . .	9,4	2,7	0,3	0,3	0,4	0,5	0,6	2,0	6,2	12,7	13,3	28,2	45,0	44,7	72,0	73,8	125,4			
Cina (Formosa) . . . . .	17,7	2,3	1,2	0,7	0,5	1,5	4,4	3,4	8,7	19,7	30,1	57,0	74,7	88,1	124,9	139,5	172,1	178,6	157,9	—
Israele . . . . .	6,2	—	—	—	—	—	2,7	—	3,1	4,8	4,3	3,7	9,0	16,0	35,9	43,8	40,7	48,5		
Giappone . . . . .	13,4	1,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,4	1,1	4,1	7,5	12,5	21,2	33,6	43,9	56,6	69,2	98,7	138,6	158,6	177,5
Austria . . . . .	39,1	2,9	0,4	—	0,4	1,2	—	0,5	3,2	10,0	15,4	30,7	44,7	95,5	140,6	158,8	195,9	183,8	189,2	144,8
Belgio . . . . .	12,2	—	0,3	0,3	—	0,3	—	0,3	1,2	1,8	5,2	8,2	18,5	27,0	37,1	56,3	61,1	58,8	60,0	53,6
Cecoslovacchia . . . . .	12,0	2,4	0,5	0,3	0,4	0,2	0,8	0,9	0,2	2,5	6,7	9,7	18,3	34,1	41,8	61,1	66,6	81,0	83,3	69,1
Danimarca . . . . .	6,8	—	0,7	—	—	—	—	—	0,7	1,4	2,6	6,9	6,7	20,1	17,8	32,8	31,4	35,2	52,8	41,7
Finlandia . . . . .	3,5	2,4	—	—	0,4	—	—	—	—	1,3	3,8	5,3	7,2	11,8	15,3	18,6	21,3	17,9	40,0	24,4
Francia . . . . .	44,8	—	—	—	—	—	0,3	2,3	5,5	16,9	31,2	51,2	89,1	130,8	173,0	205,7	188,1	162,9	109,8	54,7
Germania Federale . . . . .	27,9	1,3	0,2	0,3	0,1	0,2	0,5	0,7	2,2	6,9	12,4	24,1	40,1	65,5	90,9	121,2	143,4	170,3	170,3	137,6
Grecia . . . . .	22,2	2,5	0,7	0,3	—	0,3	0,7	1,2	1,5	7,2	18,7	26,7	43,6	60,8	88,4	96,7	126,2	126,0	165,4	147,9
Italia . . . . .	30,2	0,4	0,3	0,1	0,3	0,2	0,6	1,5	3,4	10,9	21,1	31,6	55,8	82,6	124,6	155,1	166,6	157,1	121,7	74,0
Paesi Bassi . . . . .	4,8	1,5	—	—	0,9	0,2	—	—	0,3	1,1	3,0	6,2	7,7	11,9	18,1	21,4	26,4	39,7	29,5	18,7
Norvegia . . . . .	3,7	—	—	—	1,3	—	—	1,0	—	—	1,5	3,2	5,1	10,7	14,4	16,0	14,8	11,3	25,9	—
Portogallo . . . . .	38,1	1,8	0,8	0,9	0,7	1,4	1,5	3,1	6,8	18,5	45,6	54,6	92,2	126,1	164,2	187,4	208,8	174,2		
Svezia . . . . .	7,4	—	—	0,4	—	—	0,4	0,4	0,4	2,1	5,4	8,9	14,3	16,1	20,5	21,3	29,0	31,3	29,5	31,7
Svizzera . . . . .	24,9	—	—	—	0,5	—	—	—	1,0	3,2	6,2	18,4	42,1	69,1	92,1	139,4	147,9	134,4	154,7	
Regno Unito . . . . .	2,9	0,4	0,3	0,1	—	0,3	0,1	0,2	0,3	0,5	2,1	3,0	4,1	6,8	9,8	11,5	14,2	12,8	11,3	7,2
Jugoslavia . . . . .	9,3	0,5	—	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	1,6	5,7	6,4	16,6	25,3	38,9	49,9	46,9	65,4	58,5	42,0	16,7
Australia . . . . .	6,4	0,8	—	0,4	—	—	—	0,6	0,8	4,3	6,2	10,1	17,0	19,6	29,6	26,9	23,9	36,2	25,4	30,3

Tav. 2 — QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER 100.000 ABITANTI PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1962-64, PER CLASSI DI ETÀ

FEMMINE

PAESI	TUTTE LE ETÀ'	0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 e +
Canada . . . . .	4,4	2,7	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,5	1,2	2,3	3,9	8,7	11,0	13,9	16,4	20,0	19,7	20,4	24,9	22,9
Messico . . . . .	12,0	—	—	—	0,1	0,3	1,7	3,4	8,8	13,2	23,8	29,5	42,6	56,9	76,6	92,4	99,8	133,1	151,3	158,1
Stati Uniti . . . . .	8,4	0,8	0,2	0,1	0,2	0,3	0,5	1,6	4,4	8,7	13,7	18,8	22,7	23,6	22,4	22,6	17,8	19,5	18,0	20,6
Venezuela . . . . .	4,4	—	0,3	0,8	1,0	1,0	2,1	1,7	2,7	3,1	5,1	6,8	11,7	18,0	39,0	29,4	49,2			
Cina (Formosa) . . . . .	7,5	4,0	1,4	0,2	0,9	0,4	1,3	2,3	6,1	6,4	9,4	13,4	25,2	40,4	40,8	53,5	101,4	119,1	98,7	—
Israele . . . . .	3,4	—	—	—	0,8	0,9	—	1,4	—	—	1,5	5,3	12,1	8,1	17,7	26,2	5,7	15,2		—
Giappone . . . . .	6,9	1,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,6	1,0	2,1	4,7	7,7	11,4	18,3	24,0	34,9	53,7	68,8	82,4	86,5
Austria . . . . .	13,0	1,5	0,4	—	0,4	0,4	0,7	—	0,9	4,9	3,6	5,5	14,3	21,5	25,0	34,6	51,2	57,0	86,6	87,0
Belgio . . . . .	7,6	1,3	—	—	0,3	0,3	0,4	—	1,2	2,4	2,1	7,2	7,6	12,4	12,7	26,7	31,8	42,1	34,2	50,5
Cecoslovacchia . . . . .	7,6	2,6	0,2	—	0,2	0,7	0,2	0,5	0,9	0,4	1,6	4,7	5,8	12,8	23,2	33,6	44,2	43,7	44,6	53,8
Danimarca . . . . .	8,8	5,0	—	—	—	0,5	—	—	—	3,4	0,6	4,0	6,6	11,3	14,4	34,6	39,7	69,3	93,2	88,6
Finlandia . . . . .	3,5	2,5	—	0,5	0,9	0,4	—	—	1,4	0,7	2,0	2,2	2,7	5,2	11,7	16,9	19,3	21,1	23,8	33,0
Francia . . . . .	19,3	—	—	0,1	—	0,2	0,4	1,4	5,8	13,2	20,9	32,0	42,6	49,3	51,4	56,4	49,5	41,4	29,4	15,1
Germania Federale . . . . .	14,3	0,6	0,1	0,1	0,2	—	0,2	0,3	0,7	2,4	4,4	7,9	11,1	18,3	30,7	45,7	67,7	93,9	102,7	95,7
Grecia . . . . .	9,9	1,3	1,4	—	0,6	0,6	0,7	1,9	0,8	5,0	4,7	6,4	10,2	20,3	32,3	32,1	61,3	71,4	72,6	73,5
Italia . . . . .	11,6	0,2	0,1	..	0,1	0,1	0,1	0,7	1,7	2,9	6,5	10,0	17,4	29,8	37,1	46,1	54,0	59,5	53,1	34,2
Paesi Bassi . . . . .	3,2	—	0,2	—	—	0,4	—	—	1,0	0,3	0,5	2,4	3,0	4,2	5,1	15,8	18,9	26,8	34,7	40,6
Norvegia . . . . .	3,5	3,2	—	—	—	—	1,7	—	—	0,9	0,8	0,8	3,4	4,6	5,0	4,6	21,4	28,5	34,1	24,5
Portogallo . . . . .	21,2	1,0	0,6	0,2	0,2	0,3	1,6	1,7	4,2	9,9	20,3	26,8	40,6	69,2	82,9	74,3	93,3	80,7		
Svezia . . . . .	4,0	—	—	—	—	0,3	1,5	—	0,5	0,8	0,4	1,6	3,0	5,2	11,8	12,4	19,8	22,0	20,9	22,8
Svizzera . . . . .	6,2	—	—	—	—	—	—	—	0,5	3,1	2,2	6,2	8,3	17,7	17,7	14,4	32,0	26,1	32,1	
Regno Unito . . . . .	2,7	0,9	0,1	0,1	0,1	0,3	0,2	0,1	0,3	0,5	1,3	2,5	3,3	4,8	6,3	8,0	10,1	10,9	10,7	10,8
Jugoslavia . . . . .	4,8	0,5	0,3	—	0,1	0,3	0,3	0,1	0,8	2,0	2,9	7,0	8,7	16,1	21,3	22,5	29,0	31,8	25,0	11,5
Australia . . . . .	3,4	0,9	—	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,6	1,9	3,3	7,1	9,2	8,4	10,1	13,4	13,4	10,0	12,1	6,2

LA MORTALITÀ PER CIRROSI IN ALCUNI PAESI

Tav. 3 — QUOZIENTI DI MORTALITÀ PER 100.000 ABITANTI PER CIRROSI EPATICA IN ALCUNI PAESI NEL PERIODO 1962-64, PER CLASSI DI ETÀ

MASCHI E FEMMINE

PAESI	TUTTE LE ETÀ'	CLASSI DI ETÀ																			
		0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 e +	
Canada . . . . .	6,4	2,6	0,1	0,1	..	0,1	0,3	0,9	1,6	3,4	6,0	11,1	15,3	22,4	26,7	32,0	33,0	34,0	27,1	19,2	
Messico . . . . .	19,0	—	—	—	0,1	0,4	2,5	6,5	16,1	28,4	48,4	54,4	73,4	90,3	119,8	132,5	134,8	182,5	183,3	169,0	
Stati Uniti . . . . .	12,1	0,7	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	1,7	5,0	10,6	17,1	26,0	33,3	37,4	39,0	39,9	32,9	30,7	27,1	25,4	
Venezuela . . . . .	6,9	1,4	0,3	0,6	0,7	0,7	1,4	1,9	4,5	8,1	9,4	18,0	28,7	31,4	55,4	49,7	79,3				
Cina (Formosa) . . . . .	12,7	3,1	1,3	0,5	0,7	1,0	2,5	2,9	7,5	13,8	20,9	38,0	52,9	65,8	83,5	94,3	131,9	141,7	116,4	—	
Israele . . . . .	4,8	—	—	—	0,4	0,5	1,4	0,7	1,5	2,2	2,9	4,5	10,5	12,3	27,0	35,1	23,0	30,2			
Giappone . . . . .	10,1	1,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8	2,6	4,8	8,2	13,9	21,8	30,7	39,8	51,2	73,9	97,5	109,5	113,3	
Austria . . . . .	25,2	2,2	0,4	—	0,4	0,8	0,3	0,2	2,1	7,3	8,5	16,2	27,5	54,4	76,3	84,9	105,6	102,7	122,8	106,1	
Belgio . . . . .	9,8	0,6	0,2	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	1,2	2,1	3,7	7,7	12,9	19,4	24,1	39,7	44,0	49,0	44,4	51,6	
Cecoslovacchia . . . . .	9,7	2,5	0,3	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	0,5	1,4	4,0	7,1	11,9	23,0	31,8	45,2	53,0	57,8	58,8	59,0	
Danimarca . . . . .	7,8	2,4	0,3	—	—	0,2	—	—	0,4	2,4	1,6	5,5	6,6	15,6	16,0	33,8	36,0	54,0	75,4	68,3	
Finlandia . . . . .	3,5	2,5	—	0,2	0,7	0,2	—	—	0,7	1,0	2,8	3,6	4,8	8,1	13,3	17,6	20,1	20,0	28,9	30,3	
Francia . . . . .	31,7	—	—	..	..	0,1	0,4	1,9	5,6	15,1	26,1	41,5	65,3	88,5	108,3	119,6	101,0	84,3	55,4	26,7	
Germania Federale . . . . .	20,8	0,9	0,1	0,2	0,1	0,1	0,4	0,5	1,4	4,6	7,8	14,7	23,6	39,2	57,6	75,9	96,3	123,2	129,1	111,7	
Grecia . . . . .	15,9	2,0	1,0	0,1	0,3	0,4	0,7	1,6	1,2	6,1	11,3	16,0	26,3	40,2	58,9	61,0	89,2	94,8	112,9	102,3	
Italia . . . . .	20,7	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,4	1,1	2,5	6,9	13,5	20,5	36,1	55,2	77,7	92,7	101,3	100,0	81,6	50,3	
Paesi Bassi . . . . .	4,0	0,8	0,1	—	0,5	0,3	—	—	0,6	0,7	1,7	4,3	5,3	7,9	11,2	18,4	22,4	32,7	32,4	31,0	
Norvegia . . . . .	3,6	1,5	—	—	0,7	—	0,8	0,5	—	0,4	1,1	2,0	4,2	7,5	9,4	9,9	18,4	21,0	30,6	14,4	
Portogallo . . . . .	29,3	1,4	0,7	0,6	0,5	0,8	1,6	2,4	5,4	14,0	32,5	40,3	64,9	95,0	118,6	122,7	140,3	114,1			
Svezia . . . . .	5,7	—	—	0,2	—	0,2	0,9	0,2	0,4	1,4	2,9	5,3	8,7	10,6	16,0	16,6	24,0	26,1	24,7	26,5	
Svizzera . . . . .	15,4	—	—	—	0,2	—	—	—	0,7	3,1	4,2	12,3	24,8	41,9	51,3	68,1	79,9	69,2	77,7		
Regno Unito . . . . .	2,8	0,7	0,2	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,3	0,5	1,7	2,7	3,7	5,7	7,9	9,5	11,6	11,6	10,9	9,7	
Jugoslavia . . . . .	7,0	0,5	0,1	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	1,3	3,7	4,5	11,3	16,5	27,2	34,6	33,1	43,8	42,1	31,5	13,4	
Australia . . . . .	4,9	0,9	—	0,3	0,1	0,1	0,1	0,4	0,7	3,1	4,8	8,6	13,2	14,1	19,7	19,4	17,9	20,8	17,1	14,4	

parte e mortalità per cirrosi dall'altra. Il maggior numero dei morti proviene dai piccoli gruppi familiari con basso reddito, ma non si può tuttavia del tutto escludere l'influenza di certificazioni di morte compiacenti nei ceti a reddito elevato, essendo negli USA la cirrosi associata nell'opinione corrente con il vizio del bere. Lo studio, pertanto, andrebbe approfondito nell'interno di ogni singolo strato sociale.

Nel confronto che è stato operato tra i morti del periodo 1962-1964 di 13 città (Santiago, Città del Messico, San Francisco, Guatemala, Caracas, La Plata, San Paolo, Lima, Bogotà, Riberaiò, Preto, Cali, Bristol), nel quadro dell'indagine inter-americana d'investigazione della mortalità (R. Rice Puffer, W. Griffith: Pan American Health Organisation, Scientific Publication n. 151, settembre 1967), la graduatoria decrescente è nell'ordine suindicato e le differenze più accentuate si hanno fra i maschi del gruppo 45-54 anni. In questo gruppo di città americane vi era menzione di alcoolismo in 4 casi di morte per cirrosi su 5: solo nelle età infantili e fra le donne ultrasessantenni prevale la cirrosi senza menzione di alcoolismo. E' interessante notare come la curva di mortalità per età per le forme con menzione di alcoolismo raggiunga il massimo fra i 55-64 anni per poi decrescere, mentre per le altre forme aumenta costantemente con l'età anche dopo i 60 anni. La ipermortalità maschile è massima nelle forme con alcoolismo, minore in quelle senza menzione di alcoolismo.

Va rilevato che nell'indagine comparata i certificati di morte sono stati accuratamente e separatamente classificati da diversi gruppi di esperti e che la grande prevalenza di cirrosi epatica con menzione di alcoolismo nelle capitali del Messico e del Cile sussisteva anche dopo l'eliminazione dei casi dubbi. Solo San Francisco si avvicina ai quozienti elevati di tali città. Poiché si presupponeva la concomitanza di altre alterazioni epatiche, è stata condotta una indagine sulla presenza di degenerazione grassa e di lesioni pre-cirrotiche in autopsie di soggetti morti per incidenti o per altre malattie. Si è notata una percentuale elevata di tali reperti a Santiago (fino al 21%) e a San Francisco (9,6%), e notevolmente minore a Bristol (0,5%), zona a bassa frequenza di cirrosi.

Tali ricerche mettono in evidenza la necessità di chiarire nelle statistiche italiane l'effettiva incidenza dei precedenti anamnestici di alcoolismo nei casi di cirrosi, sembrando troppo elevato rispetto agli altri Paesi lo scostamento fra morti per cirrosi con menzione di alcoolismo e quelli senza menzione di tale tossicosi.

#### RIASSUNTO

Il confronto dei dati internazionali sulla mortalità per cirrosi epatica mostra differenze eccessive che solo in parte possono essere interpretate come dovute a diversità di classificazione delle cause di morte. D'altra parte recenti ricerche so-

ciologiche mettono in risalto l'importanza dei fattori occupazionali e familiari ed il confronto fra la mortalità di tredici città americane ed inglesi dimostra l'andamento nettamente diverso fra la cirrosi con menzione di alcoolismo e la cirrosi senza menzione di alcoolismo. Si sostiene la necessità di chiarire la situazione paradossale italiana nei confronti della mortalità con menzione di alcoolismo.

#### RESUME

La comparaison des données internationales sur la mortalité par cirrhose hépatique fait ressortir des très grandes différences qu'on peut interpréter seulement en partie comme dues à des diversités de classification des causes de décès. D'autre part, les recherches sociologiques récentes font ressortir l'importance des facteurs relatifs à l'occupation et à la famille, et la comparaison entre la mortalité de treize villes américaines et anglaises montre les tendances nettement diverses de la cirrhose avec mention de alcoolisme et de la cirrhose sans mention de alcoolisme. On souligne la nécessité de éclaircir la situation italienne paradoxale par rapport à la mortalité avec mention d'alcoolisme.

#### SUMMARY

The comparison of international data on mortality from cirrhosis of liver shows enormous differences, which can be explained only in part with the diversities in the classification of the causes of death. On the other hand, some recent sociological researches outline the influence of occupational and familiar factors, and the comparison of mortality in thirteen american and english towns brings into evidence the differences in the trends of the cirrhosis with mention of alcoholism and the cirrhosis without mention of alcoholism. The necessity is pointed out of a classification of the paradoxal situation in Italy in respect of the mortality with mention of alcoholism.

Prof. CARLO VETERE  
*del Ministero della Sanità*

## RAPPORTI FRA STATO CIVILE E MORTALITA' PER ALCUNE MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI

Considerando l'andamento della mortalità per litiasi biliare e colecistite (584 e 585), si nota una costante prevalenza femminile soprattutto per quanto riguarda la calcolosi vera e propria (rapporto tra quozienti femminili e maschili nel periodo 1962-64 di 2,7 contro 1,6 della colecistite senza menzione di calcoli). Ciò d'altra parte conferma quanto indicato in tutti i trattati di Patologia e Clinica circa il maggiore rischio di calcolosi da parte delle donne. Tale rischio viene collegato con le gravidanze, ma in tali trattati mancano precisi riferimenti statistici.

La mortalità non rappresenta certamente un quadro obiettivo della diffusione della litiasi biliare e della colecistite, cioè di affezioni che al giorno d'oggi hanno una letalità sempre più bassa a causa dei miglioramenti delle tecniche chirurgiche e dell'estensione delle terapie mediche. Tuttavia, rappresentano l'unica fonte disponibile nella quale esista una suddivisione per sesso e stato civile. Suddivisione che può venire utilizzata per il calcolo dei quozienti negli anni intorno al censimento 1961; va da sé che si parte dal presupposto che la popolazione femminile nubile abbia una percentuale assai bassa di gravidanze e che quindi sia meno esposta al rischio di litiasi biliare.

Il numero dei casi di morte per litiasi biliare e colecistite non ha subito variazioni di rilievo nel periodo 1959-64 per cui la media degli anni 1960-62 può essere ritenuta valida. Togliendo le pochissime morti verificatesi sia per la causa di morte n. 584 che per la 585 in età inferiore ai 15 anni e prendendo la popolazione suddivisa per stato civile, si è sottratta dall'insieme delle nubili la popolazione censita di età inferiore ai 15 anni, presupponendosi che il rischio di morte per tali cause sia reale oltre tale età e che solo pochissime donne al disotto dei 15 anni siano coniugate.

Mentre il quoziente su 100.000 coniugate o vedove è per la litiasi biliare di 5,2, per le nubili è di 1,8. Per la colecistite si ha rispettivamente



3,5 e 1,5 il che conferma ampiamente l'esattezza del presupposto clinico di una maggiore incidenza di tali forme morbose fra donne che in maggioranza hanno avuto gravidanze.

Nel sesso maschile in realtà si verifica un fenomeno analogo che non può certo essere attribuito all'influenza di gravidanze! Certamente, trattasi di differenze non rilevanti, tenendo conto del numero relativamente ristretto dei casi (media di 27,4 morti celibi per litiasi biliare). Comunque i relativi quozienti per 100.000 ab. dello stesso stato civile calcolati, previa sottrazione della popolazione al disotto dei 15 anni dal gruppo dei celibi, sono: per la litiasi biliare 0,6 per i celibi e 1,8 per i coniugati e i vedovi; per la colecistite 0,7 per i celibi e 2,4 per i coniugati e i vedovi.

Considerando egualmente la distribuzione per stato civile dei morti per *cirrosi del fegato* (media del periodo 1960-63 riferita alla distribuzione per stato civile del censimento 1961) si nota un accentramento maggiore di morti nel gruppo dei coniugati e vedovi rispetto a quello dei celibi e nubili, il che contrasta con la ben nota ipermortalità generale di coloro che sono generalmente privi di assistenza familiare. Va tuttavia sottolineato che nell'intero gruppo delle malattie dell'apparato digerente si manifesta una minore mortalità dei non sposati.

I relativi quozienti per 100.000 ab. dello stesso stato civile per i morti al disopra di 15 anni sono: 17,2 per i celibi e 49,5 per i coniugati e i vedovi; 8,1 per le nubili e 16,7 per le coniugate e le vedove.

#### RIASSUNTO

Calcolando i quozienti per 100.000 celibi/nubili e coniugati/vedovi per i morti per litiasi biliari e colecistite, si nota una netta prevalenza nel sesso femminile per le coniugate che hanno avuto certamente un numero medio di gravidanze superiore a quello delle nubili. La stessa prevalenza si nota, tuttavia, nel sesso maschile fra i morti per cirrosi epatica.

#### RESUME

En calculant les quotients par 100.000 célibataires et mariés/veufs pour les décédés par lithiase biliare et cholécystite, on remarque une nette prépondérance du sexe féminin pour ce qui concerne, en particulier, les femmes mariées, qui sans doute ont eu un plus grand nombre moyen de grossesses que les célibataires. On peut noter la même prépondérance, toutefois, chez le sexe masculin pour ce qui concerne les décédés par cirrhose hépatique.

#### SUMMARY

In the calculation of the quotients per 100,000 unmarried and married/widows, dead for bilious lithiasis and cholecystitis, a clear prevalence was found for women, particularly as far as married women are concerned, who have had, without doubt, an average number of pregnancies higher than that of the unmarried ones. The quotient shows the same prevalence, however, as to the male sex, for persons dead for cirrhosis of liver.

Prof. PASQUALE VISCONTI - Dott. PIETRO DELL'AERA - Dott. VINCENZO GUIDA  
 Dott. DOMENICO NAPOLITANO  
 dell'Ospedale Geriatrico « Gesù e Maria » di Napoli

## INDAGINE SULLE MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI TRA LE RICOVERATE DI UN OSPEDALE GERIATRICO DI MEDICINA NEL PERIODO 1951-1966

Lo scopo del nostro studio è quello di stabilire la frequenza con cui le malattie del fegato e delle vie biliari, subiettivamente e/o clinicamente rilevabili, si osservano nei soggetti femminili di età oltre i 60 anni. Esso è stato condotto in una comunità geriatrica ospedaliera mediante l'esame dei protocolli riguardanti 7.801 pazienti di sesso femminile dal 1951 al 1966.

Le pazienti sono state divise per età e per malattia (malattie del fegato e malattie delle vie biliari). L'incidenza delle malattie è molto bassa. Infatti sul totale di 7.801 pazienti osservate solamente 154 (2,0%) sono risultate affette da processi morbosi interessanti il fegato e/o le vie biliari. La maggior frequenza è stata riscontrata per entrambi i gruppi di malattie considerate nei soggetti di età compresa tra i 60 e 70 anni (tav. 1). Da questi dati si conclude quindi che rispetto ad altre malattie, e in particolar modo a quella arteriosclerotica con le sue varie localizzazioni, le malattie del fegato e delle vie biliari nel sesso fem-

TAV. 1 — RICOVERATE IN TOTALE E PER MALATTIE EPATOBILIARI NEL PERIODO DAL 1951 AL 1966, PER ETÀ

CLASSI DI ETA' (anni)	IN TOTALE		PER MALATTIE EPATOBILIARI								
			Malattie epatiche			Malattie biliari			TOTALE		
	N	Distrib. percent.	N	per 100 ricov. della stessa età	per 100 ricov. per mal. epatobil.	N	per 100 ricov. della stessa età	per 100 ricov. per mal. epatobil.	N	per 100 ricov. della stessa età	per 100 ricov. per mal. epatobil.
60-70 . . . .	4.324	55,4	58	1,3	37,7	29	0,7	18,8	87	2,0	56,5
71-80 . . . .	2.630	33,7	37	1,4	24,0	13	0,5	8,4	50	1,9	32,4
81 e + . . .	847	10,9	11	1,3	7,2	6	0,7	3,9	17	2,0	11,1
<b>TOTALE . .</b>	<b>7.801</b>	<b>100,0</b>	<b>106</b>	<b>1,4</b>	<b>68,9</b>	<b>48</b>	<b>0,6</b>	<b>31,2</b>	<b>154</b>	<b>2,0</b>	<b>100,0</b>

minile incidono in maniera irrilevante sulle cause di ricovero in ospedale geriatrico.

Purtroppo non è possibile compiere un raffronto tra i dati in nostro possesso ed altri omologhi, in quanto la bibliografia da noi consultata non riferisce altri studi similari e d'altra parte non si dispone per tutto il periodo da noi considerato dei dati relativi alla rilevazione effettuata dall'Istituto Centrale di Statistica dei dimessi dagli Istituti di cura.

#### RIASSUNTO

Gli Autori hanno studiato l'incidenza delle malattie del fegato e delle vie biliari su 7.801 pazienti di sesso femminile, ricoverate in ospedale geriatrico dal 1951 al 1966. Dal loro studio si rileva la bassa incidenza delle suddette malattie in tali soggetti, risultando esse infatti del 2,0% sul totale dei soggetti esaminati e riducendosi progressivamente con l'età degli stessi a differenza di altri processi morbosi, in particolar modo di quelli interessanti il sistema cardiovascolare.

#### RESUME

Les Auteurs ont étudié l'incidence des maladies du foie et des voies biliaires sur 7.801 femmes hospitalisées chez les hôpitaux pour personnes âgées de 1951 à 1966. De l'étude on relève l'incidence très réduite des dites maladies chez les personnes en question: 2,0% sur le total des personnes examinées, qui se réduit progressivement avec l'âge au contraire d'autres processus morbides, en particulier ceux relatifs au système cardiovasculaire.

#### SUMMARY

The Authors examined the incidence of the diseases of liver and bilious tracts on 7,801 women in-patients of geriatric hospitals from 1951 to 1966. The study shows the low incidence of the above said diseases in these patients: 2.0% on all examined persons. This percentage decreases progressively with the aging of persons observed, in opposition to the behaviour of other morbid processes, in particular those regarding the cardiovascular system.

## L'INFLUENZA DELLA TERAPIA SULLA PROGnosi DELLA CIRROSI EPATICA

Le ricerche sulla cirrosi epatica sono rese particolarmente difficili da una serie di motivi fra i quali spiccano:

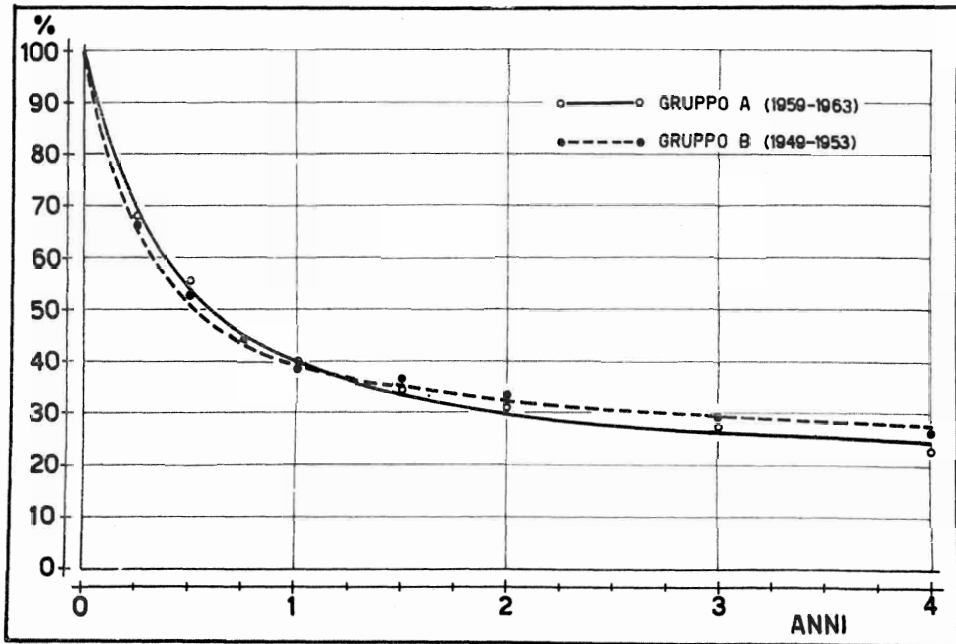
— la varietà dei fattori eziopatogenetici e la frequente difficoltà di individuarli;

— il decorso relativamente lungo, che solo in parte si svolge in ambiente ospedaliero;

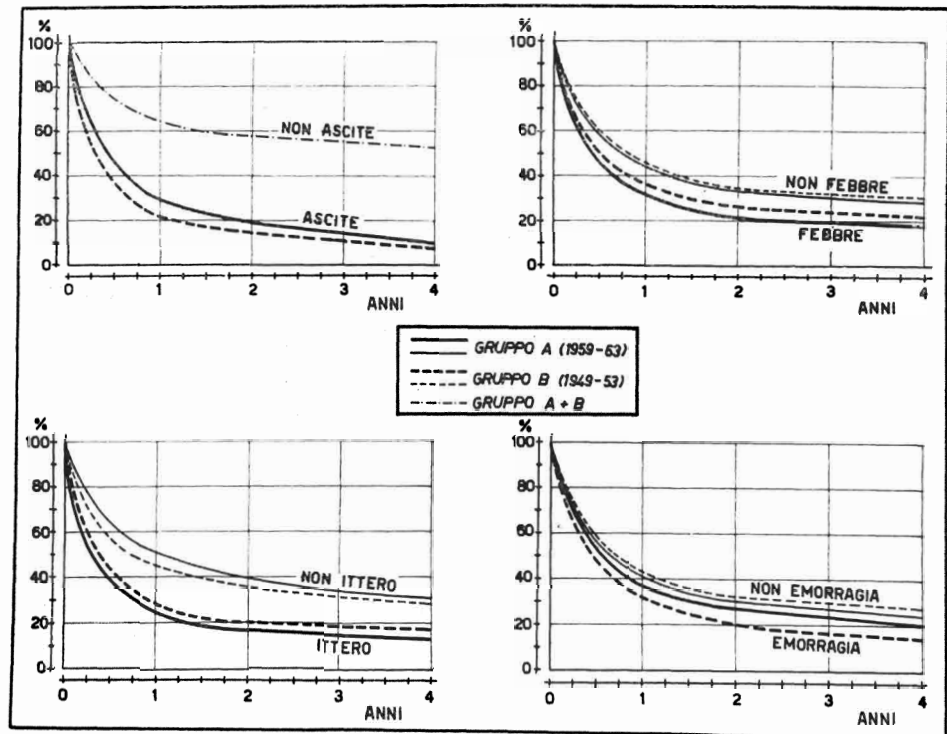
— la difficoltà di stabilire il momento d'inizio della malattia, che spesso si trascina subdolamente per diverso tempo, prima di manifestarsi in forma conclamata.

Nonostante queste difficoltà, le cifre di sopravvivenza fornite dai vari Autori, concordano in modo sorprendente (1, 2, 4, 5, 6, 7). Esse indicano che la cirrosi epatica è caratterizzata da percentuali medie di sopravvissuti che si aggirano sul 40-50% dopo un anno dall'accertamento della malattia o comunque dal primo ricovero, mentre dopo tre anni solo il 15-30% dei pazienti risulta ancora vivo. Su questa prognosi hanno influenza discutibile, e comunque scarsa, il sesso, l'età e lo stato funzionale del fegato quale emerge dagli esami di laboratorio. Importanza notevole in senso peggiorativo assumono la presenza di ascite, di ittero, di varici esofagee, di emorragie cutanee e mucose, di febbre e di disturbi della coscienza. La cirrosi ipertrofica ha sicuramente una prognosi più benigna.

I motivi di difficoltà esposti all'inizio, relativi allo studio prognostico della cirrosi, si ingigantiscono quando ci si prospetti il problema dell'influsso che sulla sopravvivenza assumono le varie terapie. Tuttavia anche su questo problema le opinioni degli Autori sono sorprendentemente concordanti nell'indicare la scarsa o nessuna influenza esercitata dagli odierni mezzi terapeutici, il cui valore resta quindi prevalentemente sintomatico (1, 3, 4, 6). Sono particolarmente indicativi in proposito i dati di Justin-Besançon e Collaboratori (6), di Creutzfeld (4) e quelli ricavati da una ricerca svolta recentemente nel nostro Istituto (1) su una serie di cirrosi epatiche prevalentemente etiliche (sono state comunque



Graf. 1 — Percentuali di sopravvissuti in due gruppi di cirrotici osservati in periodi diversi.



Graf. 2 — Percentuali di sopravvissuti in due gruppi di cirrotici osservati in periodi diversi, secondo la presenza di alcuni segni clinici.

escluse le cirrosi post-colangitiche, le sclerosi da stasi, le emocromatosi). Il grafico 1 dimostra chiaramente come non vi sono differenze nella sopravvivenza, calcolata dal 1° ricovero, fra un gruppo di pazienti cirrotici (92 casi) osservati nel periodo 1949-53 ed un altro (83 casi) esaminato nel periodo 1959-63. Neppure il calcolo della sopravvivenza eseguito a partire dalla comparsa dei primi sintomi della malattia ha potuto evidenziare differenze significative. Alle stesse conclusioni ha infine portato la scomposizione della casistica in rapporto alla presenza o meno di alcune caratteristiche cliniche di valore prognostico (graf. 2).

#### RIASSUNTO

Vengono riferite alcune osservazioni sull'evoluzione prognostica della cirrosi epatica ed in particolare sull'influenza esercitata dall'attuale terapia. Tenuto conto dei vari problemi di natura eziopatogenetica e di precocità diagnostica, esiste una sorprendente concordanza da parte di svariati Autori nell'affermare la grave evoluzione della malattia una volta instaurata e nel fornire cifre di mortalità attorno al 40-50% entro l'anno dal primo ricovero. In base all'esperienza degli Autori le varie curve di sopravvivenza non mostrano nessuna significativa variazione fra i pazienti osservati qualche decina di anni fa e i pazienti osservati nel periodo attuale. I più recenti e numerosi presidi terapeutici, di cui quest'ultimo gruppo di pazienti aveva beneficiato, paiono pertanto possedere un valore prevalentemente sintomatico.

#### RESUME

On présente quelques observations sur l'évolution pronostique de la cirrhose du foie et, en particulier, sur l'influence exercée par la thérapie actuelle. Compte tenu des divers problèmes de nature étiopathogénétique et de précocité diagnostique, on remarque une concordance surprenante de plusieurs Auteurs pour ce qui concerne l'évolution très grave de la maladie après son apparition, si bien que le pourcentage de mortalité de 40-50% dans une année après la première hospitalisation. Sur la base de l'expérience des Auteurs, les diverses courbes de survie ne montrent pas de variations significatives entre les malades observés il y a quelques dizaines d'années et les malades observés à présent. Les nombreux moyens thérapeutiques les plus récents (dont ce dernier groupe de malades a bénéficié) semblent avoir pourtant une valeur surtout symptomatique.

#### SUMMARY

Some remarks are made on the prognostic evolution of hepatic cirrhosis and, particularly, on the influence exerted by the present therapeutics. When considering the different problems of etiopathogenic nature and of diagnostic precocity, several Authors surprisingly agree in the assertion of the serious evolution of the disease after the onset and in the indication of a mortality percentage of 40-50% within a year from the first hospitalization. On the basis of the experience of the Authors, the different survival curves do not show a significant shift between patients observed some ten years ago and patients observed at present. The more recent and numerous therapeutic means utilized for the latter group of patients, seem therefore to have a prevalently symptomatic value.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) ASTORRI E., BIANCHI C., MALAGNINO G.: *La Settimana Medica*, 54, 321, 1966.
- (2) BRUNNER E., RISSEL E., STEFANELLI N., WEWALKA F.: *Wien. Klin. Wschr.*, 74, 833, 1962.
- (3) COPPO M., BONATI B. e Coll.: *Relaz. 66° Congresso Soc. Ital. Medic. Int.* 1965. Ed. L. Pozzi, Roma.
- (4) CREUTZFELD W.: *Atti del Simposio su « La cirrosi epatica »*. Milano, 1966. Ed. Minerva Medica, Torino.
- (5) HÄLLÉN J., KROOK H.: *Acta Med. Scand.*, 173, 479, 1963.
- (6) JUSTIN-BESANÇON L., PEQUIGNOT H., ETIENNE J. P., CHRISTOFOROV B.: *La Presse Medicale*, 73, 1393, 1965.
- (7) UFER CH., DÖLLE W., MARTINI G. A.: *Internist*, 7, 43, 1966.

**CHIUSURA DEL SIMPOSIO**





Prof. GIUSEPPE DE MEO - *Presidente dell'Istituto Centrale di Statistica*

E' con viva soddisfazione che ho constatato il successo di questo quarto Simposio, successo dovuto all'elevato livello delle relazioni e delle comunicazioni, svolte con rigore di trattazione da autorevoli docenti e studiosi, ed agli interessanti interventi che hanno conferito vivacità alla discussione e prestigio al nostro cordiale incontro. L'iniziativa dell'Istituto, a mio parere, deve quindi considerarsi largamente positiva soprattutto perché la calorosa adesione del mondo medico testimonia ormai la convinzione che solo attraverso l'indagine quantitativa può conseguirsi una conoscenza approfondita dei complessi fenomeni della medicina, della biologia, della genetica.

Il tema che è stato dibattuto è indubbiamente di grande interesse scientifico e sociale. Nei due giorni dei nostri lavori sono stati anzitutto approfonditi numerosi problemi connessi con l'utilizzazione delle statistiche generali nello studio delle malattie epatobiliari; i relatori hanno acutamente messo a fuoco il contributo proficuo che esse possono fornire nel quadro delle ricerche epidemiologiche, suggerendo importanti perfezionamenti da apportare specialmente alla classificazione nosologica, che, del resto, come ogni classificazione, è in continuo aggiornamento: l'Istituto non mancherà di tenere presenti questi preziosi suggerimenti.

A interessantissime conclusioni hanno portato le relazioni riguardanti le analisi di dati clinici svolte con l'ausilio di tecniche statistiche di avanguardia. Queste conclusioni, riferite specialmente all'epatite virale e alla cirrosi epatica, hanno riguardato sia l'incidenza delle varie cause morbose, sia le difficoltà diagnostiche e la possibilità di utilizzazione di indici discriminanti, sia alcuni criteri e orientamenti prognostici; sono state analizzate con dovizia di particolari la frequenza e la significatività di associazioni di caratteri clinici e biometrici, la validità e i limiti delle attuali terapie, la valutazione comparativa dei risultati degli interventi chirurgici nella terapia di alcune affezioni delle vie biliari ed altri interessanti aspetti delle malattie epatiche. Digni di incoraggiamento e spesso anche di grande considerazione sono altresì quegli studi che, pur facendo ricorso a tecniche statistiche meno avanzate, testimoniano pur sempre il progressivo diffondersi tra gli studiosi di

scienze mediche di un nuovo promettente atteggiamento mentale nei confronti dell'analisi quantitativa dei fenomeni naturali.

La discussione generale e gli interventi hanno messo in evidenza la importanza, a beneficio della scienza, del coordinamento delle ricerche e dell'attuazione di una più stretta e continua cooperazione tra cultori di scienze mediche e biologiche da una parte e cultori di statistica dall'altra. Abbiamo così avuto modo di constatare ancora una volta che, come diceva circa un secolo fa un illustre statistico italiano, Angelo Messedaglia, « anche sotto il freddo involucro delle cifre, fra quelle schiere, in apparenza tanto impassibili, che formano l'ordito dei documenti statistici palpita pur sempre la vita e possono ascondersi i più formidabili problemi dell'umanità ».

## ELENCO DEI PARTECIPANTI

(Con \* i partecipanti che hanno presentato relazione o comunicazione)

- \* AGOSTONI Angelo - *Milano*
- AJELLO Luigi - *Roma*
- ALBANO Ottavio - *Bari*
- \* ALBERTINI-PETRONI Vincenzo - *Roma*
- ALELLA Alfredo - *Torino*
- ALIBERTI Umberto - *Roma*
- \* ALICINO Riccardo - *Roma*
- ALISI Alessandro - *Roma*
- \* AMATO Vittorio - *Palermo*
- ANDREANI Domenico - *Roma*
- ANTICO Giuseppe - *Ferrara*
- ANTONELLI Federigo - *Roma*
- ANTONELLI Ferruccio - *Roma*
- ANTONINI Francesco M. - *Firenze*
- ANTONIOTTI Ferdinando - *Sassari*
- ARA Marisa - *Napoli*
- ARGHITTU Cristino - *Roma*
- ARIANO Giovanni - *Firenze*
- ARICO' Mario - *Palermo*
- \* ASTORRI Ettore - *Parma*
- ATTILI Rodolfo - *Potenza*
- AVONDO-BODINO Giuseppe - *Milano*
- \* BALDINETTI Alessandro - *Roma*
- \* BALESTRIERI Giovan Giuseppe - *Napoli*
- BARBAGALLO SANGIORGI Giuseppe - *Palermo*
- BARBERI Benedetto - *Roma*
- \* BARBERI Maurizio - *Roma*
- \* BARBIERI Enrica - *Roma*
- BARCHIESI Aldo - *Roma*
- BASCHIERI Lidio - *Roma*
- BASERGA Angelo - *Ferrara*
- BASILE Rino Cesare - *Roma*
- \* BASSETTI Dante - *Genova*
- BAZZANELLA Fabio - *Perugia*
- BELLI Lino - *Milano*
- BENASSI Enrico - *Torino*
- BENVESTITO Vincenzo - *Bari*
- BERARDI Antonio - *Sassari*
- BERGAMINI Giuseppe - *Trieste*
- BERLINGUER Giovanni - *Roma*
- \* BEVERE Lorenzo - *Roma*
- BIAGINI Carissimo - *Sassari*
- BIANCHI Carlo - *Parma*
- BOER Gigino E. - *Portogruaro (Venezia)*
- \* BOGGIANO C. Alberto - *Siena*
- BOLDRINI Marcello - *Roma*
- BONADIES Antonio - *Roma*
- BONATI Bruno - *Modena*
- BONFIGLIO Giovanni - *Roma*
- \* BONOMOLO Antonio - *Roma*
- BOSCO Isidoro - *Palermo*
- BOSELLI Alfredo - *Milano*
- BOSSA Guido - *Napoli*
- BRAIBANTI Tullio - *Parma*
- \* BRAITTO Assunta - *Genova*
- BRAMBILLA Francesco - *Milano*
- BRANCOLI Mario - *Firenze*
- \* BRUNO Vincenzo - *Pisa*
- BUONANNO Giuseppe - *Napoli*
- BURLINA Angelo - *Oderzo (Treviso)*
- BUSINCO Lino - *Roma*
- CACCIAFESTA Remo - *Roma*
- CACCURI Scipione - *Napoli*
- \* CAIRELLA Michelangelo - *Roma*
- CALCOPIETRO Michelangelo - *Roma*
- CANAPERIA Giovanni Alberto - *Roma*
- \* CANELLA Carlo - *Ferrara*
- CANNELLA Salvatore - *Roma*
- \* CANTARELLI Ivanoe - *Roma*
- CAPO ARNO - *Roma*
- \* CAPOBIANCO Guido - *Napoli*
- CAPORALE Margherita - *Roma*
- \* CAPPELLA Silvestro - *Roma*
- CAPRA Piera - *Roma*
- CAPRONI Aldo - *Roma*
- CARANTI Elio - *Roma*
- CARDINI Antonio - *Roma*
- CARFORA Otello - *Chianciano Terme (Siena)*
- CARRA Giorgio - *Roma*

- \* CASALI Giuseppe - *Modena*  
 CASSANDRO Manlio Livio - *Bari*  
 CASTAGNA Giancarlo - *Roma*  
 CASTAGNA Pietro - *Cagliari*  
 CATANIA Giuseppe - *Roma*  
 CAVALLO Giorgio - *Torino*  
 CAVAZZUTI Francesco - *Modena*
- \* CECI Aldo - *Roma*  
 CEINO Onofrio - *Roma*  
 CENTI Angelo - *Roma*
- \* CERVI Marta - *Roma*  
 CERVINI Claudio - *Roma*  
 CHIARINI A. - *Camerino (Macerata)*  
 CHIASSINO Giuseppe - *Bari*  
 CICERO Leonardo - *Roma*  
 CIFARELLI Alessandro - *Roma*  
 CIMMINO Aldo - *Roma*  
 CIRENEI Anacleto - *Roma*
- \* CIUCCI Giancarlo - *Roma*  
 COCCHINI Claudio - *Roma*  
 COLANTONI Marcello - *Roma*  
 COLARIZI Arrigo - *Roma*
- \* COLLETTI Alfredo - *Roma*  
 COLOMBI A. - *Milano*  
 CONDORELLI Luigi - *Roma*
- \* CONTI Antonio - *Roma*  
 \* CONTI Sergio - *Ancona*  
 \* CONTRO Luigi - *Milano*  
 COPPO Mario - *Modena*  
 COPPOTELLI Luigi - *Roma*
- \* COSMACINI Giorgio - *Milano*  
 \* COSTA Fiorentino - *Milano*  
 COSTANZO Alessandro - *Roma*  
 COSTOLONI Giuliano - *Roma*  
 CRAMAROSSA Saladino - *Roma*  
 CRAVARIO Angelo - *Torino*  
 CRESPI Massimo - *Roma*
- \* CROSTI Pierfranco - *Milano*  
 CUCINOTTA Ugo - *Messina*  
 CUGURRA Franco - *Trieste*  
 D'AGATA Carmelo - *Roma*  
 DAGIANTI Armando - *Roma*  
 D'ALFONSO Guido - *Napoli*
- \* DAMIANI Silvio - *Roma*  
 DANIELE Giovanni Maria - *Roma*  
 D'AVACK Pietro Agostino - *Roma*  
 DE CASTRO Diego - *Torino*  
 DE FILIPPI Pier Giuseppe - *Torino*
- \* DELL'AERA Pietro - *Napoli*  
 DEL MONTE Genesio Eugenio - *Roma*  
 DELOGU Severino - *Roma*
- \* DEL PRETE Salvatore - *Milano*  
 \* DEL REGNO Francesco - *Napoli*  
 DEL VECCHIO Gaetano - *Roma*  
 DE MARCO Sebastiano - *Roma*
- \* DE MARIA Aldo - *Catania*  
 \* DE MARTIIS Michele - *Roma*  
 DE MEO Giuseppe - *Roma*  
 DE PETRA Giuseppe - *Roma*
- DE PETRA Vincenzo - *Busto Arsizio (Varese)*
- \* D'ERAMO Nello - *Avezzano (L'Aquila)*
- \* DE RITIS Fernando - *Napoli*  
 DE VERGOTTINI Mario - *Roma*  
 DI COMITE Luigi - *Bari*  
 DI DONNA Pietro - *Roma*  
 DI GUGLIELMO Bruto - *Roma*  
 DI LOLLO Giulio Claudio - *Roma*  
 DI MACCO Gennaro - *Roma*  
 DINA Mario Alberto - *Sassari*
- \* DI PIETRANTONI Francesco - *Milano*  
 DI RAIMONDO Francesco - *Roma*  
 DI STASO Salvatore - *Bari*  
 DISTEFANO Gioacchino - *Catania*  
 DOBRILLA Giorgio - *Padova*  
 DONATI Antigono - *Roma*  
 EMANUELLI Filippo - *Roma*
- \* FABIANI Marcello - *Roma*  
 FABIO Ugo - *Modena*
- \* FABRI Sandro - *Roma*  
 FAGGIANI Antonio - *Roma*  
 FAGIOLO Umberto - *Padova*  
 FARACO Pompeo - *Roma*  
 FAVILLI Giovanni - *Bologna*  
 FAVUZZI Enrico - *Roma*  
 FEDERICI Fausto - *Roma*  
 FEDERICI Nora - *Roma*  
 FERRARA Francesco - *Roma*  
 FICARI Antelio - *Roma*  
 FICHERA Cirino - *Roma*  
 FIDANZA Flaminio - *Perugia*  
 FIGA-TALAMANCA Mario - *Roma*  
 FINARDI Giorgio - *Pavia*  
 FIORINI Gottardo - *Chianciano Terme (Siena)*  
 FISICARO Angelo - *Roma*  
 FORTUNATI Paolo - *Bologna*  
 FRANCESCONI Athos - *Roma*
- \* FRASCINO Maria - *Roma*  
 FREZZA Gaetano - *Roma*  
 FRUGONI Cesare - *Roma*
- \* FUA' Corrado - *Ancona*  
 GABBRIELLI Luigino - *Roma*  
 GAFFI Assihero - *Roma*
- \* GALANTI Bruno - *Napoli*  
 GALANTINO Fausto - *Palermo*  
 GALASSO Francesco - *Roma*  
 GALATIOTO Innocenzo - *Roma*  
 GALEOTTI Guido - *Roma*  
 GALLO Vittorio - *Mortara (Pavia)*  
 GALLONI Marina - *Roma*
- \* GALLUS Giuseppe - *Milano*  
 GAMBELLI Giancarlo - *Roma*  
 GARGANI Guglielmo - *Firenze*  
 GASBARRINI Gianni - *Sora (Frosinone)*
- \* GATTO Bernardo - *Roma*  
 \* GEMELLI Piero - *Milano*  
 GENOESE Vincenzo - *Roma*

- GERIN Cesare - *Roma*  
 GHEMI Francesco - *Torino*  
 GIANGRANDI Enrico - *Torino*  
 GIANNONE Antonino - *Roma*  
 \* GIOANNINI Paolo - *Siena*  
 \* GIOVANNELLI Carlo Alberto - *Milano*  
 \* GIOVANNUZZI Salvatore - *Roma*  
 GIUSTI Franco - *Roma*  
 \* GIUSTI Giuseppe - *Napoli*  
 GOIDANICH Italo Federico - *Pavia*  
 GOLINI Antonio - *Roma*  
 GOTTI Demos - *Bologna*  
 \* GRANATA Angelo - *Messina*  
 \* GRASSI Giuseppe - *Roma*  
 GRILLI Vito - *Roma*  
 \* GUALTIERI Gualtiero - *Avezzano (L'Aquila)*  
 GUARINI Luigi - *Trieste*  
 \* GUARINI Renato - *Roma*  
 \* GUARINIERI Eugenio - *Roma*  
 GUERRERI Gaetano - *Roma*  
 GUERRIERI Giuseppe - *Bari*  
 \* GUERZONI Ludovica - *Roma*  
 \* GUIDA Vincenzo - *Napoli*  
 \* GUZZANTI Elio - *Roma*  
 \* IADEVAIA Francesco - *Roma*  
 \* IANNARONE Generoso - *Roma*  
 ISOLABELLA Luigi - *Roma*  
 \* JANNUZZI Clotilde - *Genova*  
 LANG Carlo Alberto - *Trieste*  
 LANTIERI Alfredo - *Roma*  
 LAPICCIRELLA Vincenzo - *Firenze*  
 LA ROCCA Vincenzo - *Roma*  
 LASORSA Giovanni - *Roma*  
 \* LATESSA Enzo - *Roma*  
 \* L'ELTORE Giovanni - *Roma*  
 \* LEONI Mario - *Roma*  
 \* LIBERTINI Gaetano - *Roma*  
 LISI Beniamino - *Perugia*  
 LISTA Luigi - *Roma*  
 LIVI BACCI Massimo - *Firenze*  
 \* LOMANTO Bruno - *Milano*  
 LONIGRO Mario - *Matera*  
 Lo SCHIAVO Roberto - *Roma*  
 \* LUCHELLI Paolo E. - *Milano*  
 LURA' Antonio - *Reggio nell'Emilia*  
 MACCAGARO Giulio A. - *Milano*  
 \* MACCHIORO Gino - *Trieste*  
 \* MAGRIS Dario - *Trieste*  
 MAIDA Bernardo - *Roma*  
 MALAGUZZI VALERI Orazio - *Roma*  
 \* MALTARELLO Agostino A. - *Roma*  
 \* MANETTI Mario - *Milano*  
 MANFREDI Dante - *Viterbo*  
 MANINI Giorgio - *Giulianova (Teramo)*  
 \* MARANGONI Luigi - *Milano*  
 \* MARCOLONGO Ferdinando - *Siena*  
 MARINELLI Marina - *Bologna*  
 \* MARLETTA Mario - *Roma*  
 MAROTTA Michele - *Roma*  
 MARTELLI Tommaso - *Roma*  
 MARTORANA Ferdinando - *Roma*  
 MASTROBUONO Michele - *Roma*  
 MASTROJACOVO Alessandro - *Roma*  
 \* MATTIOLI Giorgio - *Modena*  
 \* MAURIZI Pio - *Roma*  
 MAURIZIO Eugenio - *Roma*  
 MAZZOLI Gian Paolo - *Bologna*  
 MEDICI Giuseppe - *Roma*  
 MELI Salvatore - *Catania*  
 MELIS Marco - *Roma*  
 MENICHETTI Paolo - *Perugia*  
 MENNONNA Gerardo - *Firenze*  
 MESSINA Baldassare - *Perugia*  
 MEZZINA Corrado - *Napoli*  
 \* MIGLIORINI Vincenzo - *Roma*  
 MILAZZO Francesco - *Milano*  
 MOLINO Gian Paolo - *Torino*  
 \* MONACO Francesco - *Ancona*  
 \* MONACO Giorgio - *Roma*  
 MONTELEONE Remo - *Roma*  
 \* MONTENERO Pasquale - *Roma*  
 MONTI Adriano - *Roma*  
 MORALDI Mino - *Roma*  
 MORANDO Angelo E. - *Genova*  
 MORGANTI Pietro - *Roma*  
 MOSTACCI Dario - *Roma*  
 MOTOLESE Mario - *Roma*  
 MUTTINI CONTI Germana - *Torino*  
 NACCARATO Remo - *Padova*  
 NAPOLITANO Antonio - *Roma*  
 \* NAPOLITANO Domenico - *Napoli*  
 \* NARDOVINO Luciano - *Roma*  
 \* NASTA Giuseppe - *Roma*  
 \* NATALE Marcello - *Roma*  
 \* NATALINI Ernesto - *Roma*  
 NAZZARO Paolo - *Roma*  
 NICODEMO Giuseppe - *Fumone (Frosinone)*  
 NICOLOSI Gioachino - *Roma*  
 NICROSINI F. - *Pavia*  
 OLIVA Luigi - *Siena*  
 OLIVIERI Armando - *Roma*  
 ORLANDI Francesco - *Camerino (Macerata)*  
 \* ORSINI Mario - *Napoli*  
 PACCAGNELLA Bruno - *Ferrara*  
 PACILIO Vincenzo - *Roma*  
 PALMARINI Guido - *Chieti*  
 PALUMBO R. - *Perugia*  
 PANCHERI Giovanni - *Roma*  
 PANE Gaetano - *Napoli*  
 \* PAOLUCCI Salvatore - *Ancona*  
 \* PAPAGNI Leonardo - *Milano*  
 PARENTI Giuseppe - *Firenze*  
 PASOTTI Carlo - *Pavia*

- PASTORE Giuseppe - *Roma*  
 PAVONI Pietro - *Roma*  
 PEDRONI Fernando - *Roma*  
 PELLEGRINI Piero - *Padova*  
 PENNINO Carmelo - *Palermo*  
 \* PESCE Guglielmo - *Roma*  
 PEZZI Giuseppe - *Roma*  
 PIAZZA Marcello - *Napoli*  
 PICARDI Carlo - *Roma*  
 PICCARI Pier Luigi - *Roma*  
 \* PICCHIOTTI Rodolfo - *Roma*  
 \* PICCININO Felice - *Napoli*  
 PICCO Augusto - *Torino*  
 PICCONI Luigi Mario - *Genova*  
 PIRO Carlo - *Roma*  
 PISI Emilio - *Bologna*  
 \* POLICHETTI Enrico - *Venezia*  
 POLZELLA Armando - *Roma*  
 PONS Renato - *Roma*  
 PORZIA Elvira - *Roma*  
 PREZIOSI Paolo - *Napoli*  
 PROVVIDENZA Gaetano - *Roma*  
 PUDDU Vittorio - *Roma*  
 PULITANO' ARCUDI Eusebio - *Reggio Calabria*  
 PUSINO Guido - *Roma*  
 \* QUATTROCCHI Gaetano - *Roma*  
 RAGAZZI Carlo Alberto - *Milano*  
 \* RAIMONDO Francesco - *Roma*  
 \* REMELLI Luciano - *Ferrara*  
 REZZA Emiliano - *Roma*  
 RICCIARDELLI Corrado - *Napoli*  
 \* RIGO Roberto - *Modena*  
 RIVOSCECCHI Vittorio - *Roma*  
 RIZZI Italo - *Padova*  
 ROSI Vittorio E. - *Roma*  
 \* ROSSI Fulvio - *Roma*  
 \* ROSSI Giuseppe - *Avezzano (L'Aquila)*  
 \* RUGGIERO Giuseppe - *Napoli*  
 RUSSO Giovanni - *Catania*  
 RUSSO Giuseppe - *Roma*  
 \* SALOMONE Giuseppe - *Roma*  
 SALVEMINI Tommaso - *Roma*  
 SALVINI Michele - *Pavia*  
 SANTACROCE Guido - *Roma*  
 \* SANTI Pierluigi - *Roma*  
 \* SANTORO Vincenzo - *Napoli*  
 \* SCALISE Giorgio - *Siena*  
 \* SCIACCHITANO Antonello - *Milano*  
 SCIALPI Erminio - *Ferrara*  
 \* SCIPIONI Giancarlo - *Roma*  
 SCOGLIO Giuseppe - *Roma*  
 SCROCCA Pasquale - *Napoli*  
 \* SECCHI Gian Carlo - *Milano*  
 SEGANTI Alessandro - *Roma*  
 SEGRE Giorgio - *Camerino (Macerata)*  
 SEPPILLI Alessandro - *Perugia*  
 \* SERIO Angelo - *Roma*  
 SERVI Marco - *Roma*  
 SETTE Ignazio - *Roma*  
 \* SETTI Alberto - *Modena*  
 SGAMBATI PASTENA Mario - *Napoli*  
 SGRO Nicola - *Roma*  
 SIBILIO Erminio - *Roma*  
 SICILIANO Guido - *Roma*  
 SIGNORINI Lorenzo F. - *Camerino (Macerata)*  
 SIRTORI Carlo - *Milano*  
 SOCCORSI Franco - *Roma*  
 \* SODANI Francesco - *Roma*  
 \* SOLMI Guido - *Modena*  
 \* SOMOGYI Stefano - *Palermo*  
 SONNINO Eugenio - *Roma*  
 SOTGIU Giulio - *Bologna*  
 SPADA Duilio - *Roma*  
 \* SPOSITO Mario - *Roma*  
 SPRINGHETTI Antonio - *Pavia*  
 \* STORICI Enrico - *Trieste*  
 \* STORNELLI Rodolfo - *Roma*  
 SULPRIZIO Flavia - *Roma*  
 \* TAMPIERI Orio - *Roma*  
 \* TASSARA Angela - *Genova*  
 \* TEOFILI Maria Teresa - *Roma*  
 \* TOLENTINO Paolo - *Genova*  
 TONELLI Enrico - *Bologna*  
 TONTILO Giuseppe - *Pisa*  
 TRAIETTA Tommaso - *Roma*  
 TRAVERSA Francesco Paolo - *Roma*  
 TRENTI Andrea - *Roma*  
 \* TRINCAS Mario - *Ferrara*  
 \* TRIPODI Paolo - *Roma*  
 TROCCOLI Rosario - *Roma*  
 \* TUCCI Giorgio - *Roma*  
 TUMINO Giovanni - *Roma*  
 TURCO Gianluigi - *Torino*  
 UGGE' Albino - *Padova*  
 UNGARI Camillo - *Roma*  
 \* VALDONI Pietro - *Roma*  
 VALENTE Giovanni - *Avellino*  
 VALENTI G. V. - *Imola (Bologna)*  
 \* VALERI Luciano - *Roma*  
 VARCASIA Eugenio - *Cassino (Frosinone)*  
 VECCHI Luigi - *Roma*  
 VERGA Pietro - *Napoli*  
 VERME Giorgio - *Siena*  
 \* VETERE Carlo - *Roma*  
 VIGLIANI Enrico - *Milano*  
 VILLA Luigi - *Milano*  
 VIOLANTI Araldo - *Roma*  
 VISCO Gabriella - *Roma*  
 \* VISCONTI Pasquale - *Napoli*  
 \* VISIOLI Odoardo - *Parma*  
 VITALI Ornello - *Roma*  
 VITAMIA Panfilo - *Roma*  
 VITIELLO Mario - *Roma*  
 \* ZUCCONI Vincenzo - *Trieste*

# Principali pubblicazioni ISTAT

## PUBBLICAZIONI PERIODICHE

### **Bollettino mensile di statistica**

La più completa ed autorevole raccolta di dati continuamente aggiornati concernenti tutti i più notevoli aspetti dell'andamento demografico, sociale, economico e finanziario, anche con ampi riferimenti all'andamento internazionale.

Abbonamento annuo L. 15.000 (per l'estero: L. 23.000). Ogni fascicolo L. 2.000.

### **Sintesi grafica della vita economica italiana**

Raccolta di grafici relativi all'andamento mensile dei principali fenomeni interessanti la vita nazionale.

Abbonamento annuo L. 8.000 (per l'estero: L. 10.000). Ogni fascicolo L. 1.000.

### **Statistica mensile del commercio con l'estero**

Unica documentazione statistica ufficiale sul commercio dell'Italia con l'estero; fornisce, per un esteso numero di merci, l'andamento mensile delle importazioni e delle esportazioni da e per i principali Paesi.

Abbonamento annuo L. 21.000 (per l'estero: L. 29.000). Ogni fascicolo L. 2.500.

### **Notiziario ISTAT**

Fornisce essenziali e tempestivi dati di prima mano sugli sviluppi della congiuntura economica nel campo della produzione agraria e industriale, dei prezzi, dei trasporti, del commercio interno, degli scambi internazionali, come pure dati relativi alle statistiche demografiche, sanitarie e sociali, dati che vengono poi pubblicati in forma più analitica nel « Bollettino mensile di statistica » e nella « Statistica mensile del commercio con l'estero ».

Serie 1, Attività produttiva (10 fogli): abbonamento annuo L. 10.000 (estero: L. 15.000); una copia L. 100.

Serie 2, Prezzi e salari (4 fogli): abbonamento annuo L. 9.000 (estero: L. 14.000); una copia L. 100.

Serie 3, Popolazione (5 fogli e un supplemento decadale): abbonamento annuo L. 6.000 (estero: L. 8.000); una copia L. 100.

### **Tutte le serie del Notiziario ISTAT**

Abbonamento annuo L. 20.000 (per l'estero: L. 28.000).

### **Tutti i periodici**

Abbonamento annuo L. 55.000 (per l'estero: L. 82.000).

### **Tutti i periodici (con esclusione della sola « Statistica mensile del commercio con l'estero »)**

Abbonamento annuo L. 38.000 (per l'estero L. 58.000).

## PUBBLICAZIONI ANNUALI

### **Annuario statistico italiano**

Classica e fondamentale pubblicazione, riporta in forma organica e completa tutti i dati riflettenti i molteplici aspetti della complessa attività nazionale nel campo sociale, economico, finanziario. Contiene, inoltre, aggiornati dati statistici internazionali.

Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 4.000.

### **Compendio statistico italiano**

Sintetizza, in semplici tabelle numeriche di facile lettura ed attraverso appropriate illustrazioni e rappresentazioni grafiche, i dati fondamentali della vita economica, demografica e sociale e fornisce un quadro panoramico della corrispondente situazione degli altri principali Paesi del mondo.

Il volume 1970 è in vendita al prezzo di L. 1.500.

### **Annuario di statistiche provinciali**

Raccolta sistematica di dati provinciali relativi ai principali fenomeni demografici, economici e sociali.

Il volume 1970 è in vendita al prezzo di L. 8.000.

### **Annuario statistico dei Comuni italiani**

Contiene, distintamente per Comune, l'analisi dettagliata dei principali fenomeni economici, demografici e sociali.

Il volume 1958 è in vendita al prezzo di L. 3.000.

### **Annuario di statistiche demografiche**

Comprende tutte le statistiche sui fenomeni demografici riguardanti il movimento della popolazione secondo gli atti dello stato civile e il movimento anagrafico.

Il volume 1967 è in vendita al prezzo di L. 9.000.

### **Popolazione e movimento anagrafico dei Comuni**

Contiene, distintamente per Comune, i dati della superficie territoriale, del movimento naturale ed anagrafico dell'anno e della popolazione residente alla fine dell'anno. Vi figurano anche numerose tavole riepilogative e l'elenco delle variazioni territoriali avvenute durante l'anno.

Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 3.000.

### **Annuario di statistiche sanitarie**

Riunisce le statistiche sulle cause di morte, sulle strutture e sull'attività degli Istituti di cura pubblici e privati, sulle malattie infettive e diffuse soggette a denuncia obbligatoria, sui nati deformati e sugli aborti.

Il volume 1967 è in vendita al prezzo di L. 12.000.

### **Annuario statistico dell'assistenza e della previdenza sociale**

Pubblicazione nella quale vengono statisticamente illustrati i principali aspetti dell'assistenza sociale in Italia e le più notevoli forme di attività svolte dai vari Istituti nel settore della previdenza sociale.

Il volume 1968 è in vendita al prezzo di L. 8.000.



## Segue : **PUBBLICAZIONI ANNUALI**

### **Annuario statistico dell'istruzione italiana**

Quadro statistico completo ed aggiornato della situazione scolastica del Paese, attraverso dati sui vari rami d'insegnamento esaminati sotto i più interessanti aspetti dell'ordinamento degli studi e dei risultati conseguiti dagli iscritti.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 6.000.

### **Annuario delle statistiche culturali**

Documentazione ufficiale completa sulle principali attività culturali concernenti, tra l'altro, la produzione libraria, la pubblicazione di riviste scientifiche, la stampa periodica, le biblioteche, ecc.  
Il volume 1969-70 è in vendita al prezzo di L. 4.000.

### **Annuario di statistiche giudiziarie**

Ampla documentazione statistica dell'attività giudiziaria civile e penale e dei principali fenomeni nel campo della criminalità.  
Il volume 1967 è in vendita al prezzo di L. 7.000.

### **Annuario di statistica agraria**

Riunisce tutti i dati più significativi dell'economia agricola italiana riportati nelle pubblicazioni mensili.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 4.500.

### **Annuario di statistica forestale**

Analisi esauriente della consistenza e della utilizzazione dei boschi.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 3.500.

### **Annuario di statistiche meteorologiche**

Riporta i dati rilevati da 235 stazioni pluviometriche, 516 termopluviometriche e 152 osservatori e stazioni meteorologiche.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 8.000.

### **Annuario di statistiche zootecniche**

Nel volume figurano per singola provincia tutti i dati statistici disponibili circa il patrimonio zootecnico, sui fenomeni produttivi e riproduttivi ad esso connessi, sul suo stato sanitario e sulle disponibilità alimentari dello stesso.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 4.000.

### **Annuario statistico della pesca e della caccia**

Raccolta di dati statistici sulla produzione della pesca, sui relativi mercati di produzione e di vendita e sulla consistenza del naviglio. Vi figurano anche essenziali dati sulla caccia.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 5.000.

### **Annuario di statistiche industriali**

Nel suo genere, unica e veramente preziosa pubblicazione in cui sono organicamente raccolte tutte le informazioni statistiche fondamentali concernenti il complesso ed importante settore dell'industria.  
Il volume 1968-69 è in vendita al prezzo di L. 3.500.

### **Annuario statistico dell'attività edilizia e delle opere pubbliche**

Statistica ufficiale dedicata esclusivamente al settore dell'attività edilizia e delle opere pubbliche effettuata dallo Stato e da Enti pubblici, nonché da privati con finanziamento parziale dello Stato.  
Il volume 1969-70 è in vendita al prezzo di L. 4.500.

### **Annuario statistico del commercio interno**

Fornisce i risultati delle rilevazioni correnti relativi al fenomeno della distribuzione. Vi figurano gli indici mensili delle vendite al minuto, una estesa analisi del fenomeno alberghiero e turistico e, in Appendice, la più recente distribuzione per Comune delle licenze di esercizio.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 9.000.

### **Statistica della navigazione marittima**

Contiene i dati statistici sul movimento dei natanti e del relativo carico avvenuto nei porti marittimi e negli altri approdi autorizzati del territorio nazionale.  
Il volume 1968 è in vendita al prezzo di L. 10.000.

### **Statistica degli incidenti stradali**

La più completa ed aggiornata raccolta di dati su una materia di viva attualità.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 3.000.

### **Statistica annuale del commercio con l'estero**

Riporta i dati definitivi e completi sull'andamento delle importazioni e delle esportazioni con ampia analisi del movimento per merci e per Paesi.  
Anno 1968 Vol. I - Dati generali e riassuntivi L. 10.000.  
Vol. II - Merci per Paesi Tomo 1° - Gennaio-Giugno L. 16.000.  
Tomo 2° - Luglio-Dicembre L. 16.000.

### **Bilanci delle amministrazioni regionali, provinciali e comunali**

Pubblicazione che, mettendo in particolare evidenza la struttura dei conti economici delle amministrazioni locali, consente di poter determinare, con sufficiente esattezza, il prodotto netto delle amministrazioni stesse.  
Il volume contenente i dati dei conti consuntivi 1967 è in vendita al prezzo di L. 20.000.

### **Annuario di statistiche del lavoro e dell'emigrazione.**

Organica e aggiornata documentazione statistica su tutti i principali aspetti del mondo del lavoro e sull'emigrazione.  
Il volume 1969 è in vendita al prezzo di L. 4.500.

## ANNALI DI STATISTICA - Serie VIII (\*)

Vol. 9 - Indagine statistica sullo sviluppo del reddito nazionale dell'Italia dal 1861 al 1956 . . . . .	L. 1.500
Vol. 10 - Tavole di mortalità della popolazione italiana 1950-53 e 1954-57 . . . . .	» 1.200
Vol. 11 - Indagine statistica sui bilanci di famiglie non agricole negli anni 1953-54 . . . . .	» 1.300
Vol. 12 - Primi studi sui conti economici territoriali . . . . .	» 1.200
Vol. 13 - Statistica medica - Atti del primo Simposio, Roma 11-12 giugno 1961 . . . . .	» 4.000
Vol. 14 - Statistica medica - Atti del secondo Simposio, Roma 27-28 ottobre 1963 . . . . .	» 10.000
Vol. 15 - Produttività e distribuzione del reddito in Italia nel periodo 1951-63 . . . . .	» 6.000
Vol. 16 - Studi statistici sulla finanza pubblica - Atti del primo Convegno, Roma 7-8 aprile 1965 . . . . .	» 3.000
Vol. 17 - Sviluppo della popolazione italiana dal 1861 al 1961 . . . . .	» 12.000
Vol. 18 - Statistica medica - Atti del terzo Simposio, Roma 29-30 novembre 1964 . . . . .	» 10.000
Vol. 19 - Tavole di mortalità per regioni e cause di morte della popolazione italiana 1960-62 . . . . .	» 2.200
Vol. 20 - Redditi e produttività in Italia (1951-1966) . . . . .	» 4.500
Vol. 21 - Indagine statistica sui bilanci delle famiglie italiane - Anni 1963-1964 . . . . .	» 6.000
Vol. 22 - Fonti statistiche e metodi di calcolo del reddito nazionale . . . . .	» 5.000
Vol. 23 - Evoluzione e prospettive delle forze di lavoro in Italia . . . . .	» 4.000
Vol. 24 - Statistica medica - Atti del quarto Simposio, Roma 21-22 gennaio 1968 . . . . .	» 10.000

### PUBBLICAZIONI SPECIALI (\*)

Sommario di statistiche storiche dell'Italia 1861-1965 . . . . .	L. 3.000
Popolazione residente e presente dei Comuni ai censimenti dal 1861 al 1961 . . . . .	» 5.000
Popolazione legale dei Comuni al 15 ottobre 1961 . . . . .	» 800
Istruzione elementare e media - Scuole e popolazione scolastica per singoli Comuni - Situazione al 1° gennaio 1965 . . . . .	» 2.500
Elezioni della Camera dei Deputati e del Senato della Repubblica, 19 maggio 1968 - Dati riassuntivi . . . . .	» 1.500
Elezione della Camera dei Deputati, 19 maggio 1968	
Vol. I - Risultati per Comune . . . . .	» 4.500
Vol. II - Voti alle liste e voti ai candidati . . . . .	» 2.000
Elezione del Senato della Repubblica, 28 aprile 1963	
Vol. I - Risultati per Comune . . . . .	» 3.500
Vol. II - Voti ai contrassegni ed ai candidati . . . . .	» 1.800
Elezioni amministrative del 22 novembre 1964	
Vol. I - Elezione dei Consigli provinciali . . . . .	» 1.300
Vol. II - Elezione dei Consigli comunali . . . . .	» 3.000
L'attrezzatura alberghiera in Italia al 1° gennaio 1965 . . . . .	» 4.500
Tavole attuariali 1960-62 . . . . .	» 5.000
Il valore della lira dal 1861 al 1965 . . . . .	» 1.000
I conti degli italiani (ed. 1970) . . . . .	» 1.500
Rilevazione nazionale sullo stato dell'edilizia scolastica - 1° giugno 1966	
Tomo 1 - Edifici scolastici . . . . .	» 10.000
Tomo 2 - Sedi scolastiche . . . . .	» 10.000
Indagine sulla struttura delle aziende agricole, 1967	
Tomo I - Caratteristiche metodologiche dell'indagine e illustrazione dei principali risultati . . . . .	» 2.000
Tomo II - Tavole statistiche . . . . .	» 13.000

### METODI E NORME

Calcolo delle variazioni stagionali negli indici della produzione industriale - Serie A, n. 4, ottobre 1960	
Parte prima - Relazione metodologica . . . . .	L. 500
Parte seconda - Numeri indici correnti e destagionalizzati per i singoli mesi degli anni 1947-1959 . . . . .	» 600
Rilevazioni campionarie delle produzioni agrarie - Serie A, n. 5, dicembre 1960 . . . . .	» 400
Numeri indici dei prezzi - Base 1966 = 100 - Serie A, n. 6, agosto 1967 . . . . .	» 1.000
Numeri indici della produzione industriale - Base 1966 = 100 - Serie A, n. 7, ottobre 1967 . . . . .	» 900
Numeri indici del costo di costruzione di un fabbricato residenziale - Base 1966 = 100 - Serie A, n. 8, maggio 1968 . . . . .	» 300
Numeri indici dei tassi delle retribuzioni minime contrattuali - Base 1966 = 100 - Serie A, n. 9, novembre 1968 . . . . .	» 500
Rilevazioni campionarie delle forze di lavoro - Serie A, n. 10, marzo 1969 . . . . .	» 600
Anagrafe della popolazione - Serie B, n. 3, marzo 1958 . . . . .	» 500
Istruzioni per la rilevazione statistica delle opere pubbliche - Serie B, n. 4, novembre 1958 . . . . .	» 300
Istruzioni per la rilevazione statistica degli incidenti stradali - Serie B, n. 6, maggio 1960 . . . . .	» 250
Norme tecniche per la rilevazione dei prezzi all'ingrosso delle merci - Serie B, 8 giugno 1960 . . . . .	» 300
Istruzioni per la rilevazione del movimento della navigazione marittima - Serie B, n. 9, settembre 1967 . . . . .	» 400
Istruzioni per il servizio della statistica forestale - Serie B, n. 10, gennaio 1969 . . . . .	» 1.000
Norme per la rilevazione dei prezzi al minuto - Serie B, n. 11, marzo 1969 . . . . .	» 1.500
Istruzioni per le rilevazioni statistiche giudiziarie e giuridico-amministrative - Serie B, n. 12, ottobre 1969 . . . . .	» 1.500
Istruzioni per la rilevazione statistica del movimento della popolazione - Serie B, n. 13, dicembre 1969 . . . . .	» 1.000
Circoscrizioni statistiche - Serie C, n. 1, agosto 1958 . . . . .	» 1.200
Classificazione delle professioni - Serie C, n. 3, luglio 1961 . . . . .	» 1.200
Glossario per l'elaborazione elettronica dei dati (in quattro lingue) - Serie C, n. 4, novembre 1962 . . . . .	» 1.200
Classificazione delle malattie e cause di morte (Ediz. 1955 - Ristampa 1966) . . . . .	» 1.000

(\*) Per la completa Serie VIII degli ANNALI e per le altre pubblicazioni speciali cfr. Catalogo pubblicazioni.

