

MAURO BOLOGNA

Professore Straordinario di Patologia Generale
Dipartimenti di Medicina Sperimentale e di Biologia di Base ed Applicata
Università degli Studi dell'Aquila

Le malattie della risaia: una breve esplorazione storico-patologica



che sono favorevoli alla coltivazione del cereale lo sono anche per la riproduzione delle zanzare vetttrici della malattia. Nei paesi a tecnologia e sanità avanzate, il controllo della malaria è ormai un fatto compiuto, ma in molti paesi in via di sviluppo, nei quali peraltro il riso rappresenta una delle risorse più efficaci per sfamare la numerosa popolazione, la malaria è ancora oggi molto diffusa ed è causa di tante invalidità e di numerosi decessi.

I climi caldo-umidi favoriscono la propagazione del vettore anofelino del plasmodio della malaria, sicché le recenti tendenze all'aumento della temperatura media nelle regioni temperate rendono sempre più ampia l'area di presenza delle zanzare in molte zone geografiche.

Le popolazioni con alimentazione quasi esclusivamente a base di riso brillato possono sviluppare carenze vitaminiche (soprattutto della vitamina B1) perché l'eliminazione delle cariossidi del riso (pula o crusca) dal prodotto alimentare rende i chicchi particolarmente poveri di questa vitamina neurotrofica.

Alcune moderne biotecnologie stanno cercando di ovviare a queste condizioni e ci stanno offrendo addirittura varietà di riso geneticamente modificato o "ingegnerizzato" che viene arricchito di vitamine e di altri fattori essenziali per l'alimentazione, soprattutto nei paesi meno sviluppati. Se da un lato questa tendenza delle biotecnologie può essere considerata positiva, esistono tuttavia fondati motivi di perplessità scientifica ed ambientale nei confronti degli organismi geneticamente modificati (OGM), che sono attualmente oggetto di esteso dibattito anche a livello etico, politico ed economico. Per una accurata rassegna dell'argomento, che esula dal tema centrale della presente disquisizione, ma che merita la massima attenzione, vedi Bibliografia (10-11).

Oggi più che mai il riso è cibo che sfama il mondo. Con la sua coltivazione, caratterizzata da alta resa naturale (con un rapporto seme/colto anche di 1:10 circa, contro un rapporto analogo di appena 1:4 per il grano e per altri cereali), si cerca di rendere meno stringente il complesso ma inesorabile circolo vizioso esistente tra sovrappopolazione, sfruttamento delle risorse naturali (alimentari), carestie, povertà, malattie e decessi numerosi nelle popolazioni affamate.

Nel tentativo di produrre sempre di più, di pari passo con l'aumento della popolazione, si ampliano le colture mediante il disboscamento, la bonifica di paludi ed il recupero di tutto il territorio possibile per l'agricoltura.

Oggi circa il 40% della popolazione mondiale dipende dal riso come prodotto base dell'alimentazione (dati FAO, 2000) (3). Il riso è cereale tipicamente asiatico per le sue origini biologiche, ma

viene da tempo coltivato anche in Africa, in America, in Oceania ed in Europa. Qui soprattutto l'Italia (in particolare nelle province di Novara, Vercelli, Pavia ed Alessandria) e la Spagna ne producono in quantità rilevanti.

Nelle aree maggiormente impegnate nella produzione del riso si riscontrano alcune malattie legate all'ecosistema della risaia, nel quale - come abbiamo già ricordato - esistono alcune opportunità per organismi patogeni come i batteri dell'acqua (dissenterie, leptospirosi), come gli insetti (zanzare con i loro parassiti, primi tra tutti i protozoi come il plasmodio della malaria) e come i molluschi (lumache: platelminti-schistosomiasi).

Non solo le febbri delle risaie e la malaria, ma anche dissenteria, reumatismi e tifo erano frequentissimi tra i lavoratori della risaia.

Non potendo trattare tutte le patologie enunciate, per motivi di spazio, ci limiteremo a quelle principali.

Le febbri delle risaie sono attribuite in prima istanza (in epoca ottocentesca e del primo novecento, che possiamo indicare come pre-batteriologica) alla "mala aria". L'aria maleodorante e stagnante, che si percepisce in vicinanza delle paludi e degli acquitrini nei climi caldi ed umidi: era quella "mala aria" che si pensava potesse portare il contagio della malattia. Solo attorno al 1880 si incominciarono ad identificare nella zanzara il vettore e nel plasmodio la causa responsabile della malattia stessa, con un completamento delle conoscenze bio-ecologiche necessarie solo nei primi decenni del novecento. (5).

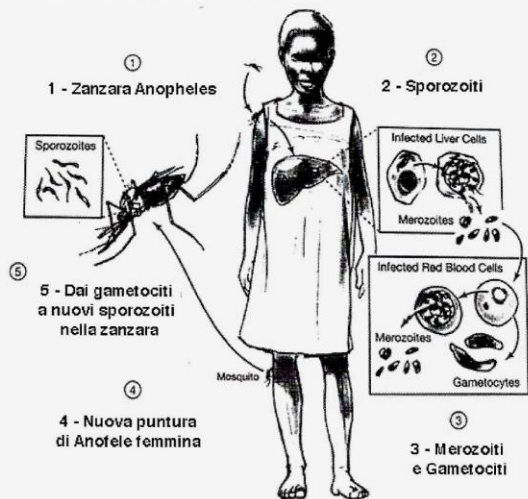
La "mala aria"

La malaria o "paludismo" è malattia emolitica febbrile derivata dal morso della zanzara. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS; WHO, World Health Organization) la indica come la più diffusa causa di malattia esistente ancora oggi, con 200 milioni di casi all'anno ed oltre 1 milione di morti all'anno in tutto il mondo, ancora nell'ultimo decennio del '900 che da poco si è concluso (3).

Per ricordare brevemente la storia di questa malattia, possiamo riferire che la malaria risulta presente in Grecia già nel V secolo avanti Cristo, che è conosciuta da Ippocrate (460-370 a.C.: sua la descrizione delle febbri periodiche, come la febbre terzana) ed è citata da Celso (I sec. d.C.), da Plinio il vecchio (23-79 d.C.) e da Galeno (129-225 d.C.). (1-5)

Nel 1880, Alphonse Laveran, medico francese, isola il parassita dal sangue dei malati in Algeria e poco più tardi, attorno alla fine dell'800, Ronald Ross (inglese, attivo in India), Ettore Marchiafava,

MALARIA - CICLO RIPRODUTTIVO TRA ZANZARA ED UOMO



JAMA, 2004

Fig. 2 – Ciclo della malaria tra zanzara e uomo (da JAMA PP, 2003, modificata).

- 1 – La femmina di Anofele infettata con il parassita malarico (*Plasmodium*) punge un essere umano e trasmette la forma infettante del parassita (sporozoiti) nel sangue dell'individuo.
- 2 – Gli sporozoiti penetrano nelle cellule del fegato e si moltiplicano, formando i merozoiti che fuoriescono dalle cellule epatiche.
- 3 – I merozoiti penetrano nei globuli rossi e vi si moltiplicano, formando nuovi merozoiti oppure sviluppando gametociti (forme riproduttive).
- 4 – Le zanzare femmina di Anofele pungono un essere umano infettato dal *Plasmodium* e ne prelevano i gametociti succhiando il sangue.
- 5 – Gli sporozoiti (forme infettanti) che si sviluppano dai gametociti nella zanzara migrano alle ghiandole salivari dell'insetto e possono ricominciare il ciclo di trasmissione.

Camillo Golgi e Battista Grassi precisano la varietà delle zanzare e le fasi del ciclo biologico del plasmodio. (5)

Solo nel 1976 si riesce finalmente a coltivare in vitro il plasmodio, con possibilità concreta di estendere la ricerca farmacologica verso l'identificazione di molecole capaci di inibire il ciclo vitale del parassita e verso la ricerca di vaccini efficaci, che è ancora in corso.

Per quanto riguarda la patogenesi della malaria, possiamo brevemente ricordare come i diversi tipi di parassita siano responsabili delle differenti forme cliniche di malattia febbrile. Il *Plasmodium falciparum* causa la forma più grave e più spesso mortale, detta anche "terzana maligna"; il *P. vivax* provoca la terzana benigna, mentre *P. ovale* e *P. malariae* sono responsabili della febbre quartana. (3)

I parassiti indicati infettano e distruggono in modo sincrono i globuli rossi; nel momento della rottura contemporanea di una gran quantità di emazie si registrano brividi, picchi di febbre e successivamente anemia e splenomegalia. L'accesso acuto e le trombosi capillari conseguenti possono produrre ischemia tissutale con ictus e coma irreversibile (morte durante l'accesso acuto).

La malattia è caratterizzata da fasi cicliche di malessere (ogni terzo-quarto giorno) con attacchi acuti (parossismi): nella malaria si descrive una "fase fredda" di malessere generale cui seguono una "fase calda" con febbre alta e delirio ed una "fase bagnata" con sudori profusi e spossatezza estrema (3).

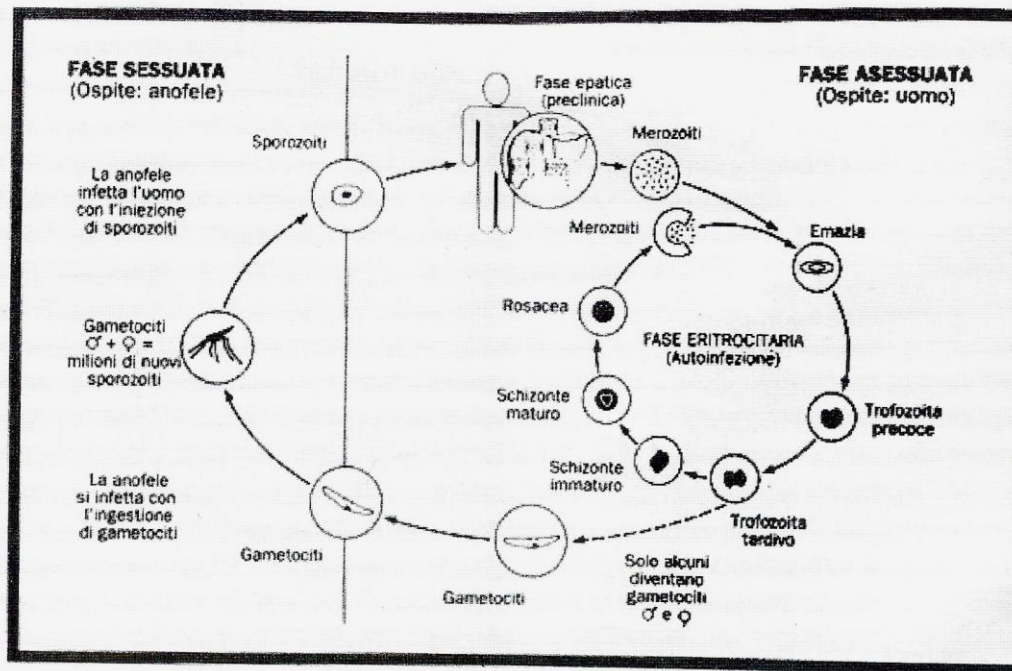


Fig. 3 – Ciclo del plasmodio della malaria in ospiti diversi (Da Adria Medica, 1996, modificata).

La Malaria nella storia civile e militare

La malaria è una malattia che ha flagellato la storia, con alti costi umani (1,4). Essa è considerata una causa endemica di malattia di lunga durata ed è senza alcun dubbio sinonimo di miseria e di sottosviluppo economico e culturale (5).

La malaria avrebbe contribuito addirittura al declino dell'Impero Romano (4' sec. d.C). Fu trasferita nelle Americhe dagli europei durante il XV secolo. Questa malattia ha influito su molti eventi militari, tra cui ricordiamo, a vol d'uccello attraverso numerosi secoli, l'assedio di Roma da parte dei Galli, le campagne d'Italia di Federico Barbarossa, la guerra civile americana, la guerra di Crimea, le campagne francesi in Algeria e in Indocina e le operazioni americane nel Pacifico durante la Seconda Guerra Mondiale ed infine la guerra in Viet-Nam.

La malattia ha inoltre accompagnato le imprese industriali delle grandi costruzioni del XIX e del XX secolo, come quelle del Canale di Panama, del Canale di Suez e delle grandi ferrovie transcontinentali.

Insomma ogni grande o piccola impresa in zone tropicali endemiche per la malaria deve fare i conti con questa malattia pervasiva e di difficile controllo sanitario.

La Malaria in Italia

In Italia la malaria è caratterizzata da una pluriscalare presenza nella geografia patologica. (5)

Ha interessato estesamente, fino alla metà del '900, le valli del Po e dell'Adige, la Maremma Toscana, l'Agro romano ed il Mezzogiorno continentale ed insulare.

La sua presenza continuativa viene stigmatizzata da una celebre frase di uno scrittore italiano attivo tra fine '800 ed inizio '900: "Passa il terremoto, passa la peste, dice il contadino, ma la malaria non passa" (Giustino Fortunato, 1848-1932).

I diversi Plasmodi: virulenza e resistenza

Come abbiamo ricordato più sopra, *P. falciparum* (terzana maligna), *P. vivax* (terzana benigna), *P. malariae* (quartana) e *P. ovale* (soprattutto in Africa) sono i parassiti umani più diffusi oggi. Essi si sono differenziati già nel Pleistocene (8) e sono dotati di tipiche fasi di schizogonia ciclica (che, come abbiamo già ricordato, determinano gli accessi febbrili).

Nel tempo questi ceppi di parassiti hanno svilup-



Fig. 4 – Distribuzione della Malaria in Italia nel 1947: la diffusione dei casi di malattia (a sinistra) coincide con la distribuzione delle aree di isolamento dell'Anofele (a destra) (da Scientific American, 2000, modificata) (MLRAb).

pato una crescente resistenza ai farmaci. Molti altri ceppi esistono in natura come parassiti di altre specie di vertebrati (uccelli, rettili, anfibi e mammiferi). Temperatura ed umidità ambientali influenzano sulla fase sessuata dei parassiti (sporogonia) che ha luogo nelle zanzare Anofeline: *P. vivax* può avere sporogonia solo a temperature superiori ai 16 °C; *P. falciparum* può averla solo a temperature superiori ai 18 °C, ma meglio se attorno ai 24 °C (8).

I farmaci antimalarici (antifebbrili)

Il più antico antimalarico ad avere efficacia oggettiva è stata la polvere della corteccia della china (Chinchona), identificata come rimedio antifebbrile nel 1632 in Perù (paese di cui la pianta è originaria) (8). A seguito di quella importante osservazione, gli estratti della Chinchona (chinino) furono oggetto di un intenso commercio negli anni a seguire (anche per opera dei Gesuiti attivi nel Sud America). La china ha rappresentato addirittura il primo prodotto di esportazione del Perù nel corso del XVII secolo.

Nel 1820, Pelletier e Caventou isolarono la chinina, purificandola dagli estratti di corteccia della pianta. Soltanto a partire dal 1930 sono stati infine prodotti gli antimalarici di sintesi (chinacrina 1930; 4-aminochinolina 1930; sontochina 1943; cloroquina 1946 – purtroppo oggi molto meno efficace –; alofantrina 1990 ed infine doxiciclina, 1994) (9)

Per l'insorgere della resistenza del plasmodio ai farmaci antimalarici classici, si registra oggi pressoché ovunque l'urgente necessità di individuare nuovi farmaci nonché quella di precisare nuove strategie efficaci a livello mondiale per il controllo della malattia.

Distribuzione moderna della Malaria

La malaria è oggi endemica in molte aree tropicali e subtropicali. Le popolazioni esposte sviluppano nel tempo resistenza ematica all'infezione grazie a mutazioni geniche relativamente frequenti (talassemia minor nei popoli mediterranei).

Per la malaria esistono chiari legami con il clima e con le attività umane (effetto serra, inquinamento). Possiamo ricordare, ad esempio, quanto si è verificato in alcune vaste aree degli altopiani del Messico -storicamente privi di malaria per la loro temperatura media incompatibile con il ciclo vitale del parassita-: qui aree di molte migliaia di chilometri quadrati hanno registrato improvvisamente la comparsa della malattia per l'aumento della temperatura dovuta all'intensificarsi dell'effetto serra per il recente innalzamento dei livelli atmosferici di anidride carbonica. (19) Infatti, le zanzare anofeline che trasmettono la malaria non sopravvivono abitualmente nei luoghi in cui le temperature invernali scendono al di sotto dei 16-18 gradi centigradi.

Oggi le aree mondiali con malaria endemica e con controllo sanitario abbastanza soddisfacente (America ed Asia) vedono la presenza di ben 2.2 miliardi di abitanti; tuttavia le aree endemiche senza controllo sanitario adeguato (Africa a sud del Sahara) riguardano altri 400 milioni di abitanti. Proprio in queste ultime si concentra al giorno d'oggi la maggior parte dei casi gravi e mortali di malaria.

Complessivamente, il 40% circa della popolazione mondiale vive in aree dove esistono zanzare potenzialmente infette (Fig. 5), con particolare incidenza e gravità in luoghi in cui la mancanza di

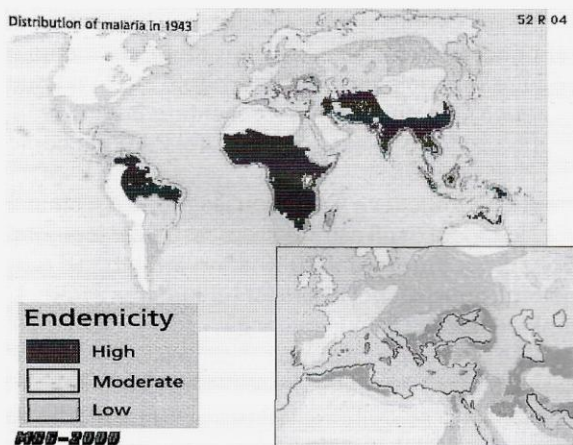


Fig. 5 – Distribuzione dell'endemia malarica. Le aree che nel 1943 erano ad alta endemicità sono quelle che ancora oggi hanno diffusamente la malaria: America centro-meridionale, Africa Centrale a Sud del Sahara, Sud-Est asiatico.

infrastrutture sanitarie, la scarsa igiene e la difficoltà a reperire prontamente i farmaci necessari costituiscono gravi problemi oggettivi (Africa a sud del Sahara, aree tropicali di Americhe, Africa, Asia ed Oceania).

I paesi avanzati, a loro volta, non sono affatto immuni dalla malaria, perché sono circa 30.000 ogni anno i casi di malaria di "importazione" riscontrati in viaggiatori NordAmericani ed Europei che si recano in paesi in cui la malaria è endemica (12). Nella Fig. 6 sono illustrati i casi di Malaria registrati in Europa dal 1971 al 1986, con un evidente continuo aumento, nonostante i livelli elevati di assistenza sanitaria.

Sebbene gli USA siano stati dichiarati liberi dalla malaria nel 1970, casi isolati o piccoli focolai epidemici si continuano a riscontrare saltuariamente negli stati del Sud, come la Florida (13). Pure possibile è la trasmissione della malattia attraverso le trasfusioni di sangue (14), ma particolare attenzione va posta all'emigrazione di persone dai paesi endemici a quelli industrializzati (15, 16). Anche l'Italia non ha più casi endemici di malaria dal 1970, ma a partire dai numerosi casi di importazione potrebbe anche riemergere il pericolo di una vasta epidemia, in futuro, anche per il nostro paese. (16,17)

Il controllo della Malaria

La malaria viene controllata attraverso varie misure ambientali e sanitarie.

(A) Prevenzione pre-esposizione (con i farmaci più indicati): oltre l'80% dei casi in USA ed in Europa derivano infatti dai viaggi internazionali (7) - Nella prevenzione si fa oggi uso individuale soprattutto di meflochina, cloroquina e doxiciclina, nonché uso ambientale di insetticidi (soprattutto piretro)

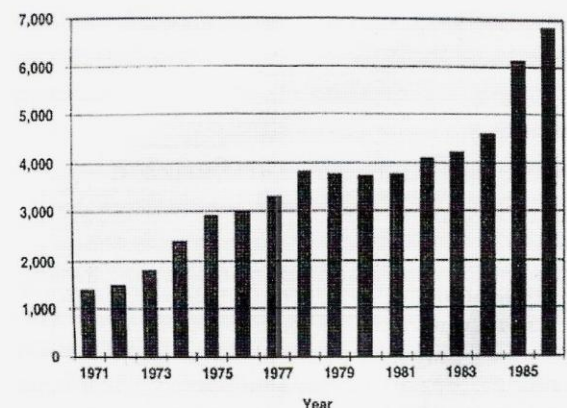


Fig. 6 – Casi importati di Malaria in Europa (da ref. 15, modificata).

(6). Si suggerisce in particolare, a chi si reca in aree geografiche a rischio, di dormire avvolgendo il letto con un retina anti-insetti imbevuta di prodotti repellenti per le zanzare.

(B) Bonifiche di aree paludose: attuate ampiamente nei paesi ricchi, hanno migliorato la situazione. Si ricordano a questo proposito gli imponenti processi storici di modificazione idraulica ed agronomica (Roma antica, Europa centrale, Olanda: sistemi di dighe e canali mirati a prosciugare le aree acquitrinose).

(C) Campagne di chinizzazione: obbligo per tutti i residenti in zone infestate di assumere chinino. In Italia (1901-1907) il chinino fu distribuito gratuitamente nelle tabaccherie (chinino di Stato) per iniziativa dell'Ente Monopoli di Stato (5)

(D) Uso di insetticidi su ampie aree interessate: DDT (In Italia soprattutto nell'Agro pontino, ad opera degli Alleati e della Fondazione Rockefeller, nel secondo dopoguerra) (5) Grazie a tali misure la malaria risulta ormai eradicata in Venezuela, in Italia e negli USA (Mississippi). L'uso a tal fine del DDT negli anni '50 e successivi è stato massiccio, ed a dosi rilevanti (2 grammi di composto attivo

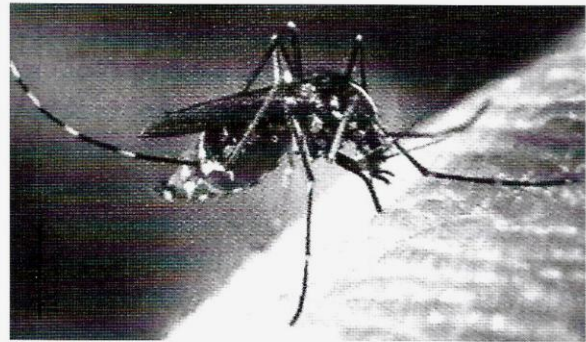


Fig. 7 – Zanzara nell'atto di succhiare il sangue, di cui traspare il colore nell'addome (Dia Mosquito).

per metro quadro di ambienti interni), ma oggi purtroppo abbiamo imparato che il DDT, potente insetticida, possiede anche una tossicità molto elevata per varie specie animali (uomo compreso) e risulta addirittura un carcinogeno comprovato, ad azione estrogeno-simile. Con il DDT le anofeli muoiono rapidamente (Fig. 7) ma restano a lungo termine gli effetti tossici di una molecola lipofila difficilmente degradabile (lunghissima emivita bio-

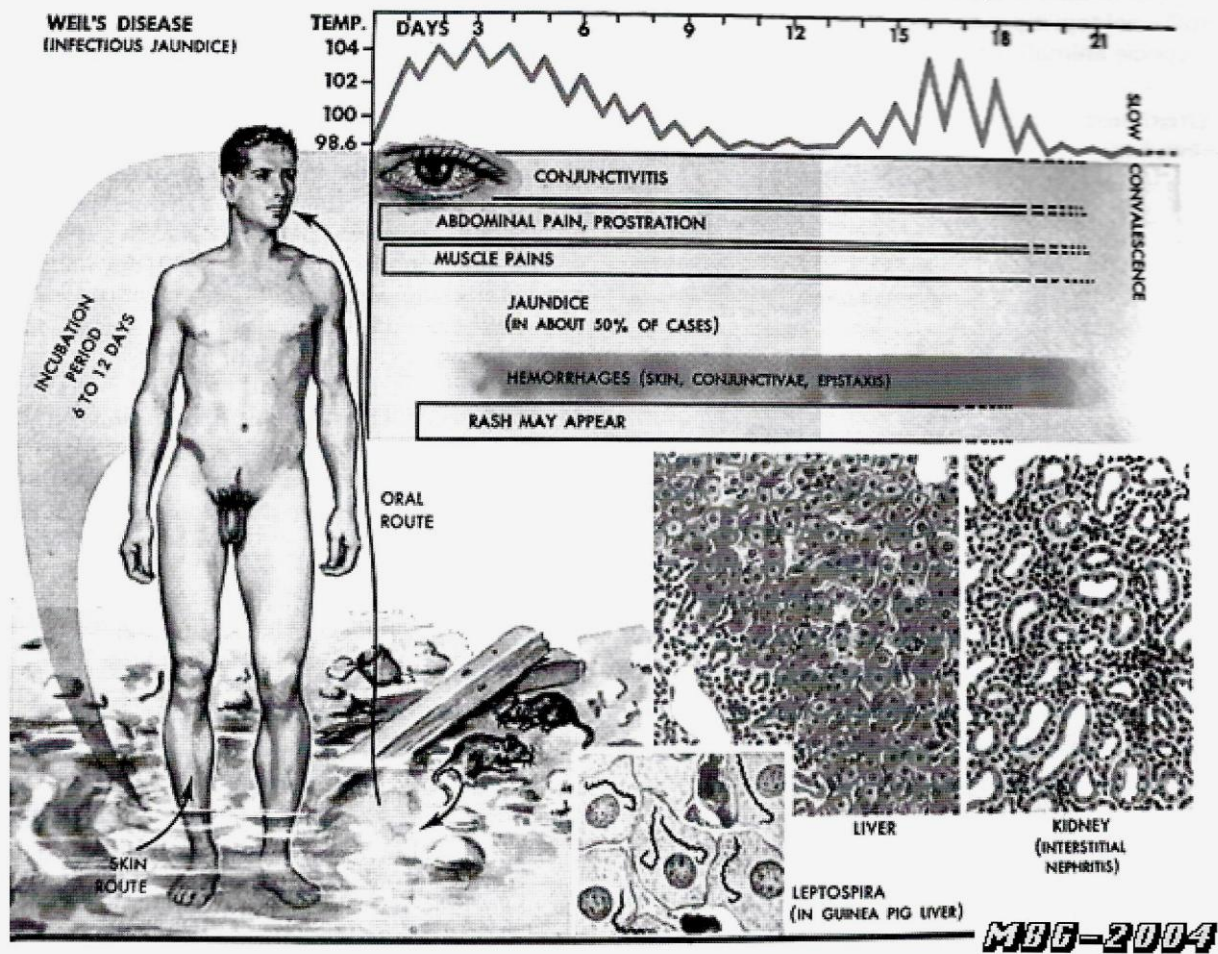


Fig. 8 – Schema patogenetico della spirochetosi (malattia di Weil o Ittero infettivo). (Da Netter, vol.3, 1964, modificata).

logica), che troviamo oggi nel tessuto adiposo di tutti gli animali della terra, con particolare riguardo ai predatori (uomo compreso), agli uccelli, ai mammiferi marini ed agli orsi polari. Tutti noi abbiamo tracce di DDT nel nostro adiposo.

(E) La messa a punto di un vaccino efficace: questo obiettivo non è stato ancora raggiunto, sebbene la ricerca stia continuando a perseguire tale soluzione, tra molte difficoltà biologiche e tecniche (18).

Le altre malattie legate al riso

Tra le malattie infettive possiamo ricordare anche le leptospirosi, trasmesse da batteri della classe delle spirochete, genere *Leptospira*, che colpiscono animali domestici e selvatici (ratti, topi, volpi) e possono essere trasmesse all'uomo con il morso degli animali infetti o mediante il contatto con acqua inquinata dalle loro feci.

La *Leptospira pomona* produce la cosiddetta "malattia dei porcai", mentre la *Leptospira icterohaemoglobinuriae* e la *Leptospira interrogans* sono saprofiti nei topi e producono la spirochetosi in varie specie animali (cani, gatti, cavalli, bovini, suini

eco), e anche nell'uomo. La *Leptospira bataviae* è frequente nelle risaie e produce una forma generalmente blanda e benigna di malattia nota come leptospirosi delle risaie. Questa forma viene riscontrata sovente nelle mondine, con febbre, cefalea, dolori muscolari e nausea. La *Leptospira canicola*, infine, colpisce i cani e può talvolta trasmettersi anche all'uomo.

Le leptospire, emesse con feci ed urine da animali infetti, dall'acqua e dal terreno possono penetrare nell'organismo per via transcutanea, attraverso abrasioni o attraverso le mucose (tra cui la congiuntiva). La penetrazione avviene soprattutto se i soggetti vanno a piedi nudi o se nuotano nelle acque infette e se hanno ferite cutanee. I batteri penetrati possono quindi raggiungere il sangue e localizzarsi, dopo un periodo di incubazione, di 6-12 giorni, soprattutto nel fegato e nei reni, con successiva malattia itterica ed uremica. Nell'uomo (morbo di Weil o spirochetosi o ittero infettivo) l'esordio della malattia è solitamente brusco, con febbre alta (39-40 °C), perdita di coscienza, epato- e spleno-megalia, ittero, meningite, emorragie cutanee e mucosali ed insufficienza epato-renale. Fig. 8.

Con una pronta terapia (antibiotici, tra cui la doxiciclina, e sieri specifici) la malattia si attenua, ma può risultare fatale soprattutto nei casi non riconosciuti e non curati. La mortalità complessiva oscilla tra il tre ed il sei per cento dei soggetti colpiti, con valori maggiori (15-40%) in caso di ittero grave e nei soggetti anziani. Categorie a rischio per questa malattia sono veterinari, lavoratori dei macelli, agricoltori di zone umide come le risaie - appunto - e le coltivazioni di canna da zucchero, addetti alla manutenzione dei canali irrigui e delle fognature, nonché agricoltori in genere. La malattia è circa dieci volte più frequente in zone rurali che in zone urbanizzate, complessivamente.

Ma con il riso si possono correlare ancora, in particolare, alcune malattie da carenza alimentare, nelle popolazioni che hanno di questo cereale un consumo abituale e quasi esclusivo.

Le malattie carenziali da dieta monotona sono note da oltre un secolo. Tra di esse ricordiamo la pellagra (dieta base di solo mais; carenza di vitamina PP - pellagra preventing) ed il beri-beri (Fig. 9), sindrome con grave sofferenza neurologica e neuromuscolare (Fig. 10) provocata da una dieta a base di solo riso brillato (carenza di vitamina B1 o tiamina, che è presente soltanto nelle cariossidi del riso che vengono scartate).

Il beri-beri è forma patologica dalla sintomatologia poliedrica, che comprende sofferenza neurologica centrale (Sindrome encefalopatica di Wernicke), cardiomiopatia dilatativa (beri-beri umido), perdita di peso con magrezza grave, neuropatie

Effetti della carenza di tiamina (beri-beri)

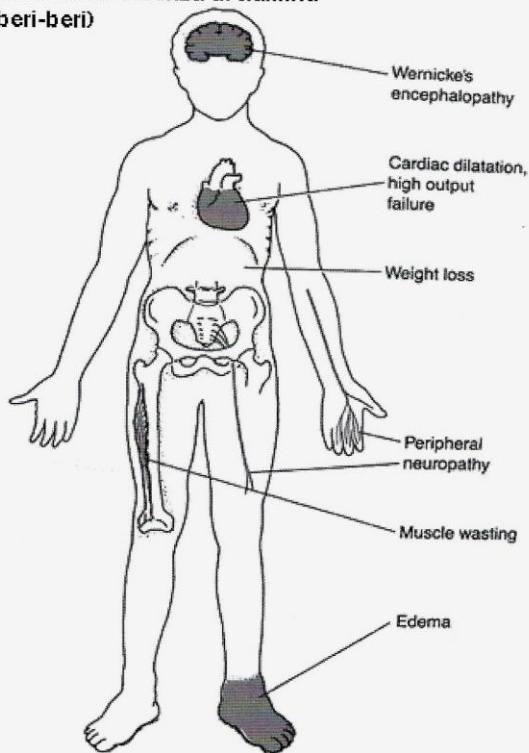


Fig. 9 - Effetti della carenza di tiamina (Vitamina B1): sindrome denominata Beri-beri (da Rubin Farber, Fig. 8-31 p. 839, modificata).

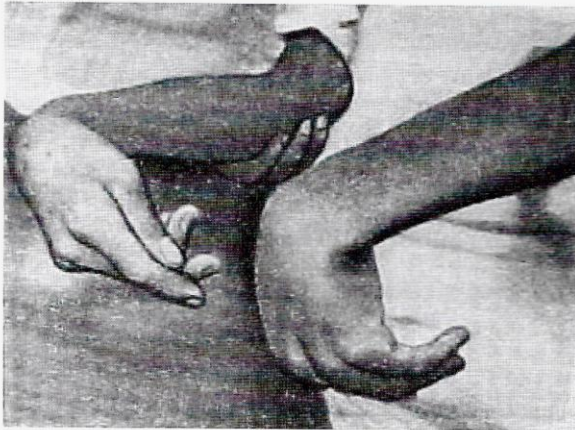


Fig. 10 – Raro documento fotografico di una neuropatia da carenza di tiamina, con contrattura in flessione delle mani (da Alpern, 1964, modificata) (52P10).

periferiche multiple (beri-beri secco), perdita delle masse muscolari ed edemi declivi, soprattutto alle caviglie.

La forma grave può infine produrre la sindrome completa, detta di Wernicke-Korsakoff, con psicosi e grave deficit intellettivo su una base cardiopatica ad esito spesso infausto.

La conoscenza dei meccanismi biochimici di queste patologie (acquisita negli anni '30 e '40 del '900) e la facile disponibilità di supplementi dietetici a base di vitamine ha praticamente determinato la scomparsa di queste forme carenziali in molti dei paesi che ne sono stati afflitti.

Biotecnologie, riso e malattie della risaia

Le moderne tecnologie biologiche si stanno interessando alla produzione di varietà di riso ingegnerizzato (introduzione di geni con espressione dei relativi prodotti desiderati), a quella di nuovi farmaci antimalarici (grazie alle colture in vitro del plasmodio), alla messa a punto di nuove strategie biologiche (competizione larvicida: *Bacillus thuringiensis israelensis*) nonché alla ricerca di vaccini efficaci contro la malaria. Questi ultimi potrebbero rappresentare la soluzione più auspicabile, ma la ricerca in questo senso è purtroppo ancora lontana dalla conclusione, per via della notevole variabilità antigenica dei plasmodi. Problemi biologici simili si riscontrano nella ricerca dei vaccini contro la schistosomiasi e contro i virus dell'influenza e dell'AIDS.

Abbiamo così concluso il nostro breve percorso attraverso le malattie collegate con la colti-

vazione del riso. Per chi desiderasse approfondimenti ed aggiornamenti sugli argomenti trattati in questo articolo, si rimanda ai siti Internet dell'OMS - Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) www.who.int, dei Centers for Disease Control (Atlanta, USA), www.cdc.gov, e dei National Institutes of Health (Bethesda, USA) www.niaid.nih.gov. Una menzione particolare va fatta anche per il sito del nostro Ministero della Sanità: www.sanita.it. (Recentemente rinominato Ministero della Salute, www.ministerosalute.it).

Bibliografia

1. Dizionario di Storia, Ed. Bruno Mondadori, 1995 (voci)
2. Le Parole della risaia, Elisabetta Pelli, Ed. Interlinea, Novara, 1998.
3. Pathology, Rubin Farber, Lippincott 1999 p. 447.
4. Cambridge Illustrated History of Medicine, Cambridge University Press, 1995.
5. Dizionario di Storia della Medicina, G. Cosmacini et al., Einaudi, 1996.
6. The Merck Manual, millennium edition, Merck 1999, p. 1341.
7. Environmental Medicine, S. Brooks, Mosby 1995, p. 621.
8. Cambridge World History of Human disease, K.Kiple, Cambridge University Press, 1993, p. 885.
9. JAMA Landmark Articles, AMA 1997 (D. Wyler, 1984) p. 420.
10. PAGANOTTI G.M., PALADINO C., COLUZZI M. – *L'evoluzione della Malaria*; Le Scienze n. 420, agosto 2003 p. 55.
11. SCOSSIROLI R. – Arch. Geobot. 3, pp. 11-18, 1997.
12. DIGGINS K.C., NURSING J. – Medscape, 2002 (www.medscape.com/viewarticle/438578).
13. MMWR, 52(38), 908-911, 2003 (www.medscape.com/viewarticle/462050).
14. MMWR, 52(44), 1075-76, 2003 (www.medscape.com/viewarticle/464269).
15. MARTENS P., HALL L. – *Malaria On The Move*. Emerg. Infect. Dis. 6 (2) 2000. (www.medscape.com/viewarticle/414700).
16. ROMI R. et al – *Could Malaria reappear in Italy?* Emerg. Infect. Dis. 7 (6) 2001. (www.medscape.com/viewarticle/418212).
17. MATTELLI A. et al. – *Malaria in illegal Chinese immigrants, Italy*. Emerg. Infect. Dis. 7(6) 2001. (www.medscape.com/viewarticle/418233).
18. NIAID and Malaria Vaccine initiative. Medscape Medical News 2000. (www.medscape.com/viewarticle/411544).
19. Malaria and Global Warming - Emerg. Infect. Dis. 6 (3) 2000. (www.medscape.com/viewarticle/414731).