

40

UGO BUTTURINI
ANNA BUTTURINI*

Aspetti medici delle radiazioni

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica
*Istituto di Clinica Pediatrica
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Parma

Direttore Responsabile
Sergio Rasso

 **MEDICAL**
SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Endocrinologia, di Patologia Clinica o di particolare interesse in altri campi della Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati da "International Committee of Medical Journal Editors". La distribuzione della Rivista "Caleidoscopio" è gratuita. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile in base alla loro esperienza e competenza. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, purché redatte secondo le regole editoriali e conformi allo spirito della collana.

Testo. In considerazione del carattere didattico, la monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati, e' opportuno evitare di riportare contrastanti o solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 80 cartelle dattiloscritte, in rapporto anche al numero di tabelle e figure. Dattilografare su una sola facciata del foglio. Tutte le pagine del testo devono essere scritte a spaziatura 2, con sufficienti margini e numerate consecutivamente.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa e di immediata comprensione (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di comparsa nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le illustrazioni. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i), il titolo del volume, l'eventuale Clinica o Istituto di lavoro e l'indirizzo.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1 Guillemin, R.: Peptides in the brain. The new endocrinology of the neuron. Science 202:390,1978.

2 Jeffcoate, S.L. e Hutchinson, J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Il dattiloscritto originale, le figure e le tabelle devono essere spedite al Direttore Responsabile in duplice copia. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso.

Accettazione. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono. L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cento copie della monografia. L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista "Caleidoscopio" con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore. Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

*Dott. Sergio Rassa
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
tel. 079 270464*

Editoriale

Affrontiamo in questo numero del Caleidoscopio un argomento di estremo interesse, quale è quello delle radiazioni, al solo scopo, come nostro costume, di portare un momento di chiarezza su un argomento che suscitò non pochi contrasti e clamorose contraddizioni in occasione del funesto incidente di Chernobyl. L'approccio della monografia è, e non poteva essere altrimenti, rivolta agli aspetti più squisitamente medici e scientifici lasciando le altre considerazioni a chi, istituzionalmente, dovrebbe agire sulla base di queste conoscenze.

Per affrontare questo tema, così interessante e sfaccettato, ho invitato, e son ben felice che l'invito sia stato accolto, il Professor Ugo Butturini, insigne Direttore dell'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Parma. Il professor Butturini ha svolto la Sua attività di ricercatore e di docente soprattutto in campo endocrino-metabolico oltre che Clinico Generale. Ha diretto e dirige numerose Scuole di Specializzazione: Medicina Interna, Gerontologia, Diabetologia, Ematologia, Cardiologia. E' Direttore del Centro Studi e Ricerche sulla Nutrizione e sugli Alimenti dell'Università di Parma ed è stato membro dell'Osservatorio Scientifico della Provincia di Parma, con riferimento alle conseguenze dell'incidente nucleare di Chernobyl. Già Presidente della Società Italiana di Diabetologia, di Gerontologia e Geriatria, della Società Italiana di Riabilitazione Medico Chirurgica, attualmente lo è della Unione Italiana contro l'Obesità. La dottoressa Anna Butturini, invece, lavora attualmente presso l'Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Parma ed è specialista in Pediatria ed in Ematologia. Ha lavorato per alcuni anni presso l'Università di California a Los Angeles (UCLA) insieme al notissimo ematologo Professor R.P. Gale. Proprio in questa sede, nel 1986, ha partecipato all'Organizzazione del Soccorso Medico, e successivamente all'analisi dei dati delle vittime dell'incidente di Chernobyl. Nel 1987 è stata invitata dall'Armand Hammer Center for Advanced Studies in Nuclear Medicine a recarsi in Brasile dove è stata responsabile della terapia medica delle conseguenze ematologiche nelle vittime dell'incidente di Goiana. L'esperienza unica maturata in queste due esperienze di notevole responsabilità certamente sono ulteriore garanzia dell'interesse ed importanza di questa monografia.

Sergio Rassa

Prologo

Invitati a tratteggiare un profilo degli aspetti medici delle radiazioni nell'uomo, ancora sotto il ricordo dell'"incidente atomico" di Chernobyl, intensamente vissuto in Italia (e da uno di noi attentamente seguito come direttore tecnico del "Centro Studi e ricerche sull'Alimentazione e sulla Nutrizione" dell'Università di Parma, e come membro dell'"Osservatorio Scientifico: incidente di Chernobyl" dell'Amministrazione Provinciale di Parma) quasi come un riflesso condizionato abbiamo sentito l'impulso di riprendere in esame i danni immediati e futuri sugli italiani connessi a quella nube atomica da ben 50 mila Curie. Ai tempi dell'incidente una attenta disamina del problema ci portò alla conclusione che grazie all'intervento del dio dei venti e la poca pioggia, la nube atomica si era fermata soprattutto sulle regioni del Nord per non più di 15 giorni. Inoltre - nonostante i provvedimenti confusamente messi in opera, il tasso di inquinamento era comunque stato tale da non determinare neppure un caso di "invalidità temporanea". Anche il catastrofico numero di 5000 casi di leucemie e di cancri ipotizzati nei prossimi trenta anni era sceso dopo un anno a 346 casi nei futuri cinquanta anni e non sarebbe statisticamente valutabile sul totale di 5 milioni di casi di tumori prevedibili nello stesso tempo. Ritenemmo quindi del tutto inutile rinviare notizie e nozioni a conoscenza di tutti. Anche perchè in questi 346 sconosciuti casi di futuri neoplastici non esiste la possibilità di una prevenzione particolare, al di là di quanto il singolo e la società devono mettere in opera per ridurre i rischi da radiazioni "di base" di tutta la popolazione. L'"incidente atomico" di Chernobyl può però far temere che la luttuosa "disavventura" russa si ripeta. Se questo è estremamente improbabile in Italia per i ben noti motivi politici e propagandistici è statisticamente possibile che accada in altri paesi e quindi ne risentiremo violentemente anche noi, dato il grande numero di centrali atomiche che ci circonda in Europa. Ci siamo quindi posti due interrogativi:

1) che cosa succederà dopo Chernobyl in Italia sulle basi di quanto è noto e sarà più volte preso in esame nel testo?

La risposta deve essere articolata, prudente e ponderata. Articolata, in quanto non avremo un aumento delle patologie immediate, essendo "scaduti i termini" di quelle precocissime, precoci ed a medio termine (6-12 mesi); prudente, perchè vanno considerati i danni differiti e tardivi ai quali si sommano i "rischi aggiuntivi" alle radiazioni di fondo, poichè gli effetti delle radiazioni sono cumulativi; ponderata, perchè le malattie neoplastiche possono essere almeno parzialmente prevenibili con l'alimentazione corretta, con l'igiene generale, con l'opportuno "stile di vita", con l'abolizione dei veleni voluttuari (fumo, alcool, ecc.) ed in quanto la "resistenza" alle radiazioni è individuale ed in rapporto al tipo dei radionuclidi;

2) che cosa ci ha insegnato Chernobyl?

Non certo l'oncogenicità nè i danni genetici delle radiazioni. Da moltissimi anni, già da Madame Curie e da Roenten, l'azione delle radiazioni sulle cellule umane ed animali è l'argomento più noto in tema di biologia e di fisiopatologia delle neoplasie. Non ha certo insegnato l'utilizzazione del trapianto di midollo osseo, già da anni in uso nella terapia

delle malattie neoplastiche del sistema emopoietico, e che nel caso specifico ha portato risultati discutibili. Non certo le sindromi acutissime da irradiazione massiva: la conferma clinica alle ricerche sperimentali purtroppo ci è stata data a Hiroshima ed a Nagasaki. Chernobyl non ci ha insegnato nulla ?

Questo non è del tutto vero. Ha evidenziato almeno due cose :

1) la riduzione dell'apporto di cibi inquinati e l'utilizzazione di sostanze antiossidanti naturali o di sintesi può diminuire i danni immediati e tardivi da radiazioni. Ma era ovvio.

2) Nel modo più ampio ed indiscutibile - pur con le lodevolissime eccezioni - ENEA, ISPRA e poche altre - che combattevano da anni contro i mulini a vento, il dopo Chernobyl ha dimostrato la nostra totale disorganizzazione di fronte ad un "incidente atomico", fortuito o voluto che possa essere. E' stata evidente la completa mancanza di una valida, competente ed efficiente struttura preorganizzata, capace di intervenire immediatamente, dopo la notizia ufficiale, per limitare gli inevitabili danni provocabili dalla nube radioattiva. Cioè informare tempestivamente e correttamente medici e cittadini sui provvedimenti da mettere in atto, sull'utilizzazione dei cibi non o meno contaminati, informando in modo ponderato sull'entità dell'inquinamento, senza la gran cassa della propaganda allarmistica. Di tutto questo nulla o quasi è stato fatto con la conseguenza di una indescrivibile confusione negli stessi organi dello Stato, nei politici, perfino nei magistrati, generalmente molto riflessivi. Ma soprattutto terrore, psicosi, isteria collettiva alimentata dai "mass media" di ogni tipo e natura, che prevedevano la fine del mondo a breve scadenza e la distruzione dell'umanità. Quindi tutti all'arrembaggio di Chernobyl per vendere quattro copie o quattro Kg in più del proprio prodotto, per richiamare su se stessi l'attenzione del pubblico e dei politici, sperando di acquistare benemerienze socio-politiche e vantaggi economici, veri Don Chisciotte dell'era atomica, salvatori delle patrie fortune. Ed in parallelo lotte industriali e commerciali: ecatombi di conigli a favore dei polli, utilizzazione dei cibi a lunga conservazione, "con inattesi ed insistenti aumenti di prezzo grazie a Chernobyl" (37). In questo senso speriamo che Chernobyl abbia fatto scuola. Ma questi problemi non sono strettamente medici, ma socio-politici, legislativi ed organizzativi, alla soluzione dei quali devono contribuire anche i medici nei limiti delle loro specifiche competenze. La somma di queste considerazioni ci ha portato a concludere che nell'interesse del singolo, della società e dello stesso medico fosse necessario approfondire gli aspetti medici delle radiazioni tenendo presente due elementi di fondamentale importanza:

a) per la presenza delle radiazioni di fondo l'azione della radioattività sulle cellule inizia dal giorno del concepimento;

b) è possibile mantenere in salute, cioè in stato di benessere psico-fisico, l'uomo, prolungare la vita media in piena autosufficienza, prevenire molti stati morbosi inquadrabili nelle "sindromi da carenza di antiossidanti". La difficoltà consiste nel convincere il singolo individuo a fare o non fare una qualsiasi cosa che gli costi solo un minimo d'impegno o di fatica, anche per proteggere la propria salute.

L'"incidente" di Chernobyl è stato pertanto utilizzato come modello per valutare le cause e l'entità dei danni delle radiazioni di fondo, endogene ed ambientali e di quelle artificiali, alle quali l'uomo non può sfuggire. Ci auguriamo di aver raggiunto lo scopo scusandoci per le immancabili incompletezze.

1. Le radiazioni

Le radiazioni - l'alito del drago, secondo i giapponesi - erano già presenti nel caos, o iniziarono subito dopo il "big bang" che diede origine al nostro universo circa venti miliardi di anni fa. La scoperta dell'esistenza della radioattività è invece relativamente recente: spetta a Henri Becquerel, francese, l'aver per primo dimostrato nel 1896 che materiale contenente uranio impressionava le lastre fotografiche conservate in un cassetto. Segue Marie Curie, polacca residente a Parigi, che confermò le precedenti osservazioni, e conìò il termine di "radioattività". Nel 1898, con il marito Pierre, dimostrò che l'uranio, emettendo radiazioni, si trasformava in altri elementi: chiamò il primo che scoprì "polonio", in omaggio alla sua patria, il secondo "radio", cioè elemento luminoso. Wilhelm Roentgen, tedesco, nel 1895 aveva già descritto la presenza nell'ambiente di "raggi X". Becquerel ebbe a soffrire di una dermatosi provocata da materiale radioattivo tenuto in una tasca; Marie Curie morì di una emopatia maligna dovuta quasi certamente alle radiazioni; in pochi anni ben 336 dei primi operatori nel campo della radioattività morirono per patologia da radiazioni. Erano così messi in luce i danni da radiazioni. Intorno agli anni 30 gli studi sulla radioattività proseguirono ad opera di fisici che indagando sulla composizione della materia e sulle leggi che la governano arrivarono alla scoperta della radioattività come fonte di energia, ed alla costruzione della prima bomba atomica, che sancì le finora insuperate capacità distruttive dell'energia atomica su uomini e cose. Quasi contemporaneamente la potenza dell'atomo venne imbrigliata per produrre energia a carattere "pacifico", e sorsero le prime centrali atomiche (la prima a Carder Hall, in Gran Bretagna, aperta nel 1956). All'aprile 1986, più di 374 centrali nucleari erano funzionanti nel mondo e altre 157 erano in costruzione. L'energia atomica ed il fenomeno della radioattività che ne è alla base, sono quindi parte del nostro tempo, e la nostra era può essere denominata "era atomica". Questo ci porta a dover conoscere l'impatto che tale forza esercita sull'ambiente, sia in senso positivo, come fonte di energia, sia come possibile fonte di danno all'ambiente e, come medici, alla salute dell'uomo. Pur prescindendo dagli scopi di questo libro, è opportuno fare un breve richiamo sulle basi fisiche della radioattività (170, 177). La radioattività è un fenomeno fisico per il quale la materia libera energia sotto forma di radiazioni. In natura alcuni elementi sono "instabili" per uno sbilanciato equilibrio dei componenti del nucleo (radionuclidi). Un elemento instabile tende a perdere elementi del nucleo per trasformarsi in un altro elemento a peso atomico o di massa inferiore, emettendo radiazioni. Un esempio è il Carbonio 14 (C^{14}), instabile, che decade ad Azoto 14 (N^{14}), stabile. Questo processo può essere spontaneo, ed avvenire in miliardi di anni o in secondi (decadimento) oppure essere provocato da alte energie, come nel caso delle esplosioni atomiche controllate dei reattori e delle bombe atomiche. Si indica con in termine di "attività", espressa in Becquerel (Bq) o in Curie (Ci), il numero di trasformazioni che avvengono per secondo in una data quantità di elemento durante il processo di decadimento. Per "vita media" si intende il tempo occorrente per dimezzare

l'attività di un elemento. A differenza del valore in Bq o in Ci che dipende anche dalla quantità, la vita media è un parametro proprio dei singoli radionuclidi. Nella Figura 1 è portato come esempio il decadimento radioattivo dell'Uranio 238. La perdita di elementi del nucleo comporta la rottura di legami ad alta energia e produce due tipi di radiazioni: radiazioni corpuscolari, formate dai protoni, neutroni, o elettroni emessi dal nuclide, e radiazioni elettromagnetiche a carattere ondulatorio, o fotoniche, liberate dalla rottura dei legami ad alta energia. Le radiazioni alfa (due protoni e due neutroni) e le radiazioni beta (un elettrone) sono radiazioni corpuscolari cariche; le radiazioni a neutroni sono radiazioni corpuscolari a carica neutra; le radiazioni gamma ed i raggi X

Nuclide	Radiazione emessa	Tempo di dimezzamento
Uranio 238	alfa	4.47 miliardi di anni
↓		
Torio 234	beta	24 giorni
↓		
Proattinio 234	beta	1.17 minuti
↓		
Uranio 234	alfa	245.000 anni
↓		
Torio 230	alfa	8.000 anni
↓		
Radio 226	alfa	1.600 anni
↓		
Radon, 222	alfa	10.5 anni
↓		
Polonio 218	alfa	3.05 anni
↓		
Piombo 214	beta	26.8 minuti
↓		
Bismuto 214	beta	19.7 minuti
↓		
Polonio 214	alfa	0.000164 secondi
↓		
Piombo 214	beta	22.3 anni
↓		
Bismuto 210	beta	5 giorni
↓		
Polonio 210	alfa	138 giorni
↓		
Piombo 206	stabile	

Figura 1. Decadimento dell'uranio

sono radiazioni elettromagnetiche a carattere ondulatorio. I diversi tipi di radiazione sono caratterizzati da diverso potere di penetrazione e di energia, e come tali hanno differente effetto biologico. Le caratteristiche delle radiazioni si definiscono con il termine di “qualità” delle radiazioni. Le radiazioni alfa hanno scarso potere di penetrazione e possono essere fermate da carta ed indumenti. Le radiazioni β passano per pochi millimetri lo strato dermo-epidermico, mentre le radiazioni elettromagnetiche si propagano attraverso il corpo umano e possono venire bloccate solo da materiali come il piombo o da elevati spessori di cemento. Altra caratteristica delle radiazioni è data dall'energia elettromagnetica, indicata come L.E.T. - linear energy transfert - ed espressa in volt (V) o nei suoi multipli Kilovolt (kV) e Megavolt (MeV). La “quantità” di radioattività si misura in base ai mutamenti causati nella materia. La dose di esposizione, intesa come capacità di ionizzare l'aria, è espressa in Roentgen (R) ed in coulomb/Kg. L'effetto biologico, o capacità di trasferire energia ad organismi viventi si esprime con il concetto di “dose”. Il Gray (Gy) ed il rad sono l'unità di misura della dose assorbita dai tessuti; il rem ed il Sievert (Sv) indicano l'effetto della dose in base alla radiosensibilità dei tessuti. Per indicare l'effetto biologico su una popolazione si usa il Sievert/persona (man-Sievert), che esprime l'equivalente di dose efficace collettivo. Nella Tabella 1 sono indicate le principali unità di misura delle radiazioni. L'effetto

<u>Attività di un materiale radioattivo:</u>	numero di disintegrazioni nucleari spontanee nel tempo
Unità di misura:	1 Curie (Ci)=numero di atomi che si disintegrano in un secondo in un grammo di radio 1 Becquerel (Bq)*= $2,7 \times 10^{-11}$ Ci
<u>Dose di esposizione:</u>	misura della capacità di ionizzare l'aria
unità di misura:	1 Roentgen (R)=quantità di radiazioni che in un centimetro cubo di aria secca a 760 mmHg e 0°C produce una quantità di ioni di ciascun segno corrispondente ad 1 unità elettrostatica di carica 1 Coulomb/Kg (C/Kg)*= 3876 R
<u>Dose assorbita:</u>	capacità di trasferire energia ai tessuti (dipende sia dal tipo di radiazione che dal materiale irradiato)
Unità di misura:	1 rad=100 erg/g di sostanza irradiata nel punto preso in esame 1 Gray (Gy)*=1 joule/Kg=100 rad
<u>Dose biologica efficace:</u>	tiene conto della radiosensibilità dei diversi tessuti umani
unità di misura	1 rem=dose di radiazione assorbita che nel corpo umano produce un effetto biologico pari ad un rad di Rx di 250 Kv 1 Sievert (Sv)*=100 rem
*Unità adottate dal Sistema Internazionale Unità di Misura.	

Tabella 1. Unità di misura delle radiazioni.

biologico delle radiazioni è il risultato di una complessa serie di fenomeni di natura fisico-chimico-biologica. In un primo momento le radiazioni provocano l'attivazione degli atomi colpiti (ionizzazione ed eccitazione). L'ionizzazione corrisponde all'espulsione di elettroni dell'atomo, con la formazione di ioni; l'eccitazione è data dallo spostamento di elettroni da orbite periferiche ad energia minore a quelle ad energia maggiore, per cui l'atomo diventa instabile e tende ad emettere energia sotto forma di

radiazioni elettromagnetiche. I fenomeni di ionizzazione e di eccitazione (che possono essere diretti o indiretti secondo il tipo di radiazione che li ha provocati) esitano nella rottura di legami molecolari dei composti organici ed inorganici di cui gli atomi attivati fanno parte. L'acqua, in particolare, che rappresenta il 70% del contenuto intracellulare, va incontro a fenomeni di elettrolisi, con formazione di radicali liberi instabili reattivi (radicali liberi). Radicali liberi sono l'anione superossido (O_2^-), i radicali ossidrilici ($OH\cdot$, $HO\cdot$), gli idrogenioni ($H\cdot$) ed il perossido di idrogeno (H_2O_2) (3). Le radiazioni quindi, tramite l'ionizzazione e l'eccitazione degli atomi o attraverso le reazioni mediate dai radicali liberi, provocano alterazione di molecole organiche (glucidi, proteine, acidi grassi, acidi nucleici) per rottura di preesistenti legami inter- e intramolecolari e formazione di nuovi (per esempio l'ossidazione dei gruppi SH porta alla formazione di ponti disolfuro). Alcuni di questi fenomeni hanno carattere reversibile, in quanto non interessano sistemi indispensabili alla vita cellulare, o vengono riparati da sistemi enzimatici intracellulari. Altri portano invece a morte cellulare o a danni permanenti (vedi Capitoli 3 e 4).

2. Fonti di radiazioni

Tutta la superficie terrestre ed i bacini idrici (mari, laghi ecc.) sono continuamente sottoposti alle radiazioni e di conseguenza anche l'uomo. Le sorgenti radioattive sono rappresentate da:

- a) sorgenti naturali
 - i raggi cosmici
 - le radiazioni terrestri
 - l'irradiazione interna

- b) sorgenti artificiali
 - industriali
 - per diagnosi e terapia medica
 - esplosioni nucleari e loro scorie

Per la moltitudine delle fonti l'esposizione alle radiazioni è obbligatoriamente disomogenea. In certe zone o regioni le radiazioni cosmiche possano sommarsi a quelle di provenienza terrestre o prodotte da sorgenti industriali (centrali atomiche). Più banalmente, l'uso di orologi luminescenti (radio²²⁶, tritio, promezio¹⁴⁷), di spazzole antistatiche a particelle alfa per togliere la polvere dai dischi e dalle macchine fotografiche, di lenti ottiche al torio, di denti finti lucidati all'uranio, televisori a colori (raggi X) ecc. porta ad una variazione alla dose di radiazione individuale (130). Il limite massimo di tolleranza per l'uomo è considerato di 500 millirem/anno e 30 Rem complessivi in tutta la vita. Una settimana di vacanza a 1500 m/s.m. comporta l'assorbimento di 1 millirem in più all'anno; un viaggio aereo da Milano a New York comporta una esposizione equivalente a 40 anni vissuti nelle immediate vicinanze di una centrale nucleare. Gli effetti delle radiazioni sono cumulativi: un soggetto che riceve 500 millirem per anno, limite massimo di tolleranza, e viva per 60 anni (durata arbitraria della vita media di un uomo), cumula in se stesso 500 millirem x 60 a., cioè 30.000 millirem = 30 Rem/vita complessivi. Se un uomo assorbe per un anno 2 Rem (4 volte il limite massimo) e nei 4 anni successivi assorbe solo la radiazione di fondo (cioè 4 anni x 120 millirem = 480 millirem) queste, assommate ai 2 Rem del primo anno, danno la somma di 2,48 Rem che, divisi per 5 (numero degli anni), portano a 496 millirem/anno, valore accettabile come media dei cinque anni (178). Per i bambini queste dosi vanno per lo meno dimezzate in rapporto al loro peso corporeo (58, 59, 86, 99).

A. Sorgenti naturali

Le radiazioni assorbite in condizioni normali per anno e che formano le cosiddette "radiazioni di fondo" sono così suddivise:

30-50 millirem dai raggi cosmici (variano con l'altitudine: raddoppio ogni 1500 m/s.m.)

- 30-100 “ dalla radioattività naturale terrestre (30 millirem nella pianura padana; 100 millirem nel Lazio e in Campania)
- 30 “ circa dalla radioattività intrinseca corporea (K^{40} , C^{14} , Cs^{137}), per un valore complessivo da 90 a 180 millirem di fondo, in media 120 millirem/anno.

a. Raggi cosmici e solari

La maggior parte della radiazioni proviene dallo spazio interstellare; le rimanenti dal sole durante le esplosioni solari. Queste ultime sono costituite da raggi gamma, X, ultravioletti, infrarossi, onde radio, prodotti dalla combustione di quattro milioni di tonnellate di materia al secondo per trasformare 564 milioni di tonnellate di idrogeno in 560 milioni di tonnellate di elio che si irradia nello spazio. La distribuzione delle radiazioni cosmiche non è uguale per tutta la superficie terrestre; le regioni equatoriali ne ricevono meno dei poli, perchè il campo magnetico terrestre devia verso questi ultimi le radiazioni stesse. A livello del mare la radiazione cosmica raggiunge l'equivalente di circa 0.03 microsievert/ora; a 2000 m/s.m. l'irradiazione è molto più forte (0.1 microsievert/ora) in quanto la rarefazione dell'atmosfera trattiene meno i radionuclidi. Così tra i 4000 metri (villaggi degli sherpa sul monte Everest) ed i 12.000 metri (voli intercontinentali ad alta quota), la radiazione cosmica aumenta di ben 25 volte, pari a circa 5-6 microsievert/ora, ed a 20.000 m/s.m. può essere calcolata di 13 microsievert/ora. Un volo di linea Parigi-New York espone i passeggeri a 50 microsievert ed il 20% circa in meno se l'apparecchio è supersonico, perchè il tempo di permanenza ad alta quota è notevolmente inferiore nonostante la maggiore intensità di radiazione dovuta alla più alta quota di volo (99, 182). Nel complesso si può ritenere che le radiazioni cosmiche rappresentano tra il terzo e la metà dell'esposizione naturale totale.

b. Radiazioni terrestri

Le radiazioni terrestri sono dovute a materiali radioattivi presenti nelle rocce o provenienti dai vulcani: i più importanti sono il potassio⁴⁰ ed il rubidio⁸⁷, più altri elementi originati dal decadimento dell'uranio²³⁸ e dal torio²³², a lunghissima emivita e quindi presenti fin dalle origini della terra stessa. L'entità della radioattività terrestre ha poca importanza per la popolazione in generale, se non come fattore potenziante radiazioni di altre origini. Anche laddove le rocce radioattive (rocce ignee) sono più frequenti come in certe regioni della Francia, della Germania Federale, dell'Italia, del Giappone, degli Stati Uniti, dell'India, dell'Iran ecc. non si è potuto dimostrare un effetto sulla popolazione. A 200 km da S. Paolo del Brasile è stata trovata una piccola collina altamente radioattiva (800 volte superiore alla media: 250 millisievert/anno) ma è disabitata. Altre località ad alto contenuto di materiale radioattivo sono state riportate qua e là nel mondo. Si calcola comunque che in media la popolazione mondiale riceva dalle fonti terrestri una dose efficace inferiore a 350 microsievert/anno, valore simile a quello esercitato dalle radiazioni cosmiche (32).

c. Irradiazione interna

E' rappresentata quasi esclusivamente da sostanze radioattive di origine cosmica (soprattutto carbonio e tritio) presenti nell'aria, nell'acqua, nei cibi e dalle sorgenti terrestri, che vengono necessariamente ingerite o respirate. I radionuclidi ambientali aumentano al di là di ogni misura in caso di incidenti nucleari (esplosione di bombe atomiche o di reattori delle centrali nucleari), ma anche escluse queste infauste evenienze, l'uomo ingerisce e/o respira 180-200 microsievvert/anno (100-120 microrem/anno di potassio 40 assorbito insieme a quello non radioattivo, ed elementi prodotti dal decadimento dell'uranio 238, del torio 232, dal piombo 210, dal polonio 210, dal tritio, dal carbonio 14 e dal berilio 7 di origine cosmica). I radionuclidi sono soprattutto presenti in certi alimenti, come i pesci ed i molluschi che concentrano il contenuto dall'acqua marina. Nell'estremo nord la carne di renna o di caribù, animali che nell'inverno si alimentano con licheni, ha alto contenuto di isotopi radioattivi, soprattutto di polonio. Lo stesso fenomeno si osserva nell'Australia occidentale dove le pecore ed i canguri che si cibano di erbe cresciute in terreni ricchi di uranio arrivano ad

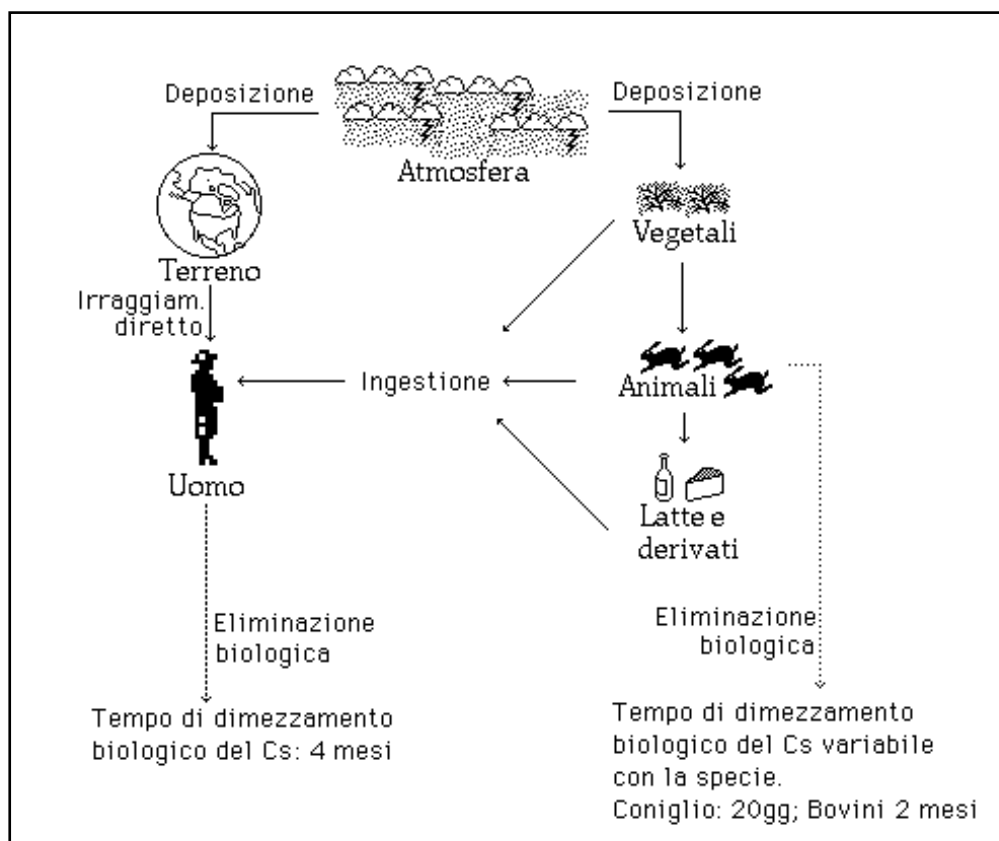


Figura 2. Trasferimento dei radionuclidi attraverso i principali compartimenti ambientali.

avere livelli di questo radionuclide a dosi 75 volte superiori alla norma. Per quello che riguarda gli animali acquatici, il livello di contaminazione è più alto nei laghi che nei fiumi ed ancor meno nel mare: ne consegue che i pesci più contaminati sono quelli d'acqua dolce, soprattutto quelli dei piccoli laghi. Le maggiori fonti di radionuclidi per l'uomo e per gli animali sono comunque le parti aeree delle piante (foglie, frutta a buccia rugosa, erbe e verdure in genere, cereali) direttamente esposte alla contaminazione atmosferica, e i funghi, in quanto le loro radici non si approfondiscono più di pochi centimetri dalla superficie del terreno, dove si deposita la radioattività atmosferica o presente nei concimi. Di conseguenza il pane bianco, privo di crusca, contiene meno radionuclidi di quello prodotto con farina integrale, il latte ovino è più contaminato (soprattutto in iodio¹³¹) di quello bovino per il diverso tipo di alimentazione delle pecore. Lo stesso discorso vale per i formaggi, le uova, le carni, le lumache (particolarmente cariche di radionuclidi nel loro "piede muscolare", in quanto striscia sulla terra)(110, 111, 183). In contrasto le piante ad alto fusto ricevono una quota inferiore di radionuclidi attraverso le radici poichè queste si approfondiscono nel terreno più degli 8-10 cm nei quali si raccoglie la maggior parte delle radiazioni cosmiche. Anche l'acqua può divenire fonte di radioattività, soprattutto se è raccolta in pozzi che pescano in acque superficiali (167, 168), particolarmente dopo "incidenti" nucleari quando la ricaduta sul terreno dei radionuclidi è imponente ed è favorita dalle piogge. La Figura n. 2 illustra schematicamente il trasferimento dei radionuclidi all'uomo attraverso i principali compartimenti ambientali (38, 170).

d. Radon

Un accenno a parte merita il Radon, fonte di radioattività che può essere considerata parte delle radiazioni naturali e nello stesso tempo se ne differenzia, perchè non segue il ciclo agro-alimentare poc' anzi descritto e può raggiungere indici di alta pericolosità per l'uomo e per gli animali domestici (tra i quali includiamo anche i topi casalinghi, che possono essere divorati dai gatti, e gli insetti che vivono assieme all'uomo). Il Radon è un derivato a lunghissima emivita dal radio, ottenuto nel processo di decadimento dell'uranio²³⁸ (radon²²²) e da quello del torio²³² (radon²²⁰). Il radon²²² ha un'attività almeno 20 volte superiore al radon²²⁰. Noto da tempo, solo negli ultimi anni il radon è stato studiato a fondo. Esso risulta essere forse la più importante fonte di radiazione naturale: i radionuclidi che si formano durante il suo decadimento rappresentano la sorgente terrestre responsabile di almeno i 3/4 della dose efficace assorbita per anno e di circa la metà di tutte le radiazioni che possono colpire l'uomo (175). Il radon proviene dal suolo sotto forma di gas inodore ed insapore, si distribuisce nell'aria della quale è 7 1/2 volte più pesante, in percentuali diverse da un luogo all'altro, filtra dalle fondamenta e dai pavimenti e si concentra soprattutto negli ambienti chiusi (miniere, grotte, case ecc.). Nelle cantine il radon è almeno 8 volte superiore che nell'aria esterna, mentre diminuisce nelle stanze dei piani superiori per una miglior ventilazione delle stesse. Può essere presente nei materiali da costruzione (granito, laterizi, calcestruzzo, meno nel legno; nel fosfato di gesso, silicato di calcio, fango rosso derivato dalla produzione dell'alluminio

ecc.), soprattutto se prelevati da terreni anche modestamente radioattivi (Fig. 3). Si disperde con difficoltà soprattutto negli ambienti termicamente isolati. Il 90% delle abitazioni in certe zone presenta valori di Radon entro 50 becquerel/m³, cioè superiori del 25% a quelli ambientali esterni. In rari casi i livelli di radioattività dovuta al radon sono stati riportati tra 1000 e 10.000 becquerel/m³, raggiungendo concentrazioni anche di 500 volte (Gran Bretagna, Stati Uniti, Scandinavia ecc.) e di 5000 volte (Finlandia)

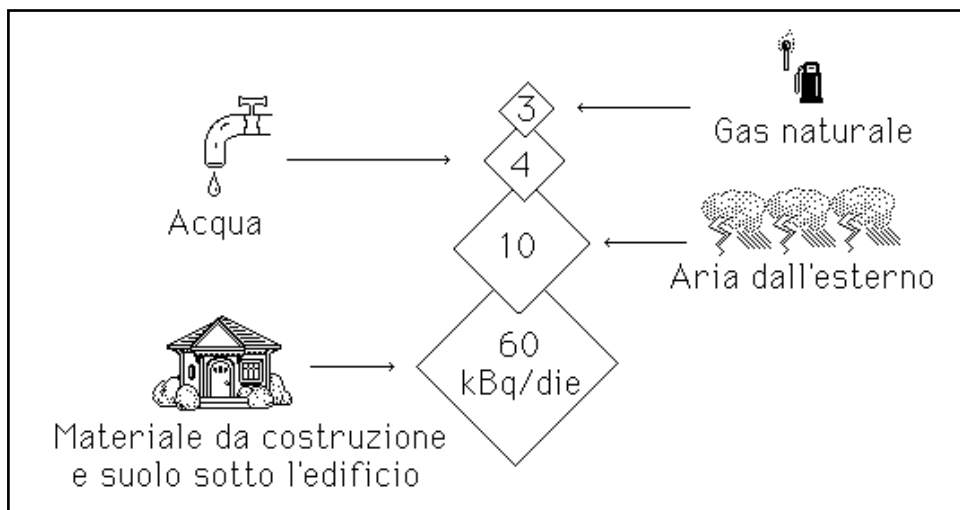


Figura 3. Radioattività ambientale dovuta alla liberazione di Radon da diverse fonti.

superiori alle concentrazioni presenti nell'aria esterna. Le case in legno presentano concentrazioni più alte di radon di quelle in mattoni, anche se il legno non emana questo gas, perchè sono più basse e senza fondamenta ben pavimentate, quindi con possibilità di pertugi e/o di crepe che permettono il passaggio del gas proveniente dal sottosuolo. E' quindi opportuno isolare fondamenta, pavimenti e pareti con materiali plastici o con vernici speciali; la stessa carta da parati riduce anche del 30% il passaggio del radon che si infiltra lungo le pareti nell'ambiente. Il radon entra anche nelle tubature e si mescola all'acqua, liberandosi nell'ambiente quando sono aperti i rubinetti; la quantità di radon presente nell'acqua che proviene da pozzi molto profondi ad alta concentrazione di gas può essere imponente. Il problema dell'acqua contaminata nell'alimentazione non è però di reale importanza pratica per la salute dell'uomo, poichè basta il riscaldamento a disperdere il gas in essa contenuto (cottura dei cibi, thè, caffè ecc.), mentre è potenzialmente più pericoloso il radon che si libera dall'acqua calda del bagno e della doccia, per cui la radioattività della stanza da bagno è tre volte superiore a quella presente in cucina e di ben 40 volte a quella delle stanze di soggiorno (99). Altra sorgente di radon è il "gas naturale" utilizzato per riscaldamento e come fonte di calore per la cottura dei cibi. Gran parte viene eliminato con i trattamenti vari usati nell'immagazzinamento. Se però il gas viene bruciato in stufe senza canna fumaria, la contaminazione di radon aumenta. E' pure presente nel gas di metano o di petrolio liquefatti.

e. Carbone, energia geotermica, fertilizzanti

Anche il carbone - combustibile fossile - al pari degli altri materiali presenti sulla terra contiene radionuclidi incamerati nella notte dei tempi quando le piante che lo produssero vivevano sulla superficie della terra. Con la combustione si liberano radionuclidi che si concentrano nella cenere pesante o vengono dispersi nell'atmosfera con la cenere più leggera, se questa non viene fermata dai sistemi antiinquinamento. La cenere può contaminare gli uomini, gli animali, i prodotti agricoli, il latte, le acque superficiali e profonde e l'atmosfera, realizzando un proprio sistema a ciclo chiuso enormemente più ridotto ma equivalente a quello operante tra la radioattività cosmica ed il sistema agroalimentare già illustrato. E' calcolato che ogni giga-watt/anno di energia elettrica prodotta da una centrale a carbone comporti una dose collettiva impegnata di 2 man-Sv che corrisponde a 200 Rem ed arriva a 2000 man-Sv se si sommano tutte le centrali del mondo. Calcoli approssimativi segnalano che, nel 1979, le cucine casalinghe ed il riscaldamento a carbone in tutto il mondo hanno prodotto una dose collettiva di ben 100.000 man-Sv (99, 175). Anche se rappresenta lo 0.1% dell'attuale produzione mondiale di energia, l'energia geotermica (riserva naturale di vapore acqueo e di acqua sotterranea ad alta temperatura, come a Larderello, utilizzata per riscaldamento o per produrre elettricità) è una importante sorgente di radiazioni, di circa tre volte superiore a quella prodotta dalle centrali elettriche. Non possiamo concludere questo capitolo senza ricordare la fosforite utilizzata nei fertilizzanti, la cui sostanza madre, il fosfato grezzo, viene estratto da miniere ad alto contenuto di uranio e di radon. Quest'ultimo si disperde durante la lavorazione del fosfato grezzo, mentre i radionuclidi dell'uranio rimangono e contaminano prima la terra, poi i prodotti agricoli, alimenti per l'uomo e per gli animali (foraggi). Aumentano così i livelli di radioattività nel latte e nei formaggi, nelle carni, nelle uova. Secondo Geoffrey Lean (99) del Comitato Scientifico sugli effetti delle radiazioni atomiche delle Nazioni Unite (UNSCEAR) l'industria del fosfato di gesso ha prodotto un equivalente di dose efficace collettiva impegnato di 300.000 man-Sv e quella della fosforite di 6.000 man-Sv a partire dal 1977.

B. Fonti artificiali

L'uomo ha imparato a controllare la potenza dell'atomo ed a servirsene per le sue necessità ed i suoi desideri nei più svariati campi dell'applicazione pratica, dalla medicina diagnostica all'industria, dalla terapia alla guerra. Nonostante i più attenti controlli e le sempre migliori possibilità di "imbrigliare" l'atomo e l'energia che sprigiona, il numero e l'intensità delle radiazioni artificiali aumenta e si somma a quello delle radiazioni naturali. La quantità di radionuclidi ricevuta dall'uomo può essere modesta o molto elevata a seconda dell'attività svolta negli ambienti radioattivi, e gli effetti dipendono dalla resistenza individuale alle radiazioni, dello stato di salute, della nutrizione e della sanguificazione, dell'età, del sesso ecc.. Escludendo la tragica possibilità di un incidente nucleare, in cui l'entità delle radiazioni rilasciata nell'ambiente è controllabile solo in modo approssimativo, la determinazione dell'entità radiante delle sorgenti artificiali è tecnicamente non difficoltosa.

a. Sorgenti industriali

E' ben noto che l'energia prodotta dall'uranio viene utilizzata nell'industria ed è altrettanto intuitivo, oltre che dimostrabile, che gli addetti ai lavori assorbono dosi di radiazioni generalmente in relazione all'attività svolta ed al tempo dedicato alla stessa. Sono pertanto in uso sistemi di protezione e controlli medico-legali obbligatori in modo che l'esposizione non raggiunga valori che rappresentano rischio evidente per lo stato di salute dei lavoratori. Si calcola che la dose di radiazioni prodotta non debba superare 1 man-Sv per giga-watt/anno, anche se in alcuni impianti, come a Windshale si possono raggiungere i 18 man-Sv/anno per giga-watt/anno. Questi valori hanno un significato orientativo, perchè la radioattività ambientale varia da un anno all'altro e da un impianto all'altro, anche se sono costruiti con le stesse caratteristiche tecniche (58). Molto più importante è controllare l'emissione di radionuclidi delle centrali nucleari e gli eventuali danni che possono derivarne al personale tecnico che opera nell'ambiente e agli abitanti delle zone circostanti (32, 38, 59, 86). Il problema per i ben noti motivi politici è di scarsa importanza in Italia dove le centrali atomiche sono state bandite: interessa comunque i medici del lavoro che operano nelle medesime ed hanno la competenza e le attrezzature per cogliere anche minimi segni di patologia ancora nella fase di reversibilità. Le 345 centrali atomiche in funzione in tutto il mondo (a fine 1984) hanno prodotto il 13% dell'elettricità mondiale corrispondente ad una potenza totale di 220 giga-watt. Nel ciclo di produzione dell'energia elettrica - che inizia con la estrazione mineraria e la lavorazione dell'uranio e del plutonio e finisce con il recupero di questi radionuclidi e con l'eliminazione delle scorie - vengono dispersi materiali radioattivi. La maggior parte di questi, i più pesanti, ricadono subito in loco, altri si diffondono nell'atmosfera a diverse altezze; alcuni rapidamente, altri molto lentamente si depositano su tutta la superficie terrestre. Secondo stime approssimative nel 1985 sono stati messi in deposito già 120 milioni di tonnellate di rifiuti nucleari e se ne prevedono altri 500 milioni di tonnellate per la fine del secolo: questi sono i maggiori responsabili degli effetti sull'uomo. Secondo l'UNSCEAR il ciclo del combustibile radioattivo comporta un equivalente di dose collettivo impegnato di 5,5 man-Sv per giga-watt/anno di elettricità prodotta dai reattori nucleari nel mondo; l'estrazione dell'uranio 0,5 man-Sv, la sua lavorazione 0,04 man-Sv e la fabbricazione del combustibile 0,002 man-Sv, i reattori nucleari circa 4 man-Sv, il riprocessamento 1 man-Sv. A questi dati vanno aggiunti quelli dovuti ai radionuclidi a vita molto lunga, che si diffondono per tutta la terra e che vengono calcolati come 670 man-Sv per giga-watt/anno di elettricità prodotta. Meno del 3% sarà rilasciato durante i primi 500 anni e raggiungerà nel 2000 i 10.000 man-Sv e nel 2100, 200.000 man-Sv. Anche se gli impianti delle centrali atomiche non fossero nel frattempo migliorati "le dosi medie" costituirebbero una piccola frazione rispetto alla radiazione naturale arrivando all'1% nel 2100.

b. Esplosioni nucleari

Altro motivo di inquinamento radionuclidico dell'atmosfera è rappresentato dalle esplosioni nucleari. Sono a tutti noti gli effetti destruenti delle bombe atomiche fatte

cadere su Hiroshima e Nagasaki nel 1945. Vogliamo ricordare gli esperimenti nucleari degli Stati Uniti, della Russia, dell'Inghilterra, della Francia tra il 1945 ed il 1958 e tra il 1961-62 e successivamente della Cina. L'ultimo scoppio nell'atmosfera è del 1980; continuano quelli sotterranei che non provocano l'immissione dell'atmosfera di radionuclidi. Detti esperimenti immettono nella troposfera elementi radioattivi che ricadono molto lentamente sulla superficie della terra (circa un mese e più), mentre altri elementi si collocano nella stratosfera (10-50 km dalla terra) e solo dopo molti mesi ritornano sul terreno e nell'aria che respiriamo. I radionuclidi che si liberano da una bomba atomica, come dallo scoppio dei reattori di una centrale nucleare, sono numerosissimi ed a differente emivita. I più importanti come causa di danno sono il carbonio¹⁴, il cesio¹³⁷, lo stronzio⁹⁰, lo iodio¹³¹ e lo zirconio⁹⁵. I radionuclidi, una volta assorbiti dal corpo umano "colpiscono" tutte le cellule, anche se la maggior parte di essi tende a localizzarsi in particolari organi, che vengono definiti "organi critici", capaci cioè di concentrare elettivamente uno o più radioisotopi particolarmente necessari o con affinità per il loro metabolismo. Ricordiamo: la tiroide concentra l'iodio¹³¹; la pelle, lo zolfo³⁵; i muscoli, il Cesio¹³⁷ ed il potassio⁴²; il fegato, il cobalto⁶⁰ ed il cesio¹³⁴; la milza, il polonio²¹⁰; i reni, il rutenio¹⁰⁶; le ossa, il plutonio²³⁹, il radio²²⁶, lo stronzio⁹⁰, lo zinco⁶⁵, lo ittrio, il promezio¹⁴⁷, il bario¹⁴⁰, il torio²³⁴, il fosforo³², il carbonio¹⁴; le gonadi, lo iodio¹³¹, il cobalto⁶⁰, il rutenio¹⁰⁶, lo zinco⁶⁵, il potassio⁴², il plutonio²³⁹; il tubo digerente, il rutenio¹⁰⁶ ecc. (32, 38, 129, 130). L'equivalente di dose efficace totale collettiva impegnato da esplosioni nucleari nell'atmosfera è di 30.000.000 di man-Sv fino al 1980, di cui solo il 12% è stato finora assorbito.

c. Sorgenti mediche

L'uomo ha imparato molto presto ad utilizzare l'energia nucleare ed i radionuclidi nella diagnostica e nella terapia di molte malattie con vantaggi di alto rilievo e di reale utilità pratica. Come ogni medaglia, anche l'uso dei radioisotopi ha il suo rovescio: così è anche per l'utilizzazione in campo medico dell'energia atomica. Essa costituisce una fonte di

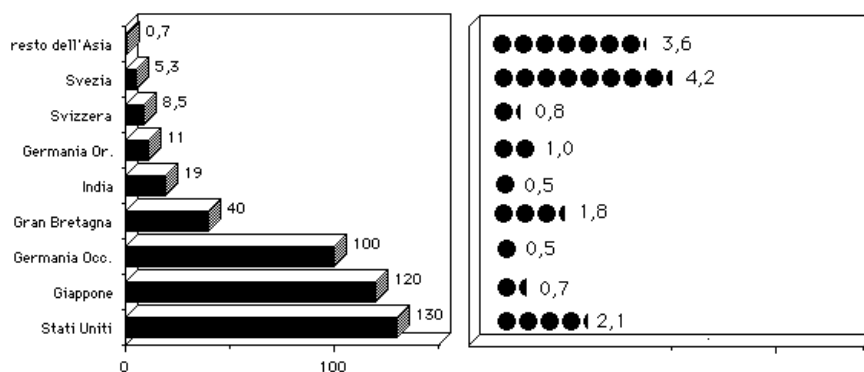


Figura 4. Dosi occupazionali da usi medici. La figura indica l'efficacia delle precauzioni prese per ridurre le esposizioni nei diversi paesi, mostrando l'equivalente di dose efficace al personale sanitario per pellicola. (G. Lean, UNCEAR, ENEA, 1986).

esposizione del singolo soggetto, del personale medico e paramedico, e dell'ambiente (Fig. 4). E' superfluo entrare in particolari su tutta l'attrezzatura diagnostica e terapeutica che utilizza radionuclidi, raggi X e raggi gamma : dalle più comuni apparecchiature per radiografie, alla tomografia assiale computerizzata, alle alte energie per la terapia dei tumori, alla terapia con radionuclidi, alle scintigrafie ecc. Si parla di 300-900 radiografie del solo torace ogni 1000 abitanti/anno (nel Terzo Mondo non più di 100-200/anno per lo stesso numero di abitanti); la mammografia diviene sempre più frequente e così via (99). Secondo calcoli della UNSCEAR (175), tenuto conto che nei paesi in sviluppo tecnologico, l'uso medico delle radiazioni è molto meno diffuso, la dose media mondiale potrebbe essere di 400 microsievert per persona e per anno con equivalente di dose efficace collettiva totale di circa 1.600.000 man-Sv/anno, circa la metà della dose media proveniente dalle sorgenti naturali.

C.Effetti sulle popolazioni e sull'ambiente

Le esperienze e le informazioni sugli ecosistemi naturali e sulla popolazione animale ed umana che li abitano sono molto limitate ed imprecise. Il motivo è che è trascorso ancora poco tempo dall'incidente nucleare di Chernobyl - che non pare abbia alterato gli ecosistemi neppure nel Nord Italia - e dagli altrettanto importanti esperimenti nucleari sull'atollo di Bikini (1954) e degli equivalenti nord-americani, inglesi, francesi, cinesi tra il 1950 ed il 1965 circa, che hanno profondamente cambiato la composizione radioattiva nell'atmosfera terrestre: alle radiazioni naturali di fondo, di origine terrestre e cosmica della preistoria, si aggiunse l'enorme numero di quelle artificiali - sono lo stronzio⁸⁹, l'ittrio⁹⁰, lo zirconio⁹⁵, il rutenio¹⁰³ e ¹⁰⁶, l'antimonio¹²⁵, lo iodio¹³¹, il cesio¹³⁴ e ¹³⁷, il bario¹⁴⁰ e tanti altri tra i quali i prodotti di attivazione provocati dai neutroni durante le fissioni dell'atomo: il ferro⁵⁵, il cromo⁵¹, il cobalto⁶⁰, il manganese⁵⁴, lo zinco⁶⁵, il carbonio¹⁴, il tritio ed inoltre il plutonio²³⁹ e l'americio (Tab. 2). La radioattività atmosferica perdura per tempi diversi secondo il tipo di incidente, l'emivita dei radionuclidi, ed il variare dello scenario meteorologico (comportamento dei venti e della pioggia) (129). Le esplosioni di bombe atomiche, come ad Hiroshima e Nagasaki, liberano radioattività più come emissione di radiazioni elettromagnetiche che come dispersione di radionuclidi; a Three Miles Island (USA) i radionuclidi non si sono dispersi nell'ambiente poichè le strutture di contenimento dell'edificio hanno resistito allo scoppio. In una qualche maniera tali eventi possono essere considerati fenomeni locali. La contaminazione radioattiva liberata invece da incidenti come Chernobyl si disperde nello spazio, si deposita sulla terra secondo il vento e la pioggia, arriva sulle piante, nei mari, nei laghi e nei fiumi, si deposita sulle foglie e sui frutti, viene riassorbita dalle radici, viene utilizzata dagli erbivori, successivamente pasto dei carnivori, è presente nel latte e nei suoi derivati, viene adsorbita dai pesci e dai molluschi inquinando tutti il sistema agro-alimentare, popolazione compresa, che si deve cibare con i prodotti della terra e degli allevamenti degli animali domestici o di quelli selvatici (129, 168). I radionuclidi che filtrano fino agli strati profondi del terreno generalmente non tornano nel ciclo agro-alimentare. I radionuclidi a vita media (da una settimana a 1000 anni) sono i più importanti dal punto

Tabella 2. Proprietà ecologiche di alcuni radionucleotidi. (da Wichker F.W., SchultzV., Radioecology: Nuclear Energy and th Environmental Vol. I, II, Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., 1982).

Radionuclide T1/2	Origini	Elemento analogo	Principali "reservoir" biosferici	Modi di esposizione più importanti	Grado di trasporto per via alimentare	Concentrazione del livello trofico successivo	Organi critici (vertebrati)	Assimilazione	Ritenzione (T1/2 biol.)
H-3 (12 anni)	cosmica fissione attivazione	H	idrosfera (HTO)	ingestione assunzione assorbimento	elevato	si approssima all'unità	corpo intero	completa	bassa (giorni)
C-14 (5600 anni)	cosmica attivazione	C	atmosfera (CO ₂) litosfera (C,CO ₂)	ingestione assorbimento assunzione	elevato	si approssima all'unità	grasso corpo intero	completa	bassa (giorni)
I-131 (8 giorni)	fissione	I	biota terreno	ingestione assorbimento inalazione	elevato	~10 ³ (tiroide vegetale)	tiroide	elevata	moderata (settimane, mesi)
Cs-137 (30 anni)	fissione	K	terreno sedimento	ingestione assorbimento esterna	elevato	si approssima a 3	corpo intero	elevata	moderata (settimane, mesi)
Sr-90 (28 anni)	fissione	Ca	terreno biota	ingestione assorbimento assunzione	elevato	<1	scheletro	moderata	elevata (anni)
Kr-85 (11 anni)	fissione	nessuno	atmosfera	sommersione	trascurabile	trascurabile	corpo intero	trascurabile	trascurabile
Zr-95 (65 giorni)	fissione	nessuno	terreno sedimento	adsorbimento inalazione esterna	molto basso	<10 ⁻²	tubo digerente polmone	molto bassa trascurabile	moderata elevata (mesi, anni)
Ru-106 (1 anno)	fissione	nessuno	terreno sedimento	ingestione inalazione adsorbimento	elevato	<1	tubo digerente polmone	bassa, moderata	bassa (giorni)
Ce-144 (285 giorni)	fissione	nessuno	terreno sedimento	ingestione inalazione adsorbimento esterna	basso moderato	<0,1	tubo digerente scheletro polmone fegato	molto bassa trascurabile	moderata (1-5 anni)
Pu-239 (2,4*10 ⁴ anni)	attivazione	nessuno	terreno sedimento	ingestione inalazione adsorbimento	molto basso	<10 ⁻²			elevata (anni)

di vista ecologico, perchè possono entrare in alta concentrazione nei sistemi biologici e rimanervi a lungo provocando all'uomo ed agli animali danni generali o d'organo secondo la loro particolare affinità per gli stessi, come già descritto, ed aumentando la loro disponibilità per la vegetazione in un ciclo che continua a ripetersi nel tempo. La natura del terreno - argilloso, sabbioso - è pure importante: il primo fissa a se stesso i radionuclidi, il secondo permette un più facile assorbimento degli stessi da parte delle radici. Importante anche il clima: nelle fredde regioni nordiche e nelle alpine, dove la pioggia radioattiva è più frequente e l'irradiazione cosmica molto più importante anche in rapporto alla rarefazione dell'atmosfera, la lenta crescita della vegetazione ed il protratto scioglimento delle nevi permettono che l'ambiente si carichi maggiormente di radioattività. Questa entra nella catena alimentare: ambiente - - -> licheni - - -> renna - - -> uomo - - -> ambiente. Va ricordato che esistono diversi gradi di radiosensibilità anche negli ecosistemi: ad esempio, le grandi foreste di pini, di faggi, di querce, di betulle ecc. sono più danneggiate dalle radiazioni ionizzanti che le erbe, le praterie, la tundra, le alghe che resistono a dosi 4-5 volte superiori a quelle letali per l'uomo; così l'ecoambiente marino (esclusi i molluschi) è più resistente di quello terrestre (Fig. 5). Naturalmente gli

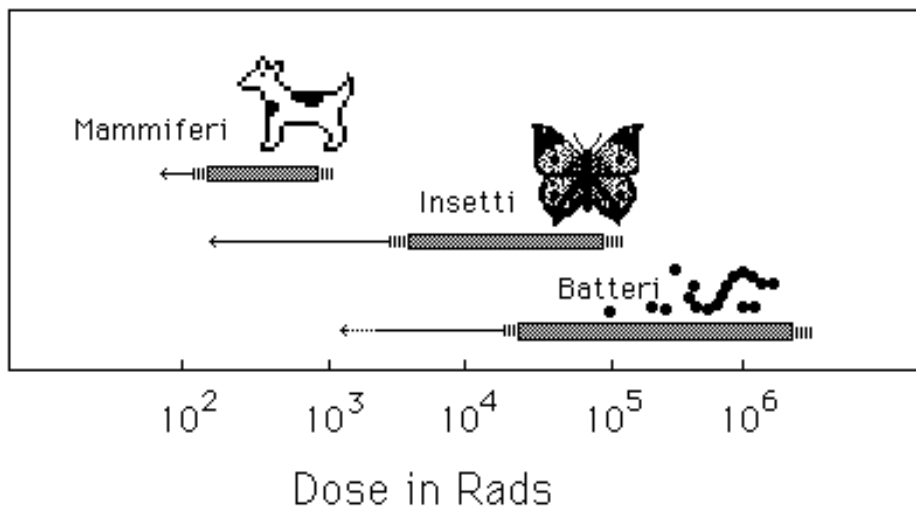


Figura 5. Radiosensibilità comparata in tre gruppi di organismi a singole dosi di radiazioni X o gamma (Odum, 1959).

intervalli di sensibilità alla dose di radionuclidi variano in rapporto alle caratteristiche biologiche dei tessuti umani, dell'ambiente, della specie delle piante (Tab. 3). L'effetto più importante sugli animali e sui vegetali sono le eventuali lesioni al DNA ipotizzabili con qualsiasi dosaggio. I danni più importanti sono a carico delle possibilità riproduttive con conseguente diminuzione della natalità animale e vegetale. E' praticamente impossibile stabilire quale sia l'esposizione minima che può modificare la funzione e le strutture di un ecosistema. Non esistendo soglia per la produzione di mutazioni si deve prospettare l'attendibile ipotesi che anche un minimo aumento dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti, di qualsiasi tipo e provenienza, concorrerà ad aumentare la

Livello di organizzazione	Tipo di effetto	Livello qualitativo di dose acuta	
		basso(<1 rad)	(>100 rad)
Molecolare	danno al DNA	←————→	←————→
	tossine chimiche		←————→
	lesioni biochimiche	←————→	
Cellulare	ritardo mitotico	←————→	
	morte mitotica		←————→
	carcinogenesi	←————→	
Tessuto/organo	necrosi, lesioni		←————→
	perdita di funzione		←————→
	comparsa di tumore	←————→	
Organismo	malattia da raggi		←————→
	letalità acuta		←————→
	tumore	←————→	
	lesioni genetiche	←————→	
	accorciamento della durata della vita	←————→	
Popolazione	diminuzione natalità	←————→	
	aumento mortalità		←————→
	decremento numerico	←————→	
Comunità	produttività ridotta	←————→	
	biomassa ridotta	←————→	
	diversità ridotta		←————→
	composizione alterata		←————→
Ecosistema	riduzione energia fissata	←————→	
	perdita di nutrienti		←————→
	erosione del suolo		←————→

Tabella 3. Tipi di effetti biologici ai diversi livelli di organizzazione biologica ed intervalli di dose a cui gli effetti possono essere significativi. (da Wichker F.W., SchultzV., *Radioecology: Nuclear Energy and the Environmental Vol. I, II*, Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., 1982.

probabilità di alterare la composizione genetica degli uomini, degli animali e dei vegetali. Questi danni sono oggi praticamente imprevedibili ed incalcolabili. Aggiunti agli effetti somatici ancora compatibili con la vita, eventualmente abbreviata da uno stato di malattia cronica, il danno da inquinamento radioattivo, se continua ad aumentare con la progressione odierna, può essere di estrema importanza per il futuro della nicchia ecologica, nella quale vive l'uomo e che sull'uomo fa ricadere la sua influenza (168).

3. Effetti a livello cellulare e tissutale

A livello cellulare le radiazioni determinano complessi fenomeni fisico-biologici, che provocano la formazione di radicali liberi e, direttamente o attraverso questi ultimi, la modificazione della struttura di molecole organiche. L'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti e dei radicali liberi è dovuto prevalentemente ai danni su sistemi enzimatici, strutture di membrana e sugli acidi nucleici (danni subcellulari). I più noti sono:

- perossidazione dei fosfolipidi di membrana, con danno a strutture recettoriali, aumento della permeabilità cellulare, alterazione della pompa Na-K, ridotta fluidità di membrana ecc.
- alterazione dei proteoglicani, con riduzione di viscosità dei fluidi intra- ed extracellulari (matrice intracellulare, acido ialuronico ecc.)
- inibizione di sistemi enzimatici quali le alfa-antiproteasi, con potenziamento delle proteasi, ecc.
- depolimerizzazione e frammentazione del DNA (3, 10, 45).

I danni principali (morte cellulare e mutagenesi) sono legati all'azione sul DNA. Le modificazioni riscontrate dopo l'esposizione a radiazioni sono la rottura di una o entrambe le alfa-eliche, l'alterazione di singole basi e legami anormali tra le eliche o con gli istoni di superficie. Le alterazioni che interessano una sola elica possono venire riparate da sistemi enzimatici che tolgono il tratto danneggiato (endonucleasi) e risintetizzano il pezzo mancante (DNA polimerasi, DNA ligasi) usando come stampo l'elica intatta. Quando invece ambedue le eliche sono alterate, i processi di riparazione non sono efficaci, ma contribuiscono piuttosto alla genesi di alterazioni cromosomiche quali rotture, translocazioni, inversioni e giunzioni anomale (cromosomi ad anello, cromosomi dicentrici ecc.) (97,100,157,181). In questo contesto è da ricordare che le alterazioni del corredo cromosomico sono permanenti. Anche a distanza di anni studi del cariotipo di persone esposte a radiazioni mostrano alterazioni (cromosomi dicentrici), in quantità proporzionale alla dose assorbita. La probabilità che le alterazioni a livello subcellulare si verifichino dipende da caratteristiche dell'irradiazione (dose totale, tempo e modalità di esposizione) e da fattori cellulari (momento del ciclo mitotico, attività dei sistemi di riparazione, tensione di ossigeno, temperatura). In base a queste variabili, il tipo e il grado dei danni subcellulari porta a tre possibili conseguenze: la cellula può morire (danni letali), la cellula riesce a riparare i danni e torna normale (danni subletali), o la cellula non muore, ma permangono mutazioni del patrimonio genetico che possono portare a trasformazione neoplastica o ad anomalie metaboliche (danni genetici) (78).

La dose è il principale determinante della gravità di danno. Altissime dosi (>1500 rad) di radiazione portano a morte cellulare in tempi brevi, per coagulazione delle proteine, lisi di membrana ecc.. A dosi intermedie (200-1500), la morte cellulare dipende soprattutto dai danni agli acidi nucleici: le cellule o muoiono in pochi giorni, in quanto la trascrizione del DNA e la sintesi delle proteine sono talmente alterate che i deficit che ne conseguono sono incompatibili con la vita cellulare, o muoiono durante la successiva mitosi (o vanno incontro a poche mitosi patologiche) per cui la lisi segue a intervalli

variabili secondo la dose ed il tempo di emivita delle cellule. Dosi basse, al di sotto del limite di soglia determinato dalle caratteristiche delle singole cellule, possono portare ad alterazioni geniche permanenti o transitorie che sono alla base rispettivamente dei fenomeni di trasformazione o di reazioni paradose quali l'induzione della duplicazione e della trascrizione del DNA. L'effetto della dose totale è modulato dal tempo e dalla modalità di esposizione. A parità di dose totale, l'allungamento del tempo di esposizione o il frazionamento della dose abbassano la quantità di radiazioni che colpiscono la cellula nelle singole frazioni di tempo, e rendono più probabili i meccanismi di riparazione. Alcuni fattori legati all'ambiente cellulare, quali la tensione di ossigeno e la temperatura interferiscono sugli effetti della dose, sia facilitando la formazione dei radicali liberi ed i processi di ossidazione da essi determinati, sia attraverso l'azione sul metabolismo e la proliferazione cellulare. Ne consegue che elevate tensioni di ossigeno e maggiori temperature determinano una maggiore radiosensibilità. Il momento del ciclo mitotico influisce sulla tossicità da radiazioni in quanto condiziona la possibilità sia dei danni al DNA che dei meccanismi di riparazione. Numerosi studi su culture cellulari sincronizzate mostrano che danni letali da radiazione sono più frequenti se le cellule sono nella fase precedente la mitosi (fase G₂), durante la mitosi, e durante l'inizio della sintesi di DNA (tarda fase G₁-fase S). L'esposizione nelle fasi di quiescenza (G₀, inizio G₁) è invece associata a una maggiore incidenza di mutazioni geniche non letali (97, 100, 157). La possibilità di riparazione dei danni da radiazioni è mediata da numerosi meccanismi, molti dei quali sono geneticamente determinati. Ne fanno parte sia i sistemi di controllo dell'ossidazione (superossido dismutasi, glutatione, coenzima Q, ecc.) che i sistemi enzimatici impiegati nella riparazione del DNA, e probabilmente molti altri, oggi ancora sconosciuti. L'impatto clinico di tali meccanismi sui danni da radiazione si può notare nell'abnorme radiosensibilità delle cellule di pazienti con patologia dovuta a diminuzione dei sistemi di riparazione del DNA (sindrome di Fanconi, sindrome di Bloom, xeroderma pigmentosum). E' inoltre ipotizzato che la patologia dovuta alla carenza di antiossidanti esogeni caratteristica della senescenza sia dovuta in parte ad alterati sistemi di riparazione del DNA (vedi Cap. 7). L'attività mitotica e la tensione di ossigeno condizionano il grado di radiosensibilità dei diversi organi. Ne consegue che tessuti in attiva proliferazione o riccamente vascolarizzati (sistema immunoematopoietico, organi endocrini, metafisi in accrescimento ecc.) sono più soggetti ai danni da radiazioni, mentre altri (tessuto osseo, muscolare, nervoso ecc.) sono relativamente più radioresistenti. Parallelamente agli effetti sulle singole cellule, l'effetto sui tessuti è in relazione alla dose totale ed al tempo di esposizione (Fig. 6). La curva dose-effetto letale ha un andamento sigmoide e mostra un inizio lento, che corrisponde all'assommarsi di danni subletali, fino al raggiungimento di una dose soglia, differente per i diversi tessuti, che determina un incremento rapido della mortalità con l'aumentare delle dosi, fino a una fase di plateau quando si raggiunge una mortalità del 100%. L'aumento del tempo di esposizione e il frazionamento spostano la curva a destra. I danni tissutali a breve e a medio termine si manifestano come:

- Fenomeni infiammatori dovuti alla liberazione di prostaglandine, secrezione di linfocine (interleuchina 1, tumor necrosis factor) (71) e attivazione delle proteasi, con conseguente aumento della permeabilità capillare. Sono i primi a manifestarsi e virtualmente possono essere presenti indipendentemente dalla necrosi cellulare (Fig. 7).
- Necrosi, da morte cellulare per azione diretta delle radiazioni o mediata dalle

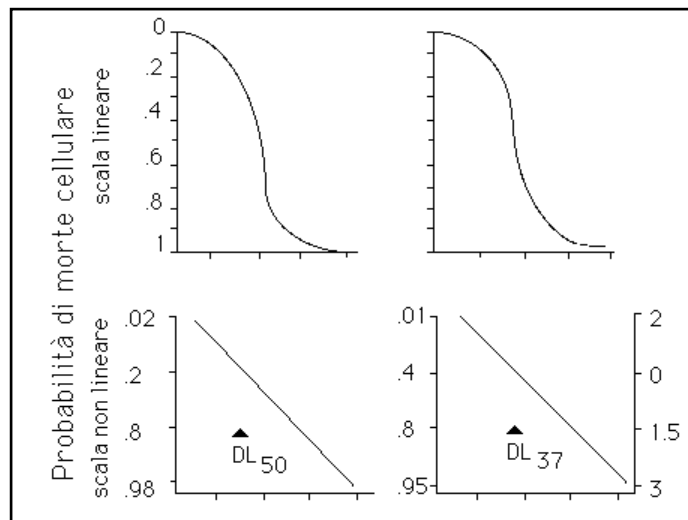


Figura 6. Curve dose-effetto letale. A sinistra sono indicati gli effetti di dosi di radiazioni erogate in tempi molto brevi; a destra gli effetti di dosi erogate in tempi più lunghi.

linfocine. - Processi di riparazione tissutale, quali la fibrosi post infiammatoria e post necrotica. Il tempo di latenza tra l'esposizione e il danno tissutale dipende dalla dose e dal tipo di rinnovamento dei tessuti (79, 182). Come abbiamo già detto, l'attività mitotica condiziona la radiosensibilità. Nei tessuti a cosiddetto rinnovamento gerarchico, come il sistema ematopoietico, gli epitelii ed il sistema spermatogenico, le cellule mature sono relativamente resistenti alle radiazioni, mentre i precursori sono radiosensibili. La latenza è in questo caso funzione della lunghezza della vita media delle cellule mature, alla morte delle quali si manifesta il deficit causato dalla mancata differenziazione dei precursori. Nei tessuti a rinnovamento "flessibile", invece, come il fegato, la tiroide e le cellule del Leydig, tutte le cellule possono virtualmente dividersi, per cui la dose ed il tempo di esposizione sono le sole variabili che condizionano il tempo di latenza (14, 15).

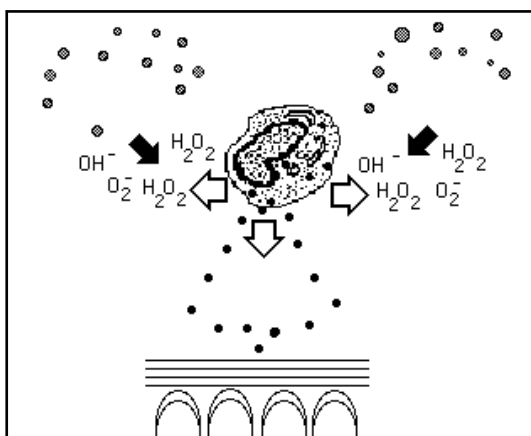


Figura 7. Inibizione degli enzimi protettivi ad opera dei radicali dell'ossigeno

4. Mutagenesi

Come abbiamo ricordato nel capitolo precedente, dosi di radiazioni non sufficienti a provocare la morte cellulare possono comunque causare alterazioni genetiche. Se alcune di queste si riflettono in alterazioni cromosomiche, la maggior parte rimangono a livello genico (mutazioni puntiformi, delezioni, amplificazioni) e non sono evidenziabili con l'esame del cariotipo. I metodi più usati in laboratorio per stabilire la frequenza di mutazioni sono lo studio del locus per l'enzima ipoxantina-fosforibosil-transferasi (HPRT) nei linfociti e del locus per la glicoforina negli eritrociti (55, 85, 124). L'enzima HPRT entra nel metabolismo delle purine, utilizzando le basi naturali ipoxantina e guanina e gli antimetaboliti come la 6- tioguanina (6-TG) per la sintesi di DNA. Le cellule con enzima normale incorporano la 6-TG e muoiono, mentre quelle con enzima mutato non sono sensibili a tale farmaco, pertanto la misura della crescita in vitro dopo incubazione con 6-TG indica le mutazioni avvenute nel locus per la HPRT. La glicoforina è invece una proteina eritrocitaria di membrana che presenta gli epitopi del gruppo MN. Gli individui eterozigoti hanno normalmente entrambi i determinanti nella stessa proporzione. Se uno dei geni va incontro a mutazione a livello delle cellule staminali, il determinante corrispondente non è espresso negli eritrociti. L'uso di anticorpi monoclonali marcati con molecole di diverso colore contro i determinanti M e N permette di

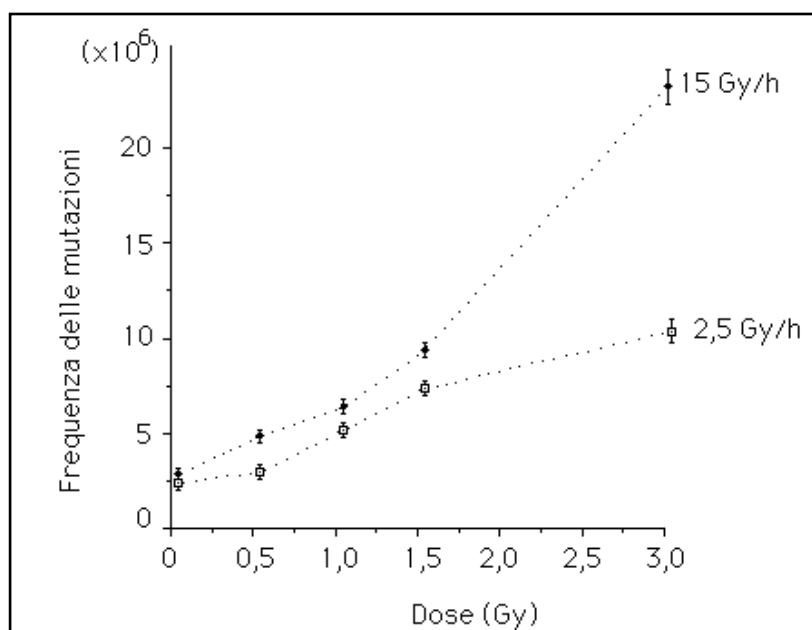


Figura 8. Frequenza di linfociti con mutazioni genetiche in topi esposti a diverse dosi di irradiazione (da Sanderson, op.cit.)

evidenziare lo stato eterozigote normale (doppia colorazione) o lo stato di avvenuta mutazione (colorazione unica). Mediante queste metodiche è possibile stabilire il tasso di mutazioni spontanee o radio-indotte nei loci presi in esame e quindi avere un'indicazione della probabilità di mutazione anche in loci diversi. Studi su linfociti non stimolati umani e di topo hanno mostrato che la dose è direttamente proporzionale al numero di mutazioni, mentre l'allungamento del tempo di esposizione ne riduce la frequenza (Fig. 8) (151). Clinicamente le mutazioni sono la causa dei danni a lungo termine, per i possibili deficit enzimatici che ne conseguono e per il ruolo che esse hanno nella trasformazione maligna. Riguardo a quest'ultimo punto, mentre è stato riscontrato l'aumento di malattie neoplastiche in popolazioni esposte a radiazioni (discusso nel capitolo 7) e sono ben conosciuti i modelli sperimentali di tumori indotti da radiazioni, le basi molecolari della trasformazione neoplastica non sono state ancora completamente chiarite. In molti casi di leucemia e di tumori solidi "spontanei" sono state riportate diverse anomalie in geni che regolano la crescita e la differenziazione cellulare (oncogeni) (31, 92, 128). Nonostante che nell'uomo non se ne sia potuto provare il rapporto causale, i dati nell'animale suggeriscono che esse sono alla base della trasformazione neoplastica. I meccanismi molecolari di tali alterazioni (mutazione puntiforme, delezione, amplificazione, riarrangiamento) sono equivalenti a quelle causati da radiazioni. Poiché le alterazioni cromosomiche caratteristiche delle leucemie secondarie (monosomia 7, delezione 7q, monosomia 5, delezione 5q, trisomia 8) sono descritte anche in leucemie spontanee e nell'animale le neoplasie radioindotte hanno le stesse caratteristiche citogenetiche e biologiche delle altre, è possibile pensare che le radiazioni causano mutazioni che interessano "casualmente" gli stessi geni implicati nella cancerogenesi spontanea, attivando così processi similari, solo in frequenza maggiore (40, 143, 148). Questo è suggerito anche da studi su topi, in cui l'esposizione cronica a bassissime dosi provoca neoplasie precedute nel 90% dei casi da una fase preneoplastica caratterizzata da mutazioni puntiformi negli oncogeni della famiglia RAS, simili a quelle descritte in sindromi preneoplastiche e neoplastiche dell'uomo e dell'animale (E. Cronkite, comunicazione personale).

5. Concetti generali della patologia da radiazioni

La patologia da radiazioni può essere divisa in due parti: le patologie ad esordio precoce ed i loro esiti, causate da alte (o relativamente alte) dosi, e le patologie a lungo termine, che possono insorgere in seguito sia ad alte che a basse dosi. Mentre l'incidenza della patologia da alte dosi è limitata a un numero relativamente piccolo di individui direttamente coinvolti in eventi quali le esplosioni o gli incidenti atomici, le conseguenze a lungo termine sono di maggiore impatto sociale in quanto possono interessare un grande numero di persone esposte alla ricaduta dei radionuclidi liberati da tali eventi (la "nube" del dopo Chernobyl), o comunque a rischio per motivi lavorativi o ambientali (lavoratori a contatto con sostanze radioattive, abitanti vicino a centrali nucleari ecc.). Per capire l'impatto clinico della radioattività, bisogna comunque considerare la natura dell'esposizione. L'esposizione può essere a radiazioni o a radionuclidi. Nella esplosione di bombe atomiche la maggior parte della radioattività si libera sotto forma di radiazioni, mentre lo scoppio di reattori causa proporzionalmente maggiore liberazione di radionuclidi. Le radiazioni si propagano in senso radiale (come la luce): quelle di tipo ondulatorio (gamma e raggi X) passano attraverso il corpo umano e quindi determinano danni agli organi interni; le particelle beta oltrepassano di pochi millimetri gli epitelii, e causano solo danni locali, mentre le particelle alfa sono fermate dagli indumenti e dalla cute. Per quello che riguarda i radionuclidi che, come abbiamo spiegato nel primo capitolo, sono atomi che emettono i vari tipi di radiazioni (si possono immaginare come una finissima polvere radioattiva), il loro effetto sull'uomo dipende dal tipo e dalla via di penetrazione (attraverso la cute, attraverso l'albero respiratorio e per ingestione di alimenti contaminati). A livello della cute provocano danni loco-regionali, ma possono essere rimossi facilmente con acqua; se ingeriti o inalati, invece, entrano nel corpo umano, e seguono il destino metabolico degli isotopi non radioattivi simili o corrispondenti. Lo iodio¹³¹ viene quindi captato e concentrato nella tiroide, il cesio¹³⁷ è un analogo del potassio e ha una distribuzione intracellulare, lo stronzio⁹⁰ è un analogo del calcio e viene quindi captato dalle ossa, ecc.. Ne risulta che, secondo la dose, nella patologia da radionuclidi saranno prevalenti i danni da panirradiazione o quelli agli organi bersaglio (33, 50). Come è stato dimostrato in caso di esplosioni nucleari (Hiroshima e Nagasaki, Isole Marshall, Bikini ecc.), incidenti (Vinca, Chernobyl, Goiana) e nell'uso terapeutico delle radiazioni, nella patologia da "alte dosi" le conseguenze sull'uomo sono soprattutto in relazione alla dose. A grandi linee, l'irradiazione corporea totale comporta:

> 800 rad:	letalità nel 100% dei casi
500-800 rad:	letalità nel 90% dei casi
400-500 rad:	letalità nel 50% dei casi
200-500 rad:	letalità nel 10-30% dei casi
50-200 rad:	danni plurimi e reversibili
25-50 rad:	possibili alterazioni ematologiche transitorie
< 25 rad:	mancanza di effetti somatici

Come già ricordato, la valutazione reale del rapporto dose/effetto va corretto per il tempo e il tipo di esposizione (intermittente o continua, generalizzata o localizzata). Secondo questi parametri varia non solo la gravità del danno, ma anche la reversibilità del danno stesso. Ad esempio, la stessa dose può risultare letale in caso di irradiazione acuta, e non letale se è frazionata nel tempo. La somma di dosi refratte può determinare pertanto meno danni di una dose unica, anche se minore. Questo si può vedere chiaramente nella panirradiazione corporea (T.B.I., total body irradiation) usata come preparazione per il trapianto di midollo osseo, dove la tecnica del frazionamento permette l'uso di più alta dose di radiazioni (fino a 15 Gy in confronto a 10 Gy), a parità di effetti collaterali. Ugualmente la localizzazione dell'esposizione contribuisce a determinare la prognosi. L'irradiazione parziale di segmenti corporei permette la sopravvivenza dopo dosi che sono assolutamente letali se erogate sull'intero corpo, soprattutto per le conseguenze sul sistema ematopoietico (15, 63, 64). Le dosi non sufficienti a causare la morte cellulare possono provocare lesioni a lungo termine, quali i tumori, i danni genetici, l'invecchiamento precoce, ecc.. Tali effetti vengono definiti stocastici, in quanto la loro evenienza può essere prospettata solo con modelli di probabilità. I dati riguardo l'incidenza di tali danni esprimono dunque il rischio in una popolazione, o il rischio medio per persona, ma non hanno carattere predittivo individuale. Poiché tutti gli esseri viventi sono ininterrottamente esposti alle radiazioni naturali (cosiddette "radiazioni di fondo") ed a quelle artificiali (prodotte dall'industria e dal riscaldamento a gas naturale o a carbone, dal radon, ecc.), non esiste una popolazione di controllo mai esposta a radiazioni e pertanto non è possibile stabilire una dose tanto piccola che nel tempo non sia, o non possa essere, di danno diretto o indiretto (99, 116). L'aspetto anatomo-patologico delle lesioni da radiazione, sia acute che tardive, è equivalente alle corrispondenti patologie "spontanee" (per esempio le neoplasie radioindotte sono morfologicamente indistinguibili dalle altre) per cui la relazione eziologica tra malattia ed esposizione può essere solo indicata da criteri anamnestici, diagnosi di esclusione o, in una popolazione, dall'aumento di incidenza di una determinata patologia.

6. Patologia acuta da radiazioni

Le conseguenze sull'uomo dei maggiori incidenti nucleari (Vinca, Three Miles Island, Chernobyl, Goiana ecc.) e delle esplosioni atomiche (Hiroshima e Nagasaki, Isole Marshall ecc.) dipendono dalla quantità e dal tipo di radiazioni e radionuclidi liberati nell'ambiente. Questi fattori sono legati a caratteristiche logistiche del tipo di evento. Negli incidenti in centrali nucleari, la quota di radioattività liberata è proporzionale all'entità dello scoppio, ma l'emissione nell'ambiente è legata alle proprietà di contenimento dell'edificio. Lo scoppio del reattore di Chernobyl ha causato la liberazione di una quantità di materiale radioattivo solo cinque volte superiore a quello di Three Miles Island (50 megacurie contro 10) ma, poiché la struttura di rivestimento della centrale russa non ha resistito all'esplosione, la dispersione nell'ambiente è risultata 20 milioni di volte maggiore (50 megacurie contro 17 curie). Di conseguenza, dopo l'incidente a 16 km da Three Miles Island la quota di radioattività era di 8 millirem, mentre a simile distanza dalla centrale di Chernobyl era di 45.000 millirem. Per quello che riguarda il tipo di radioattività, nelle esplosioni di reattori nucleari si ha l'emissione di radiazioni alfa, beta, gamma, e di numerosi radionuclidi (elencati nella Tabella 4), mentre in altri incidenti, come quello avvenuto in Brasile in cui il contenuto di un

Radionuclide	Emissione	Vita media	Organo bersaglio
Cesio 137	beta (gamma)	27 anni	Muscoli, gonadi
Iodio 131	beta (gamma)	8 giorni	Tiroide, gonadi
Zolfo 35	beta	87 giorni	Pelle
Potassio 42	beta (gamma)	12 ore	Muscoli, gonadi
Polonio 210	alfa	138 giorni	Milza
Radon 220	alfa	38 giorni	Polmoni
Uranio 233	alfa	162000 anni	Polmoni
Plutonio 239	alfa	24000 anni	Polmoni, gonadi
Cripto 85	beta (gamma)	10 anni	Polmoni, gonadi
Cobalto 60	beta (gamma)	5 anni	Fegato, gonadi
Rutenio 106	gamma (beta)	1 anno	Rene, gonadi
Radio 226	alfa	1620 anni	Ossa
Zinco 65	beta (gamma)	245 giorni	Ossa, gonadi
Stronzio 90	beta	28 anni	Ossa
Ittrio 90	beta	64 ore	Ossa
Promezio 147	beta	2 anni	Ossa
Bario 140	beta (gamma)	13 giorni	Ossa, gonadi
Torio 234	beta	24 giorni	Ossa
Fosforo 32	beta	14 giorni	Ossa
Carbonio 14	beta	5600 anni	Ossa

Tabella 4. I principali radionuclidi liberati da esplosioni nucleari, loro vita media e distribuzione preferenziale nei diversi organi.

apparecchio per la radioterapia è venuto a contatto con la popolazione, è interessato un solo radionuclide (nel caso specifico il Cesio¹³⁷ che emette gamma e beta radiazioni)(64, 138). Come abbiamo già accennato, le conseguenze dipendono dalla dose e dall'omogeneità di esposizione. Da dati sull'animale, si considera che una panirradiazione corporea superiore a 25 Gy provochi morte in poche ore per edema ed emorragia cerebrale. Dai 15 ai 25 Gy, la morte sopravviene in pochi giorni per ustioni ed emorragie del tratto gastrointestinale (dati presunti da Hiroshima e Nagasaki). L'esperienza di Chernobyl ha insegnato che dai 9 ai 15 Gy, se vengono prestate cure intensive, la morte è differita e sopravviene nel giro di due-tre settimane per patologia respiratoria, gastrointestinale, ustioni e aplasia midollare. Dai 5 ai 9 Gy l'aplasia midollare si considera virtualmente reversibile: se i danni extramidollari sono controllabili, la sopravvivenza dipende dalla possibilità di evitare infezioni ed emorragie fino alla ripresa dell'emopoiesi. Dai 2 ai 5 Gy i danni sono potenzialmente reversibili: i pazienti presentano una profonda granulocitopenia, spesso accompagnata da piastrinopenia e anemia, che pone a rischio di morte per infezione, specialmente per la possibile presenza di lesioni mucose e ustioni che costituiscono una via di accesso ai batteri. Dosi minori possono dare disturbi ematologici transitori e quadri cutanei sfumati. Il tempo di comparsa delle diverse patologie è in relazione alla dose assorbita ed al tempo di esposizione. Le ustioni e le lesioni mucose appaiono per prime, da alcune ore a parecchi giorni dopo l'esposizione. La pancitopenia periferica insorge da pochi giorni a diverse settimane dopo l'esposizione (le curve di discesa dei neutrofili e dei linfociti sono usate per stabilire il dosaggio biologico). Le figure 9 e 10 riassumono la tossicità da irradiazione corporea totale in relazione alla dose ed al tempo di insorgenza. Qualora ci sia ingestione

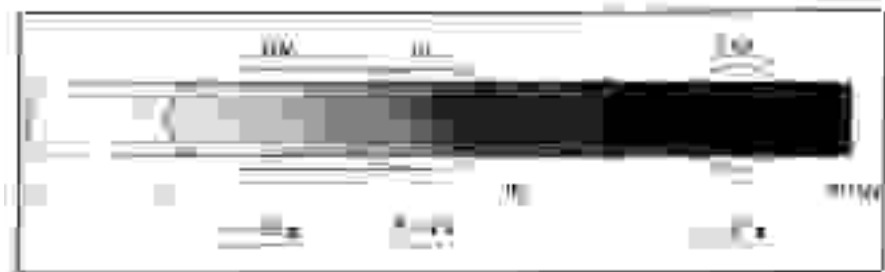


Figura 9. Sindrome di panirradiazione corporea acuta. Nella figura sono indicati i tempi di insorgenza della sintomatologia riferita a lesioni di organi bersaglio in relazione alla dose (BM=midollo osseo; GI=apparato gastroenterico; CNS=sistema nervoso centrale).

o aspirazione di radionuclidi, il quadro clinico si complica per la possibile patologia organo-specifica, e comunque perchè il paziente continua ad autoirradiarsi a una dose corrispondente alla quantità di radionuclidi assorbiti, per un periodo che dipende dal tempo di dimezzamento del radionuclide e dalla sua emivita nel corpo umano (19, 64, 68, 73, 83,98, 138). Tutti gli organi vanno comunque incontro a lesioni, proporzionali alla dose ed alla propria radiosensibilità. La patologia sperimentale, gli incidenti nucleari e lo studio delle conseguenze della radioterapia ci hanno permesso di elencarli nel seguente ordine:

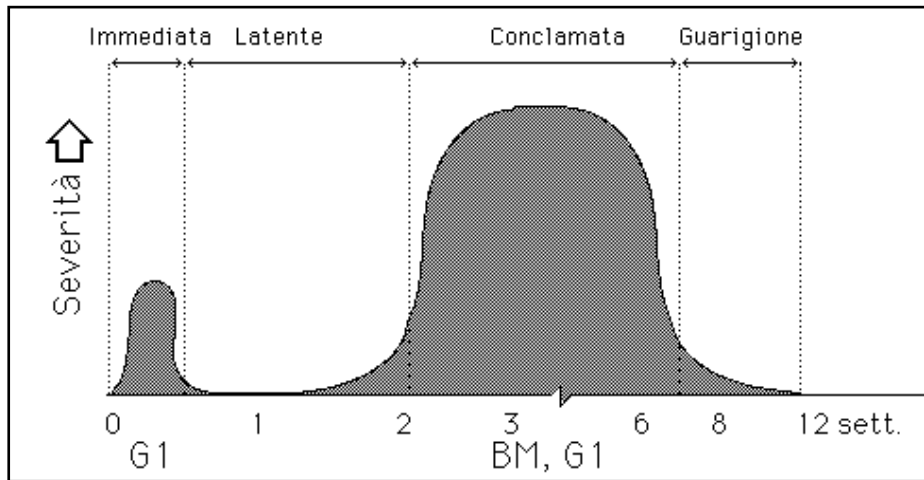


Figura 10. Sindrome da panirradiazione corporea acuta. Esempio dell'andamento clinico in pazienti che hanno ricevuto 6-8 Gy (GI=tossicità gastroenterica; BH=tossicità midollare).

- sistema linfemopoietico
- organi sessuali maschili (più radioresistenti i femminili)
- mucosa orale e gastrointestinale
- epidermide
- epatociti
- epiteli di rivestimento broncoalveolari
- cartilagini di accrescimento
- endoteli
- vie biliari
- glomeruli e tubuli renali
- pleura, pericardio, peritoneo
- sistema nervoso
- tessuto osseo (osteoblasti e osteoclasti)
- muscoli e connettivo

Nelle prossime sezioni descriveremo le diverse patologie ed i loro esiti.

a. Sistema immunitario

Uno degli effetti più precoci dell'esposizione a radiazioni è il calo dei linfociti circolanti. Il tempo di caduta è proporzionale alla dose, tanto che la conta linfocitaria giornaliera viene usata per il dosaggio biologico dell'esposizione (Figg. 11 e 12). I linfociti sono estremamente radiosensibili e, a differenza della maggior parte delle altre cellule, che muoiono durante le successive mitosi, vengono uccisi anche in interfase. Tra le varie popolazioni linfocitarie, i B linfociti e i T suppressor sono i più radiosensibili, mentre i T helper e i precursori timici e midollari sono relativamente più resistenti (53, 125). Le conseguenze cliniche dell'irradiazione sono, come già detto, la linfocitopenia periferica

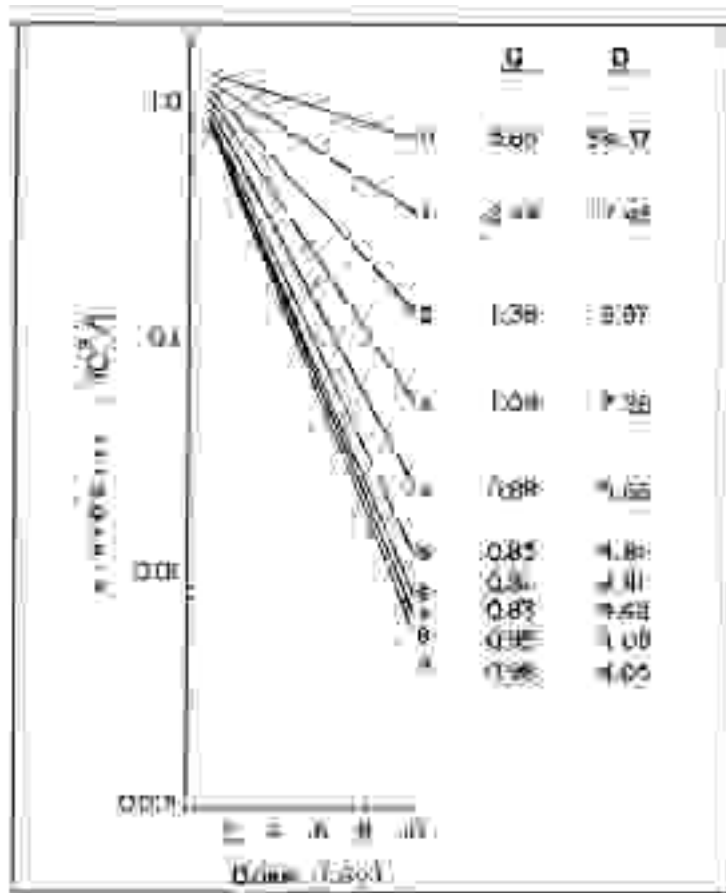


Figura 11. Rapporto tra le dosi di irradiazione ed il numero di linfociti dopo esposizione corporea totale acuta ed omogenea. L'equazione che esprime il rapporto è $D = a - b (\log y)$. D = dose, a e b sono coefficienti, y = numero di linfociti ($\times 10^9/l$)

e la deplezione linfocitaria degli organi linfoidi e del midollo osseo, e quindi una immunosoppressione di entità e durata proporzionali alla dose. Se l'irradiazione non risulta letale, per la relativa radioresistenza dei precursori e per le proprietà clonogeniche dei linfociti maturi, il numero dei linfociti periferici è il primo parametro che tende a normalizzarsi, precedendo gli altri elementi del sangue di numerosi giorni, anche se la funzionalità immunologica rimane alterata (65). Studi in persone che hanno ricevuto radioterapia per tumori solidi mostrano una riduzione nel numero totale dei linfociti circolanti ed una diminuita risposta ai mitogeni che persiste da 1 fino a 12 anni dopo l'esposizione (39, 75). Sebbene i dati sui sopravvissuti dopo incidenti o esplosioni nucleari siano scarsi, specie per quello che riguarda le fasi precoci dell'immunricostruzione, è stato dimostrato che 30-38 anni dopo l'esplosione di Hiroshima e Nagasaki gli individui con anomalie cromosomiche linfocitarie e che avevano presumibilmente ricevuto una dose di circa 2 Gy presentavano una diminuita risposta ai mitogeni, mentre

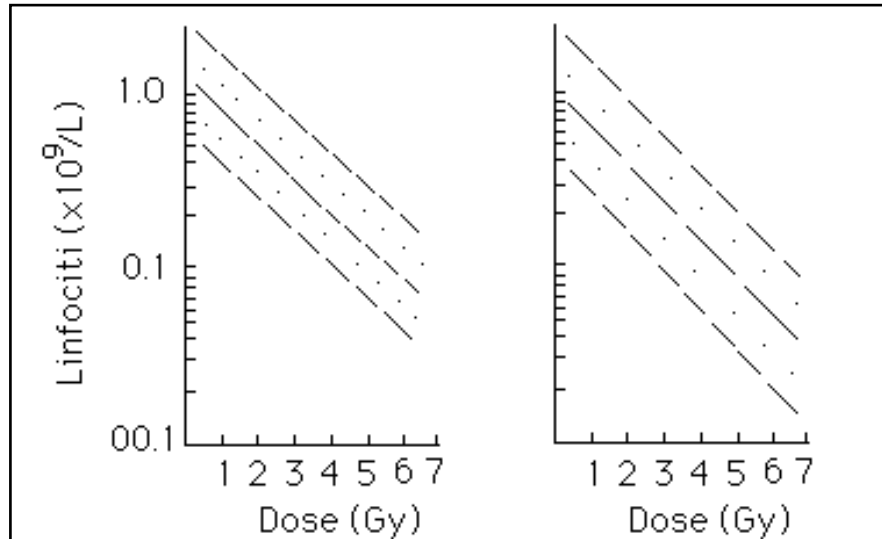


Figura 12. Rapporto tra dose di irradiazione e livelli di linfociti dopo irradiazione corporea totale.
 A: media dei valori dei linfociti periferici nei giorni 4-7 dopo l'esposizione ($y=1.51 e^{-0.0046(D\pm 140)}$)
 B: livello minimo dei linfociti nei primi otto giorni dopo l'esposizione ($y=127 e^{-0.0054(D\pm 140)}$).

chi era stato esposto a dosi minori (<0.5 Gy) aveva un aumento della risposta ai mitogeni, un'aumentata attività NK ed una maggiore produzione di interferone rispetto al gruppo di controllo (4, 24). L'effetto paradossale delle bassissime dosi potrebbe essere imputato alla riduzione dell'attività dei T suppressor (estremamente radiosensibili), come è suggerito da esperimenti sugli animali (52).

b. Sistema ematopoietico

Tutti gli elementi del sangue periferico (granulociti, monociti, piastrine, globuli rossi) derivano dalla differenziazione di un numero relativamente piccolo di cellule capaci di autorinnovamento (cellule staminali multipotenti), che dipendono in senso spaziale e funzionale dalle cellule mesenchimali (adipociti, fibroblasti, cellule endoteliali) che costituiscono lo stroma. Il sistema ematopoietico è quindi composto dallo stroma, dalle cellule staminali (0.4% della cellularità midollare), dai precursori midollari presenti in proporzione esponenziale secondo lo stato di differenziazione e maturazione e dalle cellule mature, midollari e circolanti, che non si dividono (Tab. 5). Poiché meno del 10% delle cellule staminali è in ciclo, il processo di amplificazione numerica avviene a livello dei precursori, che rappresentano il compartimento a più alta attività proliferativa, e quindi a maggiore radiosensibilità. Secondo la dose, le conseguenze cliniche dipendono dai danni sui precursori (>1.5 Gy), sulle cellule dello stroma (>2.5 Gy) e sulle cellule staminali (>5 Gy). Un altro importante fattore è il grado di omogeneità dell'esposizione, in quanto una irradiazione corporea parziale permette la sopravvivenza di una frazione

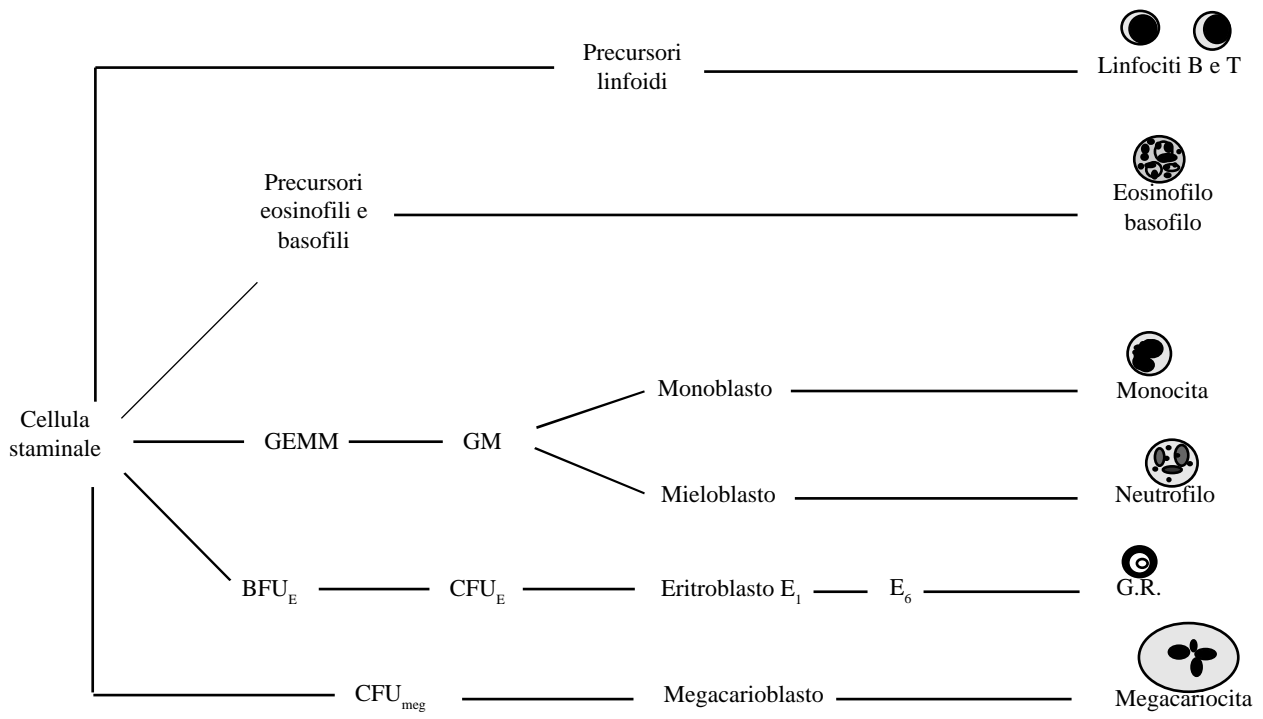


Tabella 5. Ematopiesi. BFU_E =erythroid burst-forming unit. CFU_E =erythroid colony-forming unit.

di cellule staminali nelle zone risparmiate, e quindi favorisce le probabilità di una ripresa dell'emopoiesi. L'irradiazione corporea totale a dosi superiori ai 2 Gy pertanto comporta in tempi brevi la riduzione, fino alla scomparsa, dei precursori midollari, che si riflette in una pancitopenia o un'aplasia periferica, la durata e la reversibilità della quale dipendono dall'entità del danno al compartimento dei precursori e delle cellule staminali. A dosi superiori a 4 Gy lo stroma va incontro ad alterazioni precoci, che però possono passare inosservate o riflettersi a livello periferico solo a distanza di tempo (93). Da un punto di vista pratico, la prima manifestazione clinica è il calo dei neutrofili circolanti, da alcuni giorni a settimane dopo l'esposizione (il tempo di scomparsa dei neutrofili è inversamente proporzionale alla dose, e rientra nei parametri usati nel dosaggio biologico) (19, 64, 68, 73, 83, 98, 138) (Figg. 13 e 14). Seguono la diminuzione

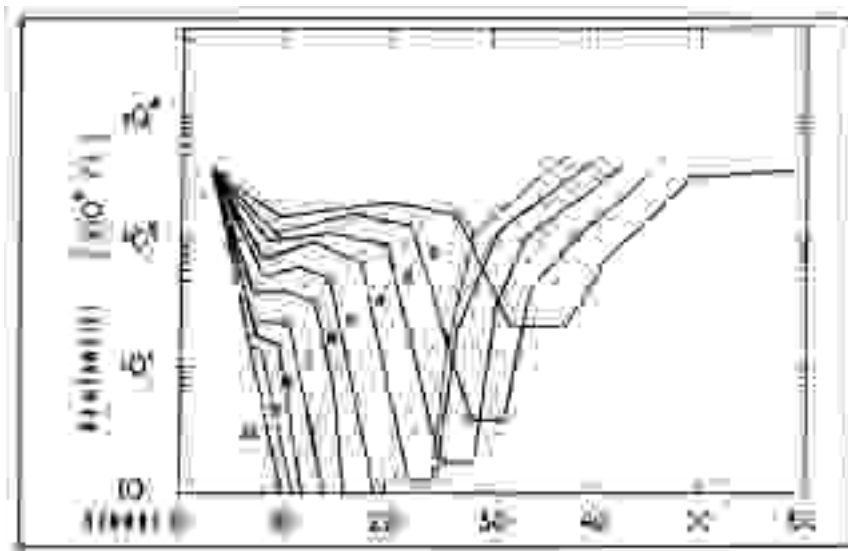


Figura 13. Rapporto tra dose di irradiazione e numero dei neutrofili periferici in diversi momenti dopo l'esposizione. Le curve esprimono la dose in Gy. Questa figura indica che non c'è ripresa autologa dopo 6 Gy.

dei reticolociti, delle piastrine e dei globuli rossi, in tempi che riflettono il periodo di emivita degli elementi maturi. Il puntato midollare eseguito nei primi giorni dopo l'esposizione rivela una serie di anomalie correlabili ad alterazioni mitotiche, quali frammenti nucleari nel citoplasma, cellule binucleate, cellule giganti ecc.. In seguito può subentrare una severa aplasia, con persistenza di rari elementi istiodi e linfociti. La ripresa midollare dipende dal numero delle cellule staminali residue e varia nel tempo secondo la dose. Un paziente che ha ricevuto 8.7 Gy nell'incidente di Chernobyl ha presentato una ripresa autologa dopo trapianto di midollo allogenico rispettivamente 45 giorni dopo l'esposizione e 40 giorni dopo l'inizio della granulocitopenia periferica (73), mentre nei sopravvissuti agli incidenti di Chernobyl e di Goiana che avevano

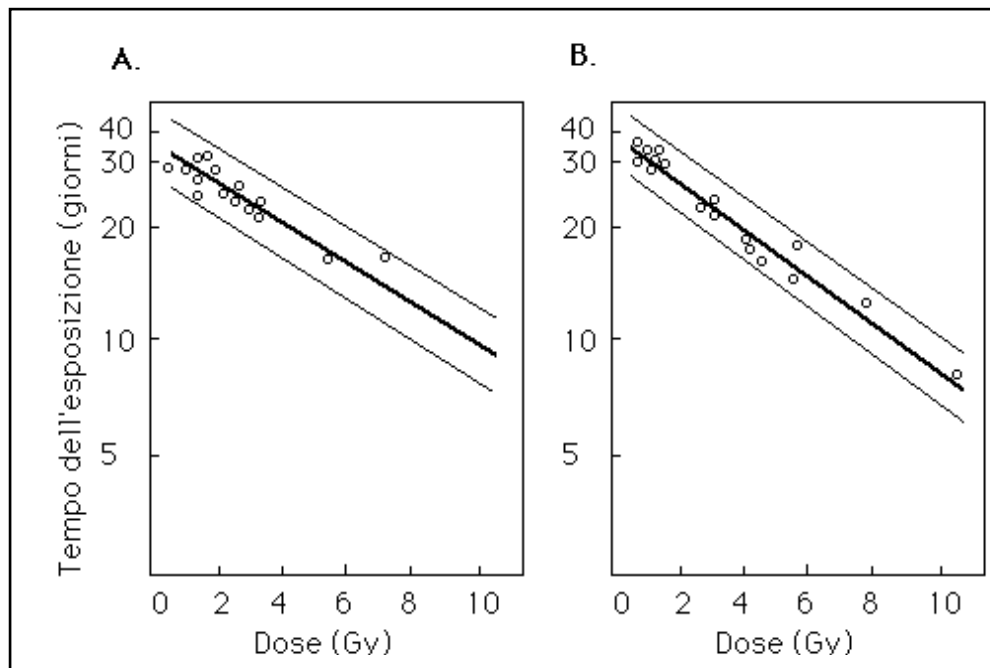


Figura 14. Rapporto tra dose di irradiazione e tempo del raggiungimento del nadir della seconda deplezione (in A) o di neutrofili circolanti= $0.5 \times 10^9/l$ (in B).

In A, $y=37.8 e^{-0.0014(D \pm 1.4)}$

In B, $Y=33.9 e^{-0.00175(D \pm 1.2)}$

D=dose, Y=giorni dell'esposizione.

ricevuto tra i 4 ed i 6.5 Gy, trattati con il solo supporto trasfusionale, la ripresa iniziava tra il 16° ed il 34° giorno dopo l'inizio della granulocitopenia (5, 17). A livello midollare la ricostruzione si accompagna a iperplasia cellulare con segni di dismielopoiesi. Gli esiti tardivi dell'irradiazione sull'emopoiesi sono stati studiati su soggetti che avevano ricevuto estensiva radioterapia per tumori solidi e nei sopravvissuti dopo incidenti o esplosioni nucleari. I danni maggiori sono stati imputati a lesioni residue a livello dello stroma, con fibrosi e ipocellularità midollare da 1 a 10 anni dopo l'irradiazione, che si potevano evidenziare a livello periferico come anemia macro- o normocitica, granulocitopenia e piastrinopenia (61, 101, 102, 123, 147, 179). Quadri analoghi si possono presentare anche in seguito a irradiazione cronica a basse dosi, come nel caso della incorporazione di radionuclidi a distribuzione ossea (Sr^{87}) o intracellulare (Cs^{137} , K^{40} ecc.). Dopo la ricaduta atomica delle isole Marshall, 64 persone hanno ingerito o comunque assorbito differenti radionuclidi, tra cui lo Sr^{87} , per una dose di irradiazione interna da 0.14 a 1.75 Gy, che è stata calcolata ridursi a meno del 10% in 82 giorni. Negli individui che avevano ricevuto le dosi maggiori i globuli bianchi sono scesi a valori inferiori a $1000/mm^3$ con il nadir tra il 24° ed il 45° giorno, tornando a valori normali dopo il 60° giorno (43).

c. Organi sessuali

Maschili: Il testicolo può fissare molti radionuclidi (iodio¹³¹, rutenio¹⁰⁶, zinco⁶⁵, potassio⁴⁰, cesio¹³⁷, plutonio²³⁹, etc.). Per quello che riguarda la spermatogenesi, gli spermatogoni vanno incontro ad una ridotta capacità di maturazione già con le piccole dosi (1 Gy); dosi maggiori provocano un rallentamento della proliferazione ed anomalie cromosomiche. Gli spermatozoi maturi resistono sufficientemente bene alle radiazioni, ma perdono alcune attività funzionali, tra cui quella di fecondare l'uovo, che a sua volta non si impianta sull'endometrio. Nell'uomo dopo dosi superiori a 3 Gy si instaura azospermia con una latenza di circa 50 giorni. Anche in caso di sterilità temporanea, questa può perdurare anche per lungo tempo (anni), prima che l'organo riprenda la sua normale funzionalità (144). Prostata, vescicole seminale ed epididimo sono relativamente radioresistenti. La funzionalità endocrinologica è mantenuta fino a dosi di 6 Gy, e successivamente i livelli di testosterone possono restare nella norma, ma si ha un aumento delle gonadotropine ipofisarie. Nel 50% dei bambini trattati con circa 10 Gy di TBI è descritta una pubertà ritardata, con aumento di FSH e LH, mentre oltre il 90% di quelli che hanno ricevuto 24 Gy sui testicoli non vanno incontro a sviluppo puberale spontaneo (7, 106, 132, 149, 150, 158, 161).

Femminili: A differenza della spermatogenesi, nella femmina le cellule uovo non si rinnovano più dopo la nascita, pertanto la morte cellulare causa una diminuzione permanente del patrimonio germinale. Gli oociti sono relativamente radioresistenti (DL 50 tra 6 e 18 Gy) e la sensibilità alle radiazioni varia secondo lo stadio maturativo. Dosi superiori a 4 Gy causano sterilità temporanea o permanente, con variazioni individuali di cui il maggiore determinante è l'età del soggetto, probabilmente in rapporto con il numero di oociti (12,103). Per quello che riguarda la funzionalità endocrina, i dati su donne che hanno ricevuto radioterapia addominale frazionata per tumori mostrano che uno stato di menopausa artificiale si instaura in seguito a 12-15 Gy nelle donne giovani, e dopo 4-7 Gy in quelle più anziane. Dopo panirradiazione corporea somministrata in una unica dose di 9.2-10 Gy, il 90% delle donne presenta un deficit della funzionalità ovarica per almeno 5 anni, con amenorrea ed aumento dell'FSH e dell'LH ipofisari. L'esposizione di bambine ed adolescenti prepuberi provoca secondo la dose pubertà ritardata od arresto puberale (48, 107, 150, 159).

d. Apparato digerente

Le mucose dell'apparato oro-gastroenterico sono particolarmente sensibili alle radiazioni. Anche dopo dosi relativamente piccole il cavo orale va incontro a ulcerazioni delle mucose, mentre a dosi maggiori le ghiandole salivari possono presentare fenomeni infiammatori con guarigione in fibrosi e stenosi dei dotti. Il vomito è uno dei sintomi più precoci della patologia da irradiazione acuta: il tempo di insorgenza è inversamente proporzionale alla dose, e tale criterio anamnestico viene usato per stabilire il dosaggio biologico dopo incidenti nucleari. Le cellule HCl-secerenti dello stomaco degenerano più rapidamente di quelle parietali mucipare. In pazienti che abbiano ricevuto >3 Gy è frequente un quadro di gastrite con tempo di svuotamento ritardato. A dosi superiori

(>8 Gy) la mucosa gastrica si ulcera e sanguina anche abbondantemente (48). Il tenue è forse la regione più radiosensibile: la mucosa si appiattisce, i villi si riducono di volume con conseguente sindrome da malassorbimento. Il colon può andare incontro a ulcerazioni e gravi sanguinamenti con ampie zone di necrosi cui contribuiscono le lesioni delle arteriole. La sintomatologia clinica è caratterizzata da una prima fase di dolori addominali con peristalsi accentuata cui può seguire ileo paralitico. E' spesso presente diarrea sieromucosa, con conseguente perdita di sali ed acqua. In caso di ulcerazioni si ha melena. Il fegato sopporta relativamente bene dosi di radiazione fino a 5 Gy. Dosi superiori possono provocare lesioni a livello dei sinusoidi e dei duttoli biliari con aumento degli indici di stasi, iperbilirubinemia e conseguente patologia epato-cellulare. La sintomatologia clinica può variare da modesti danni con esito in fibrosi, fino alla V.O.D. (veno - occlusive disease) caratterizzata da ipertensione portale, iperbilirubinemia e ascite (54, 155). Il pancreas esocrino è spiccatamente radioresistente, per cui le vere e proprie pancreatiti acute da raggi sono rare, anche se è di facile riscontro un aumento dell'amilasuria. Le insule pancreatiche, come gli altri organi endocrini, sono relativamente radiosensibili. Le vie biliari extraepatiche ed il dotto di Wirsung possono andare incontro a fenomeni infiammatori che esitano in una sclerosi generalmente non occlusiva.

e. Cute

In caso di incidenti o esplosioni nucleari, la cute è l'organo più soggetto a lesioni, in quanto è sede della patologia da raggi beta, da raggi gamma e da energia termica. Le ustioni termiche si instaurano rapidamente, mentre quelle da raggi possono comparire nel giro di giorni o settimane. Già alle piccole dosi (1 Gy) lo strato germinale dell'epidermide va incontro a riduzione della capacità replicativa; la formazione degli annessi

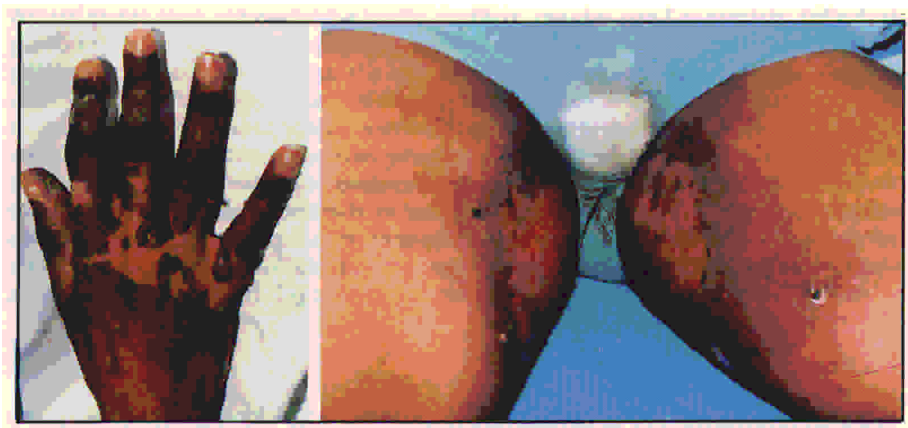


Figura 15 e 16. Quadri clinici di ustioni cutanee in pazienti coinvolti nell'incidente di Goiana (Ottobre 1987).

cutanei è alterata, con caduta dei capelli e mancata crescita delle unghie. Le maggiori dosi provocano necrosi cellulare con formazione di vaste ulcere, anche molto profonde, cui contribuiscono le lesioni arteriolari, di lunga e difficile guarigione con esiti deturpanti (Fig. 15, 16). Qualora l'esposizione sia stata estesa, le ustioni cutanee possono rappresentare la causa di morte più frequente a dosi superiori a 9 Gy. La presenza dello zolfo-35 aggrava le lesioni cutanee da raggi.

f. Apparato respiratorio

Dosi pari a 9 Gy causano nel 50% dei casi una lesione polmonare caratterizzata da edema ed alterazione del microcircolo alveolare, con il quadro di una polmonite interstiziale dalle prime settimane a otto mesi dopo l'esposizione. Le popolazioni cellulari responsabili sono le cellule alveolari di 2 tipo e le cellule endoteliali (126, 127, 134). La sintomatologia polmonare è anche complicata dalla possibile insorgenza di infezioni, facilitate dallo stato di immunosoppressione dei pazienti. Il microorganismo più tipicamente in relazione alla patologia da radiazioni è il citomegalovirus, ma possono essere in causa la pneumocistis carinii, i batteri gram negativi e gram positivi, specie quelli responsabili di infezioni nosocomiali, e i miceti. L'esperienza della panirradiazione corporea nel condizionamento prima del trapianto di midollo osseo e della radioterapia per tumori toracici mostra che il frazionamento delle dosi diminuisce la probabilità di patologia polmonare (17, 26, 91, 112, 177). Gli effetti tardivi delle radiazioni sono soprattutto da attribuire ai processi di fibrosi, con quadri di patologia polmonare restrittivo od ostruttiva. La prima tende a migliorare nel tempo, mentre la seconda va incontro a peggioramento graduale (165). Nei bambini l'irradiazione toracica determina l'arresto dello sviluppo anche della parte ossea, che contribuisce al quadro di ipoventilazione.

g. Apparato urinario

La patologia acuta da radiazioni più frequente a livello dell'apparato urinario è la cistite emorragica, di entità variabile secondo la dose, che esita in fibrosi (cistite da raggi). Nel rene le lesioni sono soprattutto a carico degli endoteli vascolari, con un quadro di vasculite che porta a riduzione del flusso ematico e nel tempo ad ipertensione arteriosa nefrogena. La sintomatologia acuta quindi è soprattutto a carico del glomerulo con albuminuria ed ematuria. La patologia tubulare è rara anche in caso di assorbimento di radionuclidi che, come il rutenio, si concentrano nel rene (72, 108).

h. Sistema Nervoso Centrale

I neuroni del sistema nervoso centrale (S.N.C.) sono molto resistenti alle radiazioni; non così le cellule di sostegno interstiziali e gli endoteli del sistema microvascolare, che sono responsabili della patologia cerebrale. L'irradiazione acuta ad altissime dosi (>30 Gy)

provoca morte nel giro di ore per edema cerebrale. Dosi minori sono causa di lesioni arteriolo-capillari con edema e conseguente ipertensione endocranica, e sintomatologia simil-encefalica (cefalea, vomito, convulsioni, sindrome letargica ecc.), cui possono residuare quadri di atrofia o rammollimento cerebrale (19, 48, 64, 73, 98, 138). I danni da radiazioni sulla corteccia cerebrale e sul sistema diencefalo-ipofisario si riflettono sulla funzionalità intellettuale, endocrina e sensitivo-motoria corrispondente. Poichè una panirradiazione corporea a dosi sufficienti a causare danni cerebrali permanenti è facilmente letale per le lesioni cutanee, gastrointestinali ed ematologiche che provoca, tali quadri sono descritti in pazienti che abbiano ricevuto radioterapia cranica per tumori o leucemia.

i. Tessuto osseo

Negli adulti il tessuto osseo è radioresistente e le lesioni da esposizione acuta sono soprattutto secondarie a danni vascolari (necrosi asettica). L'esposizione cronica a piccole e medie dosi determina attivazione degli osteoclasti con conseguente decalcificazione e disorganizzazione della struttura dell'osso con un quadro simile all'osteoporosi climaterica o senile. Nel bambino e nell'adolescente in fase di crescita le cartilagini di accrescimento sono discretamente radiosensibili, per cui l'irradiazione dell'osso (>10 Gy) risulta secondo la dose in una riduzione, o in un blocco dell'allungamento, con conseguenze sulla crescita e sullo sviluppo corporeo (48). Nell'osso si concentrano alcuni radionuclidi, tra cui gli isotopi dello stronzio.

l. Apparato cardiovascolare

A livello vascolare le radiazioni provocano lesioni endoteliali e fenomeni vasculitici che naturalmente sono più evidenti a livello capillare, ma che, con l'aumentare delle dosi possono interessare anche i vasi più grossi fino all'endocardio. Come abbiamo visto, la patologia vascolare contribuisce alle lesioni presenti in tutti gli organi, sia per aumento della permeabilità capillare, sia per microtrombosi vascolare, con conseguente necrosi ipossica. Poichè gli individui che hanno ricevuto una irradiazione corporea totale tale da causare una vasculite sono anche piastrinopenici, i fenomeni di aumentata permeabilità capillare e microtrombi possono risultare in quadri emorragici generalizzati. Il miocardio può essere interessato in rare occasioni e rendersi evidente una tipica cardiomiopatia soprattutto in carenza di selenio (m. di Kehsan) o in presenza di radionuclidi che si distribuiscono selettivamente nel tessuto muscolare, come il potassio⁴², il cesio¹³⁷ e ¹³⁴ ecc..

m. Occhio

L'epitelio del cristallino è un tessuto con rinnovamento di tipo gerarchico. La parte germinativa è situata anteriormente, le cellule differenziate migrano posteriormente e centralmente. L'esposizione a oltre 2 Gy provoca alterazioni della proliferazione e

differenziazione cellulare che possono risultare in zone di opacità. La frequenza ed il tempo di latenza nella instaurazione della cataratta dipendono dalla dose: 7.5 Gy erogati in dose unica provocano sempre un certo grado di opacità del cristallino, tale che nell'80% dei casi viene posta diagnosi di cataratta nei dieci anni che seguono l'irradiazione (119). Il frazionamento della dose nel tempo diminuisce l'incidenza e la gravità del quadro (49, 80, 117, 118, 119, 155).

n. Organi endocrini

Le ghiandole endocrine sono tutte relativamente radiosensibili, comunque i danni maggiori in seguito a incidenti che portano alla liberazione di radionuclidi sono a carico della tiroide in quanto è l' "organo critico" che concentra i radioisotopi dello iodio (113). La capacità della tiroide di concentrare iodio è tale che la quota di radioattività tiroidea dopo assunzione di 100 Bq di iodio 131 è tremila volte maggiore che in seguito all'incorporazione della stessa dose di Cs^{137} . Per il volume della ghiandola, le stesse dosi di iodio sono più pericolose nei bambini che negli adulti. Soprattutto se gli individui esposti alla contaminazione con radioisotopi dello iodio erano precedentemente in stato di carenza iodica, l'assorbimento intestinale e la concentrazione nella tiroide di dosi anche basse di I^{131} ambientale (i limiti per il latte ad esempio sono considerati tra i 20 ed i 50 Bq/litro) possono essere sufficienti a provocare un ipotiroidismo totale o latente che si può instaurare anni dopo l'irradiazione. Il conseguente aumento del TSH ipofisario viene considerato una causa dei tumori tiroidei che si presentano 10-30 anni dopo l'esposizione (vedi Capitolo 7). Nei bambini l'irradiazione corporea totale (IBI) a dosi di circa ai 10 Gy usata nel condizionamento per il trapianto di midollo e l'irradiazione frazionata del cranio a dosi superiori ai 18 Gy impiegata nella profilassi della meningosi leucemica e nella terapia di tumori cerebrali provocano un ritardo nell'accrescimento, con valori di GH basali o dopo stimolo inferiori alla norma nel 50% dei casi. Dopo la TBI, la terapia sostitutiva con GH non corregge interamente il deficit di crescita, suggerendo che altri fattori possano essere alterati (ormoni sessuali, somatomedine, ormoni tiroidei) (96, 139, 160, 162, 163).

7. Conseguenze a lungo termine

Dosi non letali di radiazioni possono essere la causa di effetti a lungo termine, quali un decadimento fisico generalizzato (invecchiamento precoce), l'insorgenza di neoplasie e danni per la specie. Negli esperimenti sull'animale è possibile dimostrare un chiaro rapporto causa-effetto tra l'irradiazione e tali tipi di patologie. Nell'uomo invece il rapporto causale può venire ipotizzato, come nel caso dell'invecchiamento precoce e dei danni alla specie, oppure dedotto, come nel caso delle neoplasie, quando l'incidenza di determinate patologie è significativamente aumentata nelle popolazioni esposte a radiazioni rispetto alle popolazioni di controllo. I dati esistenti sugli effetti a lungo termine sono ricavati dal follow up delle popolazioni esposte in precedenti incidenti e esplosioni nucleari e sono elaborati in modo da esprimere l'aumento della probabilità di frequenza per i vari fenomeni, che si presentano già spontaneamente e sono di per se stessi fluttuanti nella razza umana. Ad esempio, l'UNSCEAR ha proposto numerosi modelli matematici per predire il numero di morti per cancro in popolazioni esposte, basandosi sui dati nei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, negli abitanti delle isole del Pacifico interessate nel fall-out degli esperimenti nucleari, nei lavoratori delle miniere di uranio e negli individui sottoposti a radioterapia (99, 175). Le predizioni che ne conseguono hanno però significato puramente statistico, e comunque esprimono solo il rischio medio per individuo, e non la attuale evenienza nel singolo, anche perché non tengono conto degli altri cofattori che potrebbero influenzare l'insorgenza della patologia in questione. Questo è chiaramente dimostrato da uno studio sulla mortalità per neoplasia polmonare in lavoratori in miniere di uranio esposti al radon considerata in base al numero di sigarette fumate. L'incidenza di letalità è più che raddoppiata nei fumatori di oltre 20 sigarette al giorno rispetto a coloro che ne fumano tra 1 e 20, e almeno sestuplicata in confronto ai non fumatori. Le altre variabili che possono portare a imprecise valutazioni del rischio sono i tempi di osservazione (patologie molto tardive che possono non essersi ancora manifestate), la scelta della popolazione di controllo o ogni tipo di selezione della popolazione in studio (175). Per definizione le conseguenze a lungo termine sono dovute alle alterazioni a livello subcellulare e dipendono essenzialmente dalle mutazioni del patrimonio genetico, descritte nel Capitolo 4, che possono essere responsabili sia della trasformazione neoplastica, sia di deficit metabolici, o qualora insorgano a livelli dei gameti, di possibili alterazioni della progenie. Poiché il numero delle mutazioni è proporzionale alla dose, ma il luogo della mutazione è casuale e numerosi altri fattori entrano in gioco a modularne l'espressività, le conseguenze avvengono a random (sono pertanto definite stocastiche), anche in seguito a dosi molto basse. Le patologie secondarie al danno tissutale, qualora le radiazioni abbiano causato l'insufficienza funzionale di uno o più organi in seguito a estensiva distruzione cellulare possono contribuire alla patogenesi degli effetti a lungo termine. Esempi possono essere i deficit poliendocrini, che possono portare a quadri di senescenza precoce, l'osteoporosi da raggi, e nel campo delle neoplasie, l'ipersecrezione di TSH ipofisario secondaria a ipotiroidismo che può condizionare l'insorgenza di tumori tiroidei.

a. Neoplasie

Il problema delle neoplasie è legato tanto alle basse dosi (ed è l'argomento più critico sia per la difficoltà del riscontro che per l'impatto sociale), quanto alle alte dosi, nei soggetti che sopravvivono alla patologia acuta. Come abbiamo già sottolineato, nell'uomo la cancerogenesi da radiazione può essere evidenziata solo dal confronto dell'incidenza di neoplasie nella popolazione esposta rispetto ai dati di controllo. Gli errori, sia in senso di sotto- che sopravvalutazione, possono derivare dalla selezione degli individui in esame e dei controlli, per la possibile presenza di fattori aggiuntivi che interferiscono con il manifestarsi della malattia (età, tipo di alimentazione, abitudini, etnia, ecc.). Numerosi studi sono stati condotti sulle popolazioni esposte a radiazioni in seguito ad esplosioni atomiche, incidenti nucleari o radioterapia, o per motivi occupazionali o ambientali (22, 58, 59, 64, 81, 84, 88, 95, 180). Finora le prove più evidenti dell'aumento dell'incidenza delle neoplasie derivano dal follow up dei sopravvissuti dopo Hiroshima e Nagasaki e degli individui sottoposti a terapia radiante. Dopo il 1945 nelle zone di Hiroshima e Nagasaki è stato registrato un numero di neoplasie otto volte superiore alle altre regioni del Giappone (22, 84, 88, 180). L'aumento delle leucemie si è determinato tra 1 e 30 anni dopo l'esplosione, con il picco di maggiore incidenza a 7 anni. Le tre forme, leucemia acuta linfoblastica (LAL), leucemia acuta mieloblastica (LAM) e leucemia mieloide cronica (LMC) erano presenti nella stessa proporzione, mentre non è stato registrato l'aumento della leucemia linfatica cronica (LLC) (J.M. Bennett, comunicazione personale). La distribuzione per età è stata simile a quella dei controlli per LAM e LAL, mentre per LMC è stata riscontrata precocemente (da un anno dopo l'esposizione) specie in individui più giovani della fascia di età tipica della malattia. I soggetti che avevano sviluppato leucemia avevano ricevuto da 1 a 900 rads, con una maggiore frequenza di LMC per le basse dosi (mediana a 45 rads) e di LAL e LAM per le dosi più alte (mediana a 120 rads) (114). L'aumento dei tumori solidi è stato riscontrato più tardivamente, tra i 10 ed i 35 anni, con il picco di maggiore incidenza a 25. Le neoplasie riportate erano essenzialmente carcinoma tiroidei, del polmone e della mammella. I dati sui soggetti che hanno ricevuto trattamento radiante per neoplasie o altre patologie sono più complessi. La maggior parte degli studi riporta un aumento di neoplasie, ma per alcuni Autori questo è correlato alla contemporanea somministrazione di farmaci ad effetto radiomimetico come gli alchilanti. I pazienti con linfoma di Hodgkin trattati con radioterapia regionale >35 Gy e il regime terapeutico MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazine, prednisone) sono il gruppo che ha presentato la maggior incidenza di neoplasie secondarie, che però sono state anche descritte in soggetti trattati per spondilite, carcinoma dell'utero, sarcomi, ecc. Le neoplasie radioindotte più frequenti sono i sarcomi ossei e i carcinomi della parte irradiata, e le leucemie, specialmente le forme mieloidi (25, 44, 114, 121, 131, 172, 173). Le caratteristiche delle neoplasie secondarie non si discostano da quelle ad insorgenza spontanea, sebbene le prime siano più facilmente precedute da sindromi paraneoplastiche. Le mielodisplasie, per esempio, rappresentano oltre il 25% delle neoplasie ematologiche dopo irradiazione per spondilite, mentre sono meno del 5% della patologia spontanea. Parallelamente, le leucemie insorte dopo radioterapia presentano in misura maggiore alle altre anomalie cromosomiche comuni con le mielodisplasie, quali delezione dei cromosomi 7 e 5,

trisomia del cromosoma 8 e anomalie del cromosoma 17 (145). Altre situazioni che correlano le radiazioni all'insorgenza di neoplasia sono i casi di tumori tiroidei in seguito a irradiazione a dosi modeste del mediastino e del collo (usata negli anni '50 per trattare le ipertrofie timiche e tonsillari), mentre non è sicuro il ruolo dell'assunzione di I^{131} nella cancerogenesi. In particolare, circa dieci anni dopo il fall out radioattivo (Marshall e Bikini), cominciarono a comparire negli abitanti, specialmente nei bambini che avevano meno di 10 anni al tempo dell'esplosione, noduli della tiroide. A distanza di 20 anni circa il 30% dei soggetti esposti presentava noduli tiroidei, di cui il reperto operatorio era di carcinoma nel 15% dei casi. In contrasto uno studio in 22.000 pazienti che avevano ricevuto radioiodio per motivi diagnostici dimostrava che non c'era aumento delle neoplasie tiroidee rispetto ai controlli (69). Altri gruppi di soggetti studiati sono stati i lavoratori delle miniere di uranio, gli abitanti nei pressi di centrali nucleari, gli addetti militari ed amministrativi che intervennero nelle esplosioni sperimentali nel Pacifico, ecc. I risultati in tali gruppi sono discordanti, soprattutto a causa delle possibili interferenze di altri fattori di rischio, e la scelta di un'accurata popolazione di controllo. Le maggiori incertezze, forse anche per l'enorme impatto politico e sociale che ne scaturirebbe, sono nello studio degli effetti delle bassissime dosi. Recentemente ad esempio è stato indicato un aumento dell'incidenza di LAL in bambini che abitano nelle vicinanze di alcune centrali nucleari in Inghilterra ed in USA, ma la relazione di tale riscontro con l'esposizione a radiazioni è stata messa in dubbio. Allo stesso modo l'aumento relativo di neoplasia nei tecnici che hanno lavorato negli esperimenti atomici è stato correlato alla scelta di un gruppo di controllo che presentava un'incidenza particolarmente bassa di neoplasie (23, 42, 46, 47, 140). Nella valutazione degli effetti delle bassissime dosi, i problemi riguardano soprattutto i criteri di selezione della popolazione in studio. Poiché la determinazione dell'entità dell'esposizione individuale a dosi inferiori a 50 rads è tecnicamente molto difficile, i soggetti vengono di solito considerati a seconda del luogo di abitazione (sulla base della distanza dalla fonte di esposizione o dei bacini di utenza delle diverse strutture sanitarie di controllo) o su criteri anamnestici od occupazionali (142). L'impatto dei diversi fattori, sia come caratteristiche dell'esposizione, che come fattori addizionali di rischio, che possono interferire sugli effetti delle radiazioni emerge dal confronto dell'incidenza di neoplasie riportate dai differenti studi in soggetti che avrebbero ricevuto dosi analoghe. Abbiamo già scritto sul cancro del polmone dei minatori nelle miniere di uranio in relazione al fumo (99); i dati sui minatori raccolti in Canada, negli Stati Uniti ed in Cecoslovacchia mostrano una maggiore incidenza di neoplasie rispetto ai sopravvissuti giapponesi. Altrettanto può dirsi per il cancro della tiroide e della mammella. Gli studi epidemiologici sugli irradiati giapponesi hanno documentato valori di dette neoplasie molto più bassi rispetto a qualsiasi altro rilievo condotto nelle popolazioni soggette alla ricaduta radioattiva in seguito ai test nucleari compiuti in superficie e nell'atmosfera (1950-1960). D'altra parte in quegli anni tutto il mondo ha assorbito dosi di radioiodio decine di volte superiori alle odierne, Chernobyl compreso, e ciò nonostante il numero globale dei tumori tiroidei non è statisticamente aumentato nelle successive due decadi. Abbiamo già ricordato che i bambini ed i feti in particolare sono maggiormente predisposti agli effetti delle radiazioni. Alcune ricerche avrebbero segnalato un'aumentata incidenza di neoplasie in bambini nati da madre esposta a radiazioni durante la gravidanza sia per

motivi diagnostico-terapeutici (21, 77), che durante l'esplosione di Hiroshima e Nagasaki (89). In ambedue i casi viene riportata una corrispondenza tra rischio di trasformazione neoplastica con l'età al tempo dell'esposizione. Con tutte le limitazioni dovute al fatto che il valore del rischio non può essere stabilito se non si conosce in modo esatto la dose assorbita, il tempo di esposizione, l'alimentazione e soprattutto lo stato qualitativo e quantitativo della nutrizione dei singoli soggetti, l'uso di veleni voluttuari (alcol, fumo, caffè, ecc.), il peso, il sesso, l'età, la razza, ecc., quale era l'anamnesi familiare e quella patologica remota dei singoli irradiati, ecc., e che, come la stessa UNSCEAR sottolinea, nessuna ricerca finora ha potuto considerare per ovvii motivi tali condizioni, varie organizzazioni internazionali hanno elaborato i dati disponibili in modo da valutare in senso predittivo il rischio di neoplasia in popolazioni esposte a radiazioni. Le ipotesi fondamentali sulle quali si basa la UNSCEAR sono essenzialmente due:

- 1) qualsiasi dose di radiazione oltre alla radioattività di fondo, anche minima, aumenta il rischio di cancro;
- 2) il rischio aumenta in proporzione diretta alla dose: dose doppia = doppio rischio, dose tripla = triplo rischio.

Secondo l'UNSCEAR, ad esempio, su mille persone, due moriranno per leucemia per ogni gray ricevuto sul midollo, quindi un morto ogni 500 irradiati con qualsiasi dose; 10 persone su 1000 contrarranno il cancro della tiroide, altre 10 quello della mammella sempre per la stessa dose di gray. Data la possibilità di terapia precoce di queste neoplasie, si conclude che probabilmente solo 5 donne su 1000 moriranno per cancro della mammella e solo 1 su 1000 per cancro della tiroide (175). Per concludere, nella valutazione critica dei rapporti cancro:radiazioni va comunque ricordato che allo stato attuale è di comune accezione che su 100 casi non selezionati di cancro le ipotesi patogenetiche più significative sono: 4% da cause professionali, 2% da inquinamento atmosferico, 1% da additivi alimentari, 30% da fumo di sigaretta, 35% da fattori alimentari, 3% da alcol, 7% da fattori comportamentali, 10% da infezioni virali, 5% da cause criptogenetiche e 3% da radiazioni ionizzanti o raggi ultravioletti.

b. Invecchiamento

Le cause di invecchiamento sono molteplici, non sempre tra loro collegate ma che riconoscono un comune denominatore: le caratteristiche genetiche di ogni soggetto (Tab. 6). Il programma biologico e la teorica durata della vita è stabilita all'atto del concepimento; subito dopo inizia l'influsso dell'ambiente, inteso come fattore di rischio. Secondo i biologi il massimo teorico possibile della durata della vita dovrebbe essere sui 110-115 anni; le caratteristiche genetiche trasmesse dalla madre avrebbero maggiore importanza delle paterne per raggiungere questo traguardo temporale. L'invecchiamento dei singoli organi non avviene nello stesso tempo: i primi sono il sistema nervoso centrale, il diencefalo ed i nuclei della base, seguono - differenziati - tutti gli altri. Tappa fondamentale del processo di senescenza è il climaterio tanto maschile quanto femminile: il turbamento dell'equilibrio neuro-endocrino e dell'omeostasia metabolica che ne consegue aggravano le già instabili capacità di adattamento all'ambiente delle singole

<p>A) Cause esterne (estrinseche): sopravvivenza indefinita, in assenza di insulti ambientali quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nutrizione Virus Radiazioni Inquinanti <p>B) Cause interne (intrinseche): arco di vita geneticamente determinato. Espressione genetica modulata attraverso:</p> <p>Programmi: Neuroendocrini Metabolici Immunologici</p>	<p>C) Cause cellulari e molecolari: cause sia interne che esterne possono venir mediate da:</p> <p>Livello nucleare: Danno al DNA Mancata riparazione del DNA Teoria della catastrofe di errori nell'RNA Limitata capacità di replicazione</p> <p>Livello citoplasmatico: Formazione di radicali liberi Stati pro-ossidanti <i>Cross-linkage</i> Lipofuscina</p>
--	---

Tabella 6. Principali teorie sull'invecchiamento (da P.S. Timiras).

cellule. Ma la senescenza cellulare è già iniziata prima della manifestazione clinica, ad esempio, della menopausa. Fin che la vita è caratterizzata dall'anabolismo e dalla vivace crescita e differenziazione di tutte le cellule, le eventuali patologie delle stesse vengono facilmente corrette. Quando comincia la seconda fase, cioè quella della prevalenza del catabolismo sull'anabolismo, espressione dell'affievolirsi delle capacità vitali dei tessuti, aumentano le possibilità di singole o multiple patologie per la maggiore vulnerabilità e la minor vitalità delle cellule stesse. Se i fattori di rischio endogeni ed esogeni non prevalgono sulle capacità vitali dell'anziano, la senescenza è un divenire progressivo di deficit dei fenomeni vitali che continuano a compensarsi fino all'evento della morte biologica, nel sonno. Già durante la vita embrionaria e poi fetale inizia il bombardamento delle radiazioni, la presenza dei virus e degli inquinanti. E' intuitivo e dimostrato dalla patologia sperimentale, che i danni subcellulari si assommano con il tempo, per arrivare al momento in cui la capacità di resistenza delle cellule ai radicali liberi già agenti in senso negativo fin dal primo giorno di vita embrionale, si affievolisce sempre più e si realizza la polipatologia senile. L'usura cellulare indotta dai radicali liberi, principale e tipica causa di senescenza, è documentata dall'accumulo di ceroidi e di lipofuscine nel citoplasma e nel nucleo di tutte le cellule (5). Il collagene si sclerotizza, elastina e mucopolisaccaridi degenerano, inizia la fibrosi arteriolo-capillare, aumenta la permeabilità delle membrane (27). Tutti questi danni sono prevenibili o procrastinabili nel tempo con l'utilizzo dei farmaci antiossidanti oppure correggendo anomalie endogene, quali gli errori enzimatici (6, 90, 122). La presenza di radicali liberi, che possono autoinnescarsi ed accelerare i processi involutivi che successivamente progrediscono automantenendosi, dipende da due cause fondamentali: eccesso di formazione di radicali liberi oppure minor disponibilità di antiossidanti endogeni (enzimi) o esogeni (alimentari) (169). Se il problema della carenza di antiossidanti può essere almeno in quota-parte nutrizionale (ed è assodato che la maggior parte delle persone anziane è in carenza nutrizionale per difetti di masticazione, di riassorbimento intestinale, di trasporto di nutrienti alle cellule che li devono poi utilizzare ecc.) a sua volta la

formazione di radicali liberi nell'uomo e particolarmente nella presenescenza, ad un dipresso dopo i 50 anni, è favorita dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, sia come raggi luminosi che come radiazioni di fondo. Pertanto le condizioni che innalzano la quota di radioattività ambientale, tramite la formazione di radicali liberi contribuiscono all'invecchiamento (32, 33) Esistono malattie correlate ad un eccesso di radicali liberi, relativa od assoluta (18, 36, 41, 51) (Tab. 7). Esse prevalgono nella senescenza, che può

Senescenza precoce d'organo	Anemie emolitiche da farmaci
Neoplasie	Lipofuxinosi (pigmenti di usura)
Aterosclerosi	Cardiomiopatia da carenza di selenio (M. di Keshan)
Ipertensione arteriosa	Fibroplasia retrolenticolare dei neonati da ossigenoterapia
Disturbi immunologici (soprattutto senili)	Anemie emolitiche del neonato
Danno ischemico da riperfusione massiva	Flogosi acute e croniche
Demenza senile tipo Alzheimer	
S. endocrino-metaboliche: enfisema polmonare, osteoporosi, A.R., D.M. tipo 2, cirrosi epatica, emocromatosi, etc.	

Tabella 7. Sindromi patologiche con componente patogenetica da radicali liberi.

essa stessa entrare nel capitolo delle "sindromi da carenza di antiossidanti". Parte della patologia cardiaca da senescenza (dalle cardiomiopatie all'ipossia miocardica), ad esempio è in rapporto ad un aumento dei radicali liberi. L'aggancio dei radicali liberi alle catene laterali degli acidi grassi insaturi provoca l'ossidazione dei radicali lipidici. Come abbiamo già ricordato, processi analoghi portano ad un aumento della permeabilità e della fluidità delle membrane, una inattivazione di molti enzimi e dello stesso acido desossiribonucleico, contrattura muscolare, necrosi cellulare, aumento del calcio intracellulare. Tali fenomeni avvengono a carico di tutti i tessuti (dal cervello al rene): quindi possono entrare nella genesi sia dei disturbi del ritmo (dalla tachicardia alla fibrillazione), dei deficit mnesici cerebrali, dell'insufficienza renale ecc.. L'azione dei radicali liberi può rientrare nel fenomeno del "paradosso dell'O₂", ancora molto oscuro, che porta a ritenere che l'iperossia possa essere di danno al pari dell'ipossia se non compensata da un aumento della superossidodismutasi e degli altri fattori antiossidanti che si riducono nella senescenza.

c. Danni per la specie

La valutazione degli effetti delle radiazioni sulla specie è molto complessa, in quanto tra il momento causale ed il manifestarsi della anomalia clinica potrebbero passare anche diverse generazioni. Inoltre poichè, come per le neoplasie, malattie genetiche e fetali si possono presentare anche in soggetti nati da individui mai esposti a radiazioni artificiali, i casi sporadici potrebbero passare inosservati. Sotto l'aspetto della patogenesi, i danni nella specie deriverebbero da alterazioni a livello del DNA dei gameti, non sufficienti a causare la morte cellulare nè a impedire la fecondazione e lo svolgersi della

gravidanza, ma in grado di provocare patologia nel nuovo nato o nelle successive generazioni. Mentre sono conosciute nell'uomo la sterilità e le fetopatie da radiazioni (29), studi condotti su 27.000 nati da persone precedentemente irradiate a Hiroshima e Nagasaki non hanno potuto dimostrare un effetto mutazionale sui discendenti (87, 99, 141, 175). Non esistono invece dubbi sui rilievi condotti in patologia sperimentale: nell'animale le radiazioni provocano danni genetici sulla progenie in maniera proporzionale alla dose. Da quanto osservato l'esposizione a un Gy in animali di sesso maschile provocherà 1000-2000 mutazioni e 30-100 aberrazioni cromosomiche ogni milione di nascite. Per raddoppiare il numero delle anomalie genetiche nei discendenti è necessario allungare il tempo di esposizione fino a un Gy per generazione: si manifesterebbero allora circa 2000 casi di patologia genetica per ogni milione di nati. Se si considerassero tutte le generazioni successive, circa 15.000 soggetti per milione presenterebbero gravi anomalie ereditarie (146).

8. Diagnosi, prevenzione e terapia dei danni da radiazione

Diagnosi, prevenzione e terapia dei danni da radiazione sono problemi che vanno affrontati diversamente a seconda che si tratti di:

- esposizione ad alte dosi di radiazioni artificiali, come in caso di esplosioni di bombe atomiche e di reattori nucleari;
- esposizione a basse dosi di radiazioni ambientali ed artificiali.

In ambedue i casi le modalità di intervento dovrebbero essere regolate da precise disposizioni legislative in quanto in ogni modo gli incidenti nucleari rappresentano problemi sociali: dovrebbero provvedervi il Ministero della Protezione Civile, della Sanità, le Regioni ed i Comuni, mobilitando le forze militari e civili a disposizione, in modo che l'evento infausto ed imprevedibile non colga impreparati, come è accaduto nell'immediato "dopo Chernobyl". La mancanza di direttive e di informazioni precise sull'entità della contaminazione degli alimenti, sull'andamento dei venti, sul comportamento da tenere procurarono allora notevole confusione e perdita di tempo prezioso nell'attuare metodiche di prevenzione. I mass-media e qualche politico aggravarono la situazione annunciando catastrofi ed ecatombi per i prossimi decenni. Nel maggio 1986, ad esempio, la stampa d'informazione rese noto che il prof. Cortellessa, Direttore del Servizio di Elaborazione Dati dell'Istituto Superiore della Sanità, prevedeva per l'Italia 5.000 decessi per neoplasie da radiazioni diluiti nel tempo di trenta anni, da aggiungersi ai 5 milioni che sarebbero insorti spontaneamente. Fu una occasione favorevole per scagliarsi contro la produzione di energia nucleare, considerando la crisi energetica una invenzione dei politici. Un anno dopo (marzo '87) la Commissione Europea dell'Ente Britannico per la protezione delle radiazioni (NRPB) comunicava che le nazioni più colpite dell'Europa occidentale dall'incidente di Chernobyl erano state la Germania ed il Nord-Italia. Gli esperti prevedevano nei prossimi 50 anni circa 1.000 decessi per neoplasie: 384 nella Germania Federale, 346 in Italia, 108 in Grecia, 71 in Francia, 38 in Inghilterra (184). Ad analoghe conclusioni sono oggi giunti in Italia l'Istituto Superiore della Sanità ed il Centro Ricerche di Ispra valutando le conseguenze di Chernobyl in base ai valori del Cs^{137} (110 millirem e 54 millirem in 50 anni secondo i differenti calcoli) che provocherebbero nei prossimi 15 anni 650 nuovi casi di tumore oltre ai 220.000 di insorgenza spontanea in Italia. La previsione del potenziale oncogenico di una centrale atomica in assenza di incidenti invece sarebbe di 5 casi di tumore o di leucemia ogni 10.000 abitanti nel raggio di 2 Km dalla centrale in venti anni contro gli 800 tumori che insorgerebbero spontaneamente. Si sono discusse a fondo le competenze mediche e si può riassumere affermando che, nell'organizzazione generale delle difese, al personale medico spettano i provvedimenti sanitari, quali la valutazione della patologia, la tipizzazione immunologica, le eventuali terapie mediche e chirurgiche; pertanto i medici, sia ospedalieri che di base, hanno l'obbligo di conoscere almeno a grandi linee la patologia da basse e medie dosi.

a. Diagnosi

In caso di incidente o esplosione nucleare, il termine “diagnosi” è piuttosto impreciso, in quanto è improbabile che sia un medico a segnalare l'evento (anche se è esattamente ciò che è accaduto a Goiana, in Brasile, dove una donna si è recata al consultorio riferendo che lei e tutti i familiari presentavano nausea e dolori addominali da quando avevano portato in casa una certa polverina d'oro, che poi si è rivelata essere Cesio¹³⁷). Rientrano comunque nel concetto di diagnosi la previsione dei possibili danni nella popolazione, in modo da poter operare una prevenzione e la determinazione della dose di esposizione (dose assessment) negli individui direttamente coinvolti nell'evento, necessaria per poter pianificare gli interventi terapeutici. Come abbiamo già detto, gli effetti sull'uomo dipendono oltre che dalla dose anche dalle caratteristiche dell'esposizione (1, 70, 82, 135, 176). La conoscenza del tipo di evento pertanto permette di avere una prima idea delle conseguenze. Gli scoppi accidentali di reattori nucleari coinvolgono direttamente un numero limitato di persone, di solito il personale della centrale nucleare e coloro che prestano il primo soccorso locale, ma provocano la liberazione di centinaia di radionuclidi che, in assenza di strutture capaci di contenimento, si propagano prima verso l'alto e in un secondo tempo si depositano anche a grandi distanze, come è accaduto in seguito all'incidente di Chernobyl. L'entità dello scoppio e le condizioni meteorologiche determineranno l'estensione della diffusione del materiale radioattivo, che dovrà essere valutata e comunicata al pubblico dagli organi ufficiali. L'interesse del medico nelle aree contaminate dovrà essere quindi focalizzato sui radioisotopi a semivita sufficientemente lunga da poter causare danni anche dopo la ricaduta, come lo I¹³¹, il Cs¹³⁷ e ¹³⁴, lo Sr, ecc. Rispetto agli incidenti in centrali nucleari, l'esplosione di bombe atomiche provoca la liberazione di una maggiore quota di radiazioni ionizzanti ma di una quantità relativamente minore di radionuclidi, pertanto le conseguenze locali saranno molto più gravi, ma la diffusione della radioattività nell'ambiente sarà più contenuta. Parlando di eventi minori, in fabbriche o miniere in cui si lavora con materiale radioattivo possono avvenire incidenti che contemplano l'ingestione e l'inalazione di un singolo radionuclide, come è stato riportato nel caso del K⁹⁰ e degli isotopi dell'uranio, oppure, come in Brasile, relativamente grandi quantità di un radionuclide possono venire a contatto con la popolazione e disperdersi nell'ambiente. In base alle caratteristiche della contaminazione e del tipo e della quantità di radionuclidi interessati si possono ipotizzare le conseguenze sulla popolazione, ricordando che il carbonio si diffonde ubiquitariamente nel corpo umano; ma il radio, lo stronzio, il calcio, il cesio, si localizzano preferibilmente nello scheletro, scambiandosi con il calcio; lo stronzio⁹⁰ ed il cesio¹³⁴ e ¹³⁷ si scambiano con il calcio ed il potassio e lo iodio¹³¹⁻¹³²⁻¹²⁵ si concentra nella tiroide, il plutonio nel reticolo-endotelio, eccetera. Il problema della valutazione della dose ricevuta interessa sia gli individui verosimilmente esposti ad alte e medie dosi di radiazioni, per pianificare il tipo di intervento medico, sia tutti coloro che sono stati esposti a basse dosi, in modo da potere compiere studi prospettici sulle conseguenze a lungo termine. Per avere un'idea della importanza pratica della determinazione della dose nell'intervento medico dopo incidenti nucleari, bisogna pensare che la maggior parte delle patologie da radiazione (ustioni, aplasia midollare, ecc.) si manifesta dopo giorni o settimane dall'esposizione, ma che fin dai

primi momenti si dovrebbero programmare i ricoveri in ambienti di diverso livello assistenziale, e soprattutto si dovrebbero iniziare diversi tipi di accertamenti o profilassi in base alla dose, come ad esempio la tipizzazione HLA o il trattamento con farmaci antivirali. Pure i soggetti che lavorano in ambienti a rischio (centrali nucleari, industrie o miniere che trattano materiale radioattivo) dovrebbero essere forniti di rilevatori di radiazioni anche se in caso di incidenti questi sono scarsamente utili nella determinazione della dose, in quanto o danno valori fuori scala, oppure, più frequentemente, sono bruciati o perduti nell'incidente. La valutazione della dose diventa quindi di competenza medica e si avvale di tre diversi tipi di metodiche:

- il dosaggio della radioattività corporea, misurata con strumenti come il Total Body Counter, e della radioattività nei liquidi organici (sangue, urine, feci), misurata con scintillation counters;

- il cosiddetto dosaggio biologico, che si basa sul concetto che il tempo di latenza di determinati sintomi è inversamente proporzionale alla dose di esposizione. Vengono usati a questo scopo il tempo di insorgenza del vomito e le curve di discesa giornaliera dei neutrofili e dei linfociti. Sulla base di dati ottenuti da precedenti esperienze di incidenti e dalla patologia sperimentale, esistono grafici e tabelle che permettono di correlare tali valori alla dose (v. capitolo 6) (13, 14, 55);

- lo studio di parametri cellulari di cui si conosce la correlazione con la dose, quali la proporzione di linfociti con anomalie cromosomiche radioindotte (cromosomi dicentrici), determinata con l'esame del cariotipo (vedi capitolo 3) o il numero di mutazioni geniche, determinato con lo studio del locus per la glicoforina (vedi capitolo 4) (20, 136, 137). L'uso delle differenti metodiche è complementare, ognuna con limitazioni e indicazioni. L'uso degli scintillatori è utile soprattutto in caso di contaminazione interna (ingestione o aspirazione di radionuclidi) ed è l'unico modo di monitorare la radioattività corporea nel tempo. I parametri usati nel dosaggio biologico sono facilmente ottenibili e danno indicazioni relativamente rapide (le curve di discesa dei neutrofili e dei linfociti si caratterizzano già dalla prima settimana) soprattutto in caso di esposizione acuta, mentre sono di interpretazione più problematica in caso di esposizione cronica. Lo studio dei cromosomi dicentrici è considerato il più valido, ma richiede un maggior tempo ed impegno di esecuzione. Lo studio delle mutazioni nel locus per la glicoforina finora non è stato mai usato nel dosaggio per immediati fini clinici, anche se richiede una attrezzatura relativamente modesta. Le dosi indicate dalle differenti metodiche naturalmente non sempre coincidono. Nella tabella 8 sono indicate ad esempio le dosi ottenute dallo studio delle curve di discesa dei neutrofili, dei linfociti e dalla proporzione dei linfociti con cromosomi dicentrici in 13 pazienti coinvolti nell'incidente di Chernobyl. Le cause delle differenze sono verosimilmente la disomogeneità dell'irradiazione corporea, la durata dell'esposizione, la sensibilità individuale ed i possibili errori tecnici. Quando l'irradiazione corporea è ritenuta totale secondo i criteri anamnestici (ad esempio, in individui che si muovevano nel campo di irradiazione), negli ultimi incidenti (Chernobyl e Goiana) il parametro di riferimento usato in caso di discordanza è stato il numero di linfociti con cromosomi dicentrici. Tale metodo in seguito si è rivelato predittivo dell'andamento clinico. La determinazione della dose di esposizione in grandi numeri di persone per lo studio delle conseguenze a lungo termine richiede metodiche di rapida esecuzione, di relativamente basso costo ed in grado di rivelare

UPN	N	L	D	Valore considerato (Gy)
1	6.5	10.6	6.6	6.6
2	8.1	9.3	9.2	9.2
3	9.2	12.1	-	12.1
4	8.7	7.1	11.9	11.9
5	5.1	7	4.4	4.4
6	5.2	5.2	7.6	5.2
9	9.5	5.8	9.6	9.6
11	4.4	6	5.6	5.6
16	9.3	10.5	10.2	10.2
17	9.5	13.4	-	13.4
27	7.7	5.5	8.3	8.3
28	5.5	4.9	6.4	6.4
29	7.9	4.7	8.7	8.7

UPN (unique patient number): numero di riferimento dei pazienti. N= dose (in Gy) ottenuta dall'analisi della curva di discesa giornaliera dei neutrofili. L= dose (in Gy) ottenuta dall'analisi della curva di discesa giornaliera dei linfociti. D= dose (in Gy) ottenuta dall'analisi della preparazione dei linfociti periferici con cromosomi dicentrici.

Tabella 8. Risultati della determinazione della dose di esposizione secondo diversi metodi in pazienti coinvolti nell'incidente di Chernobyl.

anche le dosi più basse (inferiori a 2 Gy). Finora sono stati usati gli strumenti a scintillazione (specialmente per lo studio dell'incorporazione di I^{131} da parte della tiroide); nello studio degli abitanti della zona adiacente a Chernobyl a tale metodica è affiancata la valutazione delle mutazioni nel locus della glicoforina (tuttora in corso). Mentre in base al tempo di emivita dei radioisotopi e del loro ricambio nell'organismo per essere significativa la determinazione della radioattività corporea mediante counters deve essere attuata precocemente; le metodiche che studiano le alterazioni genetiche possono essere procrastinate, in quanto tali anomalie perdurano nel tempo.

b. Prevenzione

La prevenzione primaria dei danni da radiazione logicamente consiste nell'evitare gli incidenti nucleari e ogni qualsiasi situazione che comporti un aumento della radioattività ambientale, ma questi sono campi che coinvolgono fisici, ingegneri, politici, militari ed economisti e che entrano solo concettualmente nelle competenze mediche. Gli interventi sanitari si limitano quindi alla prevenzione secondaria, ovvero nel cercare di limitare le conseguenze di eventi già avvenuti. Le possibilità pratiche sono di due ordini :

a) limitare l'esposizione alla radioattività ambientale. Secondo la distanza dal luogo dell'incidente e dall'entità della contaminazione locale, le misure adottate vanno dall'allontanamento della popolazione, ai consigli igienici;

b) diminuire l'assorbimento o l'incorporazione dei radionuclidi ambientali con interventi farmacologici, come nel caso della profilassi con iodio e il trattamento con chelanti. In caso di incidenti di interesse nazionale, le indicazioni alle misure di prevenzione dovrebbero derivare dagli organi addetti alla salute pubblica (Ministero della Sanità, della Protezione Civile, autorità regionali e provinciali) coinvolgendo tecnici (medici, fisici, meteorologi, ecc.) oltre che politici. Le decisioni dovrebbero venire prese in base ai valori della radioattività ambientale esistente o prevista e alla valutazione della pericolosità sull'uomo, tenendo in considerazione i costi economici e sociali che tali misure possono comportare. Per quello che riguarda il primo punto, le basi concettuali dell'intervento derivano dall'intento di proteggere la popolazione dalla contaminazione dei radionuclidi. Secondo il tipo di incidente, essi si distribuiranno nell'ambiente per via aerea oppure attraverso i corsi d'acqua, ma comunque arriveranno alla maggioranza della popolazione soprattutto attraverso il ciclo agro-alimentare descritto nel capitolo 2. I tempi di diffusione dipendono dalle caratteristiche del rilascio e dalle condizioni meteorologiche e naturalmente selezionano i radionuclidi sulla base del tempo di emivita, e l'entità della contaminazione locale dipende da fattori atmosferici e dalla lontananza dell'epicentro dell'incidente. Tutti questi fattori indirizzeranno le misure di sicurezza: in un tipo di incidente come quello di Chernobyl, ad esempio, dove i radionuclidi sono stati proiettati verso l'alto e poi si sono depositati al suolo in tempi e distribuzione diversa, il problema dell'evacuazione delle città circostanti si poneva sotto due aspetti: se attuare o meno lo spostamento di oltre 300.000 abitanti, e quando. A quei tempi la decisione è stata di allontanare la popolazione solo alcuni giorni dopo l'incidente, ordinando nel frattempo agli abitanti di rimanere chiusi nelle case (per la maggior parte edifici di cemento armato), per evitare il periodo di maggiore concentrazione aerea di radionuclidi ed avere nello stesso tempo utili indicazioni sull'estensione dell'area da evacuare. Nelle zone a contaminazione minore, sia in Russia che in Europa, i provvedimenti adottati prevedevano la limitazione del tempo trascorso fuori casa dai bambini, e la proscrizione di alimenti come il latte, la verdura e la frutta (1, 55, 63, 70, 82, 135, 176, 184). Come abbiamo già detto, le indicazioni alle misure di sicurezza devono derivare dalle autorità sanitarie; su base individuale, comunque, il comportamento alimentare da mantenere in caso di contaminazione con anche modeste quantità di radionuclidi prevede di:

- a) evitare le verdure fresche a larga foglia; consumare le altre dopo accurato lavaggio in acqua corrente (qualora non ci siano dubbi sulla sicurezza dell'acqua);
 - b) la frutta deve essere accuratamente lavata prima di essere sbucciata ;
 - c) il latte e i formaggi freschi devono essere evitati, soprattutto nei bambini e durante la gravidanza, dando la preferenza al latte di lunga conservazione o in polvere ed ai formaggi stagionati (il tutto preparato naturalmente prima della contaminazione) (34).
- A livello farmacologico, i tipi di profilassi possibili sono il trattamento con iodio in caso di contaminazione con I^{131} e con chelanti e colloidi per via orale in caso di ingestione di radioisotopi bivalenti, come il Cs^{131} , il Ca ecc.. La prevenzione dei danni alla tiroide si avvale della somministrazione di 30-100 mg di ioduro di potassio il più precocemente possibile dopo l'esposizione allo I^{131} (e comunque nelle prime 72 ore) in modo da bloccare la captazione e la ricircolazione del radioisotopo da parte della tiroide. Mentre non esistono dubbi sull'efficacia (tale trattamento è normalmente usato per proteggere la

tiroide in caso di utilizzazione diagnostica e terapeutica di sostanze a base di iodio marcato, come la MIBG-I¹³¹ nel feocromocitoma e nel neuroblastoma), poichè la terapia con iodio può causare effetti collaterali, non c'è concordanza sul livello di contaminazione che la rende necessaria, in base al concetto rischio-beneficio. Dopo Chernobyl ad esempio, la profilassi con iodio è stata attuata in Russia e in Polonia, mentre le autorità sanitarie della Germania Ovest, dei Paesi Scandinavi e dell'Italia l'hanno sconsigliata. I dati raccolti in Polonia indicano che il trattamento con iodio ha diminuito di sei-sette volte nei bambini e due-tre volte negli adulti la radioattività tiroidea rispetto ai controlli (10-35 rispetto a 50-100 millisieverts). Le conseguenze cliniche di tale differenza saranno evidenziabili solo fra anni. Per quello che riguarda gli effetti collaterali, su oltre 10.000.000 di bambini e 6.000.000 di adulti in Polonia sono stati riportati 11 casi di gravi fenomeni allergici (per la maggior parte broncospasmi che hanno richiesto trattamento con steroidi), circa 260 casi di fenomeni allergici moderati (soprattutto eruzioni cutanee) e un aumento dei casi di ipotiroidismo neonatale transitorio in nati da madre che aveva ricevuto la iodoprofilassi nell'ultimo trimestre di gravidanza, mentre non sono ancora disponibili i dati degli effetti dello iodio in caso di eventuali ipertiroidismi latenti (69). La prevenzione dell'assorbimento di radionuclidi mediante chelanti o resine a scambio ionico è stata finora utilizzata solo in casi di avvelenamenti accidentali da Cesio¹³⁷. La reale efficacia clinica nell'uomo non è provata, in quanto raramente questi composti sono stati somministrati subito dopo l'ingestione, e naturalmente non sono mai stati fatti studi controllati; nell'animale di laboratorio il trattamento con blu di prussia contemporaneo o al massimo ritardato di un'ora all'ingestione di Cs¹³⁷ diminuisce l'assorbimento di oltre il 50% (109). Un altro possibile aspetto della profilassi contempla l'uso di farmaci, che potrebbero avere effetto sulla patologia a lungo termine. Sebbene non esistano dati sull'uomo che ne indichino una reale azione nella prevenzione delle neoplasie spontanee o radioindotte (triali dell'uso dei retinoidi nella prevenzione delle neoplasie sono tuttora in corso) o nei processi di senescenza, i dati sperimentali sono suggestivi, per cui vale la pena di segnalarli. I principali farmaci di questo gruppo sono la vitamina E, la vitamina A, l'acido ascorbico, la vitamina B₆, la vitamina B₁₂ e in un certo modo anche gli estrogeni, l'ACTH e il DOCA, l'ubidecarenone Co Q10: il meccanismo d'azione comune è l'attività antiossidante. Particolarmente significativo è l'intervento della vit. E nel ridurre la formazione di radicali liberi. La presenza di selenio, zinco e di ubiquinone Q₁₀ ne potenzia l'azione e favorisce l'utilizzazione dell'O₂ attraverso l'intervento dei citocromi, sinergicamente alla vitamina A, soprattutto al beta-carotene ed al retinolo (115,166). L'azione della vitamina E si esplica nel prevenire o nel minimizzare molte tipiche alterazioni da radicali liberi. Nella patologia cardiaca da ripercussione del cuore ischemico, ad esempio, la vitamina E, insieme all'acido ascorbico e alla cisteina svolge un effetto protettivo opponendosi allo stress ossidativo caratterizzato da una diminuzione della SOD mitocondriale e del rapporto glutatione ridotto/glutatione ossidato. Effetti sovrapponibili al precedente sono svolti nell'aterosclerosi dove l'associazione vitamina A + vitamina E diminuisce nettamente i valori delle m-LDL tipiche dell'aterosclerosi attraverso l'effetto sui radicali liberi (9, 11, 35). La vitamina A, il retinil acetato e gli acidi retinoici svolgono funzione protettiva sulla differenziazione degli epitelii ed in particolare di quello bronchiale. In vitro e sull'animale prevengono la trasformazione neoplastica dovuta a sostanze chimiche e radiazioni. In tema di vitamina

A è importante segnalare che tanto il beta-carotene quanto la cantaxantina (carotinoide senza attività pro-vitaminica A) prevengono la carcinogenesi da benzopirene, per cui l'azione antiossidante è probabilmente più importante di quella vitaminica nella prevenzione delle neoplasie sperimentali (8, 76, 105, 152, 153). Studi nell'animale segnalano che la vit. A riduce lo stress da radiazioni, previene la perdita di peso corporeo, la modesta ipertrofia surrenalica, l'involutione timica e riduce la linfopenia post irradiativa (156). Anche la vitamina E può interferire con la patologia da radiazioni: topi in carenza di vitamina E dallo svezzamento sono più sensibili alla irradiazione di quelli normali e le loro membrane cellulari sono più vulnerabili alla perossidazione lipidica (164). La vitamina C riduce significativamente la mortalità da radiazioni gamma nel ratto, previene la perdita di peso e protegge il sistema immunitario dai danni da radiazioni (2, 104). Poiché la patologia da radicali liberi endogeni o da radiazioni di fondo o da quelle industriali può essere messa in rapporto a eccesso di radiazioni e a carenze di difese naturali, nella prevenzione delle "Sindromi da antiossidanti", può essere giustificato ed utile il trattamento con gli antiossidanti naturali ricordati. Il loro impiego è particolarmente indicato già durante la vita embrionaria e fetale, nei giovanissimi e dall'inizio della senescenza ed anche prima, fasi della vita durante le quali sono più comuni le carenze alimentari per insufficiente apporto o per ridotta utilizzazione dei nutrienti. Le ricerche cliniche sull'argomento sono agli albori, come abbiamo già scritto, quelle sperimentali sono positive. Quindi una razionale utilizzazione degli stessi potrebbe essere rappresentata dal loro uso sistematico nei soggetti particolarmente esposti alle radiazioni di fondo ed a quelle industriali e da apparecchi medicali.

c. Terapia

Attualmente la terapia delle patologie da radiazioni non si discosta da quella che si attuerebbe in caso delle corrispondenti malattie "spontanee", sia per quanto riguarda le conseguenze immediate sia: quelle a lungo termine. Uno dei primi problemi del trattamento medico in caso di incidenti od esplosioni nucleari, è l'organizzazione della gestione sanitaria delle vittime, tra cui lo stabilire il luogo dell'ospedalizzazione, le competenze mediche e lo schema di intervento. Tutti questi punti dovrebbero essere preordinati secondo piani stabiliti in vista di tali eventi (come sono stati elaborati dai governi di numerosi stati USA), in modo da evitare il più possibile la disorganizzazione e i contrasti che potrebbero insorgere dopo gli incidenti. Per dare un'idea del problema, basta pensare che tutti coloro che ricevono più di 2-3 Gy possono necessitare di ricoveri della durata di oltre un mese in reparti a bassa carica microbica, come quelli in uso nei centri di trapianto di midollo osseo. Poiché i pazienti irradiati, soprattutto in caso di incorporazione di radionuclidi, sono fonte essi stessi di radioattività, il reparto non dovrebbe ospitare altri degenti, e il personale medico e paramedico deve essere sottoposto a misure di sicurezza. Lo stesso discorso vale per tutto il materiale organico di rifiuto ed i campioni di sangue dei soggetti irradiati per cui il reparto stesso ed i laboratori cui affluiscono i prelievi devono essere isolati e successivamente decontaminati. Tutto questo presuppone che per un tempo relativamente lungo una o più unità di terapia intensiva ematologica devono essere impegnate esclusivamente

nella cura degli individui irradiati, con tutti gli inevitabili problemi legati alla mancata gestione della normale utenza. I due incidenti nucleari più recenti, Chernobyl in Unione Sovietica e Goiana in Brasile, possono essere usati come modello delle possibili misure terapeutiche per le vittime delle radiazioni (15, 16, 30). Uno dei punti principali è lo schema di intervento. Più precocemente possibile dopo l'incidente gli individui che verosimilmente hanno ricevuto più di 2 Gy (in base a criteri anamnestici, come tempo dell'esposizione e intervallo di insorgenza del vomito) dovrebbero venire tenuti sotto osservazione in ambienti protetti e iniziati i procedimenti per la determinazione della dose di esposizione. In ordine di tempo, in base alla gerarchia di scomparsa degli elementi corpuscolati del sangue, dovrebbero essere eseguiti i prelievi per:

- a) lo studio degli antigeni di istocompatibilità (HLA) con criopreservazione di aliquote di cellule per effettuare successivamente colture miste linfocitarie con i linfociti di eventuali donatori di midollo;
- b) il cariotipo dei linfociti circolanti per la determinazione dei cromosomi dicentrici;
- c) il gruppo sanguigno.

Dal punto di vista clinico il problema maggiore è dato dalla complessità della patologia, dovuta alla sovrapposizione e all'assommarsi delle tossicità nei diversi organi. Ogni tipo di incidente probabilmente è causa di diversi quadri clinici e di conseguenza la strategia terapeutica può variare. Nei pazienti di Chernobyl, ad esempio, l'esposizione era stata prevalentemente esterna a radiazioni gamma, ma la sopravvivenza era condizionata anche dalla presenza di ustioni da energia termica e da radiazioni β . In Goiana, invece, la sintomatologia era il risultato dell'esposizione interna ed esterna a radiazioni gamma e beta, mentre le lesioni cutanee erano meno gravi. In ambedue le situazioni i pazienti che hanno sviluppato ustioni gravi e/o pancitopenia periferica sono stati posti in reparti a bassa carica microbica. In particolare, quelli con pancitopenia periferica sono stati trattati secondo gli schemi di decontaminazione intestinale, profilassi antivirale, supporto trasfusionale e terapia antibiotica delle eventuali infezioni, normalmente seguiti in caso di pazienti con anemia aplastica o che hanno ricevuto trapianto di midollo osseo. Altri presidi terapeutici adottati sono stati la profilassi di eventuali sanguinamenti gastroduodenali con H_2 bloccanti, la reidratazione per via periferica fino all'alimentazione parenterale totale nel caso di grave patologia intestinale e, nei pazienti brasiliani, il trattamento orale con blu di prussia per cercare di diminuire il ciclo enteroematico del Cs^{137} (15, 16, 30, 74). Poiché i dati clinici e sperimentali dimostrano che oltre i 4 Gy, qualora la morte non sopraggiunga nelle prime settimane in seguito ad ustioni od a patologia gastrointestinale, la sopravvivenza è in relazione alle possibilità di ripresa midollare, sono stati tentati due tipi di approccio, in base all'ipotesi della persistenza o meno di cellule staminali autologhe residue (vedi cap. 6): a Chernobyl il trapianto di midollo osseo allogeneico (che era stato precedentemente usato negli incidenti di Vinca e di Pittsburgh) (68, 83) o di fegato fetale in pazienti che avevano ricevuto rispettivamente più di 4 e 12 Gy e in Brasile il trattamento con un fattore fisiologico che stimola la mielopoiesi (granulocyte macrophage colony stimulating factor ricombinante umano - rh GM-CSF) in pazienti che avevano ricevuto tra 2.5 e 6 Gy. I trapianti di fegato fetale sono stati eseguiti in 3 pazienti che non avevano familiari compatibili e di cui l'alta probabilità di morte da cause extramidollari non consentiva eticamente l'uso di donatori estranei. Tutti i pazienti sono morti per le lesioni

cutanee o polmonari nella prima settimana dopo il trapianto. I trapianti di midollo osseo allogenico da familiare semi- o totalmente HLA compatibile sono stati eseguiti in 13 pazienti, di cui quattro avevano ricevuto più di 8 Gy e quattro più di 10 Gy. Due di essi (che avevano ricevuto dosi di 5.6 e di 8.7 Gy) sono sopravvissuti: entrambi avevano ricevuto midollo da cui erano stati rimossi i T linfociti per la prevenzione della malattia del trapianto contro l'ospite (graft versus host disease), e hanno mostrato un attecchimento transitorio del midollo trapiantato seguito da ripresa autologa. Il trattamento con rhGM-CSF è stato attuato in 8 pazienti, sei dei quali erano aplastici da numerosi giorni e già colonizzati con germi gram negativi resistenti agli antibiotici. Sette di essi hanno mostrato un incremento dei granulociti in seguito alla terapia e quattro sono sopravvissuti. Basandosi su questi risultati è difficile avere indicazioni per l'uso di tali modalità di trattamento in eventuali altri incidenti. La terapia con rhGM-CSF si è rivelata nell'occasione scevra di importanti effetti collaterali, e la possibilità che altri fattori stimolanti la mielopoiesi vengano in futuro clonati può aumentare l'efficacia di questo tipo di intervento. La ovvia limitazione è che richiede la persistenza di precursori ematopoietici residui. Il trapianto di midollo allogenico sarebbe invece riservato ai casi in cui si ipotizza l'assenza di cellule staminali autologhe, così che il rischio di morte da aplasia midollare giustifichi un procedimento che può portare pesanti effetti iatrogeni quali la graft versus host disease, l'immunosoppressione farmacologica post trapianto e la polmonite intestiziale. La dose di esposizione corporea totale che provoca nell'uomo la completa distruzione delle cellule staminali può essere stabilita solo in base teorica sui dati di ripresa autologa dopo irradiazione, ed è attualmente considerata intorno ai 9-10 Gy (66, 67). Un ulteriore problema nelle indicazioni al trattamento di pazienti che abbiano ricevuto tali dosi, è la sovrapposizione delle patologie extramidollari che si possono sviluppare tardivamente e che possono essere di per se stesse letali. La Fig. 17

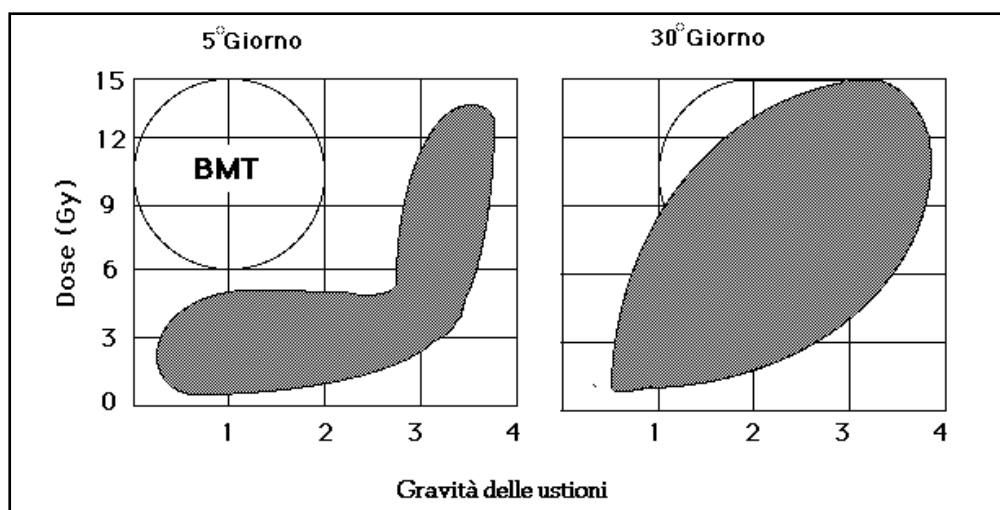


Figura 17. Diversa incidenza di ustioni gravi in pazienti coinvolti nell'incidente di Chernobyl a 3 ed a 30 giorni dall'irradiazione. Si può notare che il gruppo prescelto per il trapianto di midollo (BMT) ha sviluppato ustioni tardivamente.

mostra la diversa incidenza di ustioni di 4° grado nei pazienti di Chernobyl a 5 giorni (quando era stato programmato il trapianto) e a 30 giorni dopo l'incidente. Questo è avvalorato dal fatto che 6 su 11 morti si sono verificate nelle prime due settimane dal trapianto per cause extramidollari (ustioni, polmonite interstiziale, tossicità gastroenterica). Da alcuni è stata ipotizzata una possibile alternativa terapeutica basata sull'infusione di cellule midollari autologhe precedentemente criopreservate. Questo presupporrebbe che un prelievo di midollo dovrebbe essere effettuato di routine in tutte le persone che lavorano presso sorgenti radioattive, nella prospettiva di un incidente. Poiché la procedura dell'espianto presuppone un rischio, anche se bassissimo, di morte (28), che non bilancia la probabilità del singolo individuo di essere coinvolto in incidenti, questo tipo di organizzazione non è stata giudicata etica dalle Commissioni USA che hanno finora affrontato il problema. Attualmente non esistono dati specifici sulla terapia delle conseguenze a lungo termine, in particolare le neoplasie. Questo è dovuto principalmente al fatto che, poiché mancano caratteristiche di riconoscimento clinico o anatomico-patologico, non è possibile su base individuale distinguerle da quella a insorgenza "spontanea". Il trattamento pertanto si basa sui normali protocolli di chemio-radioterapia antitumorale. Alcuni dati sulla risposta alla terapia emergono dagli studi sulle mielodisplasie e sulle leucemie secondarie che insorgono in individui precedentemente trattati per tumore. Sebbene questo argomento sia complesso e pertanto si rimanda a testi specifici, si può ricordare che tali patologie hanno scarsa risposta alla chemioterapia e che sono stati tentati altri tipi di intervento, come il trapianto di midollo osseo o la terapia con differenzianti (135, 154).

Bibliografia

1. Ahearne J.F.: Nuclear power after Chernobyl. *Science* 236:673, 1987
2. Ala-Ketola L., Varis R., Kivinit T. Ascorbic acid on the survival of rats after whole body irradiation. *Strahien Therapie* 148:643, 1974
3. Allegrezza Giulietti A., Muti S., Piergiacomi G.: I radicali liberi. *Clin.Terap.* 122 445, 1987
4. Akiyama M., Yamajido M., Kobuke K., et al.: Peripheral lymphocyte response to PHA and T cell population among atomic bomb survivors. *Radiat.Res.* 93:572, 1983
5. Aloj-Totaro E., Pisanti F.A.: Quantitative evaluation of lipofuscin in relation to age and meclofenoxa treatment. *ActaNeurol.* 36:1, 1981
6. Ambrosio G., Weisfeldt M.L., Jacobus W.E., Flaherty J.T.: Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury: reduction by recombination human superoxide dismutase administered in the time of reflow. *Circulation* 75:282, 1987
7. Ash P. : The influence of radiation on fertility in man. *Brit.J.Radiol.* 53:271, 1980
8. Audisio M. : Vitamina A e neoplasie. *Vitaminologia*, 1, 175, 1985
9. Audisio M. . Viola P.: Acidi grassi polinsaturi e vitamina E. *Vitaminologia*, 2:49, 1986
10. Autori Diversi: Free Radical biochemistry and radiation injury. Proceeding of the 13 L.H. Gray Conference Brunel University. West London. *Br.J.Cancer* 55 suppl. VIII, 1987 (tutto il fascicolo).
11. Avogaro P., Bittolo Bon G., Cazzolato G., Zago S., Soldan A.: Effetto della vitamina A ed E sulle lipoproteine a bassa densità modificate nell'uomo. Centro Regione Studio Aterosclerosi- Ospedale Regionale Generale- Venezia, 1986
12. Backer T.G.: Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Amer.J. Obst. Gynecol.* 110:746, 1971
13. Barabanova A.B.: The use of dosimetric data for assessment of the prognosis of the severity and outcome of local radiation injuries. *Brit.J. Radiol. suppl.* 19:73, 1986
14. Barabanova A.E.: Evaluation of dose and dynamics of neutrophils based on hematologic data after gamma radiation. *MedRadiol.* 26:11, 1981
15. Barabanova A.B., Baranov A.E., Guskova A .K. et al.: Acuteradiation effects in man. Moscow: National Committee on Radiation Protection, 1986
16. Baranova A., Gale R.F., Guskova A. et al.: Bone marrow transplantation following the Chernobyl nuclear accident. *New Engi. J. Med.* (in press)
17. Barrett A., Depledge M.I.I., Powles R.L.: Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *Int.J. Radiat. OncolBiol. Phys.* 9:1029, 1983
18. Baud L., Ardaillov R. : Les radicaux libres de l'oxigene en nephrologie. *Nephrologie*, 2:1, 1981
19. Beebe G.W., Kato H., Land C.E. : Mortality experience of atomic bomb survivors 1950-1974. *Radiat.Res.* 75:138, 1978
20. Biological dosimetry: Chromosomal aberration analysis for dose assessment. IAEA Technical Report 260, Vienna 1986
21. Bithell J.F., Stewart A.M.: Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Brit. J. Cancer* 35:27 1, 1975
22. Bizzozzero O.J., Johnson K.G., Ciocco A., Kawasaki S., Tayoda S.: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-64. *AnnInt. Med.* 66:522, 1967
23. Black D.: Nuovi dati relativi a leucemia nei bambini e impianti nucleari. *Brit.Med.J. (it.ed.)* 7:94, 1987

24. Bloom E.T., Korn E.L., Tagasugi M., Toji D.S., Onari K., Makinodan T. : Immune function in aging atomic bomb survivors residing in the USA. *Radiat. Res.* 96:399,1983
25. Boice J.D. et al.: Second cancers following radiation treatment for cervical cancer: an international collaboration among cancer registries. *JNCI* 74:955, 1985
26. Bortin M.M.: Pathogenesis of interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia. In: Gale R.P. ed.: *Recent advances in bone marrow transplantation*. Liss, New York 1983, p. 445
27. Bottcher C.J.F., Boelsma Van Houste E., Ter Haar Romeny-Vatcher Ch.: Lipid and fatty-acid composition of coronary and cerebral arteries at different stages of atherosclerosis. *Lancet* i:1 162, 1960
28. Buckner C.D., Clift RA., Sanders J.R. et al.: Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 64:630, 1984
29. Burgio G.R., Perinotto : *Pediatria essenziale*. Ed. UTET, Torino, 1982
30. Butturini A., De Sousa P.C., Gale R.P. et al. : Use of recombinant granulocyte macrophage colony stimulating factor in the Brasil radiation accident. *Lancet* 2:471,1988
31. Butturini A., Gale R.P.: Oncogenes in human leukemias. *Int.J.Cell Cloning* 6:2, 1988
32. Butturini U.: Salute e qualitii della vita. "Difesa Sociale" N.4: 9,1988
33. Butturini U. :Effetti delle radiazioni naturali ed artificiali sull'uomo. In: *Epidemiologia in Italia . Evento Chemobyl*. Ed. Temi, Trento 1987, p. 81
34. Butturini U. : Patologia umana da radiazioni e sua prevenzione. "Chemobyl e salute", Universit- di Parma Ed., Parma,1987, p. 63
35. Butturini U. : Vit. E e malattie del collageneo. *Rec.Progr.Med.*, 10: 65,1951
36. Canavese C., Stratta P. :11 ruolo dei radicali liberi in nefrologia. *Fed.Med.*, 40: 511,1987
37. Cantarelli F.: Chemobyl : conseguenze economiche In "Chemobyl e salute", Universitii degli Studi di Parma Edit., Parma, 1987, P. 47
38. Caprotti M. : Contaminazione radioattiva. *Fed. Med.* 39 : 943,1986
39. Chee CA., Ilbery P.L.T., Rickinson AB. : Depression of lymphocyte replicating ability in radiotherapy patients. *Br.J.Radiol.* 47:37,1984
40. Cheng E.H., Pirolo K.F., Zou Z.Q. et al.: Oncogenes in radioresistant, non cancerous skin fibroblasts from a cancer prone family. *Science* 237:1036, 1987
41. Chiu P .L., Davis P., Wong K., Dasgupta M. : Superoxide production in neutrophils of pat with reumatoid arthritis and Felty's syndrome. *J.Rheumatol.* 10: 694, 1983
42. ClappR.W., CobbS., ChanC.K.,WalterB.: LeukemianearMassachusetsnuclearpowerplant. *Lancet* 2:1324, 1987
43. Conrad R.A., Cronkite E.P., Bond V.P., Robertson IS., Cohn S.H. : Fallout radiation: effects on Marshallese people. In "Atomic medicine", 5th ed. ,Behrens C.F., King ER., Carpender J.W.J. (Eds.) Williams and Wilkins, Baltimore, 1969, pp.³⁰⁸⁻³³⁹
44. Court Brown W.M., Doll R.: Mortality from cancer and other cancer after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *BritMedI.* 2:1327, 1965
45. Curtis H. : *Biology*. Worth Publ., New York 1968
46. Darby S.C., Richard Doll: Ricaduta radioattiva, dosi di radiazioni presso Dounreay e leucemia infantile. *BritMedi.* (ited.) 7:136, 1987
47. Darby S.C., Kendall G.M., Fall T.P. et al.: Resoconto della mortalit- e della incidenza di cancro tra partecipanti ai tests atmosferici con armi nucleari ed ai programmi sperimentali nel Regno Unito. *BritMedI.* (ed.it.) 9:109, 1988
48. Deeg H.J.: Acute and delayed toxicities of total body irradiation. *mt. IRadiatOncol. Biol. Phys.* 9:1933, 1984

49. Deeg H.J., Floumoy N., Sullivan KM. et al.: Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Intl. RadiatOncolBiol. Phys.* 10:957, 1984
50. Delsignore R.: Effetti delle radiazioni sugli animali e sull'uomo. In "Chemobyl e salute", Universitii degli Studi di Parma Edit., Parmal987, p. 53
51. De Prost D., Aumont MC., Hakim I.: Role des radicaux libres dans l'ischemie et la reperfusion miocardiques. *Ann.Cardiol.Angiol.*, 36 : 365,1987
52. Dixon FL., MeConahey P.I. : Enhancement of antibody formation by whole body X radiation. *J.Exp.Med.* 117:833,1963
53. Doria Agarossi G., : Selective effects of ionizing radiations on immunoregulatory cells. *Jmmunol Rev.* 65:23,1982
54. Dulley FL., Kaufer ES., Appelbaum FR. et al.: Venooelusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 43:870, 1987
55. Eisert W.G., Mendelshon H.L.: Biological dosimetry cytometric approaches to mammalian systems. Springer Verlag, Berlin 198(tutto il vol.)
56. Elias L., Hoffman R., Boswell S., Teusen L., Boman EM.: A trial of recombinant interferon in myelodysplastic syndrome. *Clinical results. Leukemia* 1:105, 1987
57. Elkind M.H., Sutton H.: Radiation response of mammalian cells grown in culture. IRepair of X ray damage in surviving Chinese hamster cells. *RadiatRes.* 13:556, 1960
58. ENEA: Notiziario, 5-6,1986
59. ENEA : Incidente di Chernobyl - Coonsequenze radiologiche in Italia. *Relaz.* 27-5-86, Roma, 1986
60. Evans HI.: Effects on chromosomes of carcinogenic rays and chemicals, in: German I., *Chromosome mutation and neoplasia.* New York 1983, p. 253
61. Flidner TM., Andrews G.A., Cronkite E.P., Bond V.P.: Early and late cytologic effects of whole body irradiation on human marrow. *Blood* 23:471,1964
62. Friedberg B.C.: DNA repair, Freeman, New York 1985 (tutto il volume)
63. Gale R.P. : Immediate medical consequences of nuclear accidents. *Lesson from Chernobyl.* I.A.M.A. 258:625,1987
64. Gale R.P. : Chemobyl : biomedical consequences. *Science and Technology*, 3:15,1986
65. Gale R.P., Opelz G., Mickey M.R., Graze P.R., Saxon A.; Immunodeficiency following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant. Proc.* 10:223,1978
66. Gale R.P., Reisner Y.: The role of bone marrow transplants after nuclear accidents. *Lancet* 1:923, 1988
67. Gale R.P.: The role of bone marrow transplantation following nuclear accidents. *Bone Marrow Transplantation*, 2:1,1987
68. Gilberti MV., The 1967 radiation accident near Pittsburg, Pennsylvania, and a follow up report. In: Hubner K.F., Fry SA. eds.: *The medical basis for radiation accident preparedness.* Elsevier, New York, 131-40, 1980
69. Giovannelli G., Balestrazzi P.: *Atti Convegno Tiroide e attivit~ da incidenti nucleari.* 1987. Graphic System, Parma 1987
70. Goldman M., Catling R.J., Anspaugh L. et al.: Health and environmental consequences of the Chemobyl nuclear power plant accident. US Department of Energy. DOE/ER-0332, Springfield, Virginia, National Technical Information Service
71. Gratwohl A., Baldomero H., Nissen C., Speck B.: Improved engraftment of T cell depleted histoincompatible rabbit bone marrow by addition of irradiated donor buffy coat cells. *Exp.Hematol.* 15:522, 1986

72. Guinan E.C., Tarbell N.J., Nicmeyer C.N., Sallan S B., Weinstein H.I.: Intravascular hemolysis and renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Blood* 72:45, 1988
73. Guskova A.K., Barabanova A.E., Barabanova A.B., et al. : Severe radiation effects on the victims of the Chernobyl nuclear power station accident. *Medical Radiol.* 32:3, 1987
74. Guskova A.K.: Basic principles of the treatment of local radiation injuries. *Brit J Radiol. suppl.* 19:122, 1986
75. Hancock B.W., Bruce L., Heath I., Sugden P., Ward A.M. : Effects of radiotherapy on immunity of patients with localized carcinoma of the cervix uteri. *Cancer* 43:118, 1979
76. Harisiadis R.C., Miller C. et al. : A vitamin A analogue inhibits radiation induced oncogenic transformation. *Nature* 274: 476, 1978
77. Harvey L.B., Boice J.D., Honeyman M., Flemming IT.: Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in towns. *N. Engl. J. Med.* 312:541, 1985
78. Hellman S.: Principles of radiation therapy, in: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., J.B., *Cancer: principles and practice of oncology.* Lippincott, Philadelphia, 1982, p. 1811
79. Hendry J.H.: Considerations of long term radiation injury in non hemopoietic tissues. In: Testa N.G., Gale R.P., Hematopoiesis - Long term effects of chemotherapy and radiation. *Dekker, New York* 1988, p.²⁴⁷
80. Heyn R.M.: Late effects of therapy in rhabdomyosarcoma. *Clin Oncol.* 4:287, 1985
81. Hoffman D., Radford E.P. : Carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation. *Three Mile Island Publ., Health Found.,* 1985
82. IAEA. Summary report on the post accident. International Safety Group (INSAG), Vienna 1986
83. Jammet H., Mathe G., Lencic B., Duplan I.F. et al. : Etude de six cas d' irradiation totale aigue accidentale. *Rev. Franc Etudes Clin Biol.* 4:210, 1959
84. Ichimaru M., Ishimaru T., Belsky I.L.: Incidence of leukemia in atomic-bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki. 1950-1971. *Radiat Res.* 19:262, 1978
85. Jones T.M., Burkhardt-Schult K., Cerrano A.V.: A method to quantify spontaneous and in vivo induced thioguanine resistant mouse lymphocytes. *Mutat. Res.* 147:197, 1985
86. Ippolito F.: Dopo Chernobyl Le Scienze (Ed. Ital. Scientific American) 214, 1986, p. 4
87. Kato H.: Mortality of in-utero children exposed to the A-bomb and of offspring of A-bomb survivors (IAEA-SM-224/603). Vienna International Atomic Energy Agency 49-60, 1978
88. Kato H., Schull W.I.: Studies of the mortality of A-bomb survivors. Report 7. Mortality 1950-1978. Part 1. Cancer mortality. *Radiat Res.* 90:395, 1982
89. Koshimoto Y., Kato I-I., Schull W.I.: Risk of cancer among childhood exposed in utero to A-bomb radiations, 1950-84. *Lancet* 2:665, 1988
90. Kashimoto S., Kumazawa T.: Protective effects of superoxide dismutase against oxygen toxicity in rats heart lung preparation. *Jpn. Circul.* 1. 51:1022, 1987
91. Keane T.I., Van Dyck J., Rider W.D. et al.: Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: the relationship with total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:1365, 1981
92. Klein O., Klein E.: Conditioned tumorigenesis of activated oncogenes. *Cancer Res.* 46:3211, 1986
93. Knosp W.H. : Long term bone marrow damage after irradiation In Testa N.G., Gale R.P. "Hematopoiesis long term effects after chemotherapy and radiation." *Dekker New York,* 1988, pagg. 93-130
94. Koeffler H.P., Heitjian D., Mertelsman R. et al.: Randomized study of 13 cis retinoic acid vs. placebo in the myelodysplastic disorders. *Blood* 71:703, 1988

95. KoIm HI., Fry M.R.J.: Medical carcinogenesis. *New Engl.I.Med.* 310:504, 1984
96. Kollmann F., Hahnle L., Stover B.: Thyroid radioiodine charge in children from the Rhine-Main area after the Tchemobyl nuclear accident. In: Giovannelli G., Balestruzzi P.: *Atti del Convegno "Tiroide e radioattività da incidenti nucleari"*, 1987, Graphic System, Parma 1987
97. Lea D.E., *Actions of radiations on living cells.* Cambridge University Press, London 1946 (tutto il volume)
98. Leaf A. : *New perspectives on the medical consequences of nuclear war.* *New Engl I Med.* 315:905,1986
99. Lean O.: *Radiation, doses, effects, risk.* UNEP, 1985; ENBA, 1986
100. Lewin B.: *Genes II*, Cap. 33, Wiley, New York 1985, p.557 Ishihara T., Sasaki H.S.: *Radiation induced chromosome damage in men.* Liss, New York 1983 (tutto il volume)
101. LeRoy G.V.: *Hematology of atomic bomb casualties.* *Arch.Int.Med.* 86:691,1950
102. Liebow A.A., Warren S., DeCoursey B. : *Pathology of atomic bomb casualties.* *AmIPathol.* 25:853,1949
103. Lindop P.I.: *The effects of radiation on rodent and human ovaries.* *Proc. Roy. Soc. Med.* 62:144, 1969
104. Liotti F.S.: *Il ruolo dell'acido ascorbico e deidro-ascorbico nella crescita neoplastica.* *Vitaminologia* 1: 27, 1985
105. Lucy IA., Licati F.U.: *Reaction of vitamin A with acceptors of electron.* *Biochem.* 1. 112:231, 1969
106. Lushbaugh C.C., Ricks R.C. : *Some cytogenetic and histopathologic considerations of irradiated male and female gonadal tissues.* *Front.Radiat.Ther.Oncol.* 6:228,1972
107. Lushbaugh C.C., Casarett G.W.: *The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review.* *Cancer* 37:1111, 1976
108. Luxton R.W., Kunkler P.B.: *Radiation nephritis.* *Acta Radiol.* 2:169, 1964
109. Madshus K., Strome A., Bohne G., Nigrovic V.: *Diminution of radiocaesium body burden in dogs and human beings by prussian blue.* *Int.I.Radiat.Biol.* 10:519, 1966
110. Maggi E.: *Contaminazione nel ciclo agro-alimentare.* In: *Chemobyl e salute*, Università degli Studi di Parma Ediz., Parma 1987, p. 37
111. Maggi B.: *Sanità degli alimenti e salute pubblica.* *Fed. Med.* 40: 783, 1987
112. Mah K., VanDyck I., Keane T., Poon P.Y.: *Acute radiation induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy.* *Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys.* 13:179, 1987
113. Malone IF., O'Connor M.K., Hendry J.H.: *The cellular basis of radiation effects in thyroid, salivary and adrenal epithelia.* In: *Cytotoxic insult to tissue: effects on cell lineages.* Potten CS., Hendry J.H. eds. Churchill Livingstone, Edinburgh 1983, p. 186
114. Maloney W.C.: *Radiogenic leukemia revisited.* *Blood* 70:905, 1987
115. Matsubara I., Miyatay Sensibility to Radiation, zinc and vit. B. *I. Radiol. Res.* 26:16, 1985
116. Medical Research Council Committee on Effects of Ionizing Radiation. *A forum on lethality from acute and protracted radiation exposure in man.* *Int.J.Radiat.Bio.* 46:209,1984
117. Merriam G.R., Szechter A., Focht A.F.: *The effects of ionising radiations in the eye.* *Front.Radiat.Ther.Oncol.* 6:346, 1972
118. Merriam G.R., Focht EF.: *A clinical and experimental study of the effect of single and divided doses of radiation on cataract production.* *Trans. Am. Ophthalmol.Soc.* 60:35, 1962
119. Merriam G.R., Focht EF.: *A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose.* *Amer. IRoent.* 77:759, 1957
120. Mettler FA. jr, Mosely R.D.Ir. : *Medical effects of ionizing radiation.* Grune and Stratton, New York 1985 (tutto il volume)

121. Michels S.D., McKenna R.W., Arthur D.C., Brunning R.: Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: a clinical and morphological study of 65 cases. *Blood* 65:1364, 1985
122. Miquel J., Economas A.C.: Antioxidants metabolic rate and aging in *Drosophila*. *Arch. Geront. Geriatr.*, 1:159, 1982
123. Morardet N., Parmentier C., Hayat M., Charbord P.: Effects of radiotherapy on the bone marrow granulocytic progenitor cells (CFUc) of patients with malignant lymphomas. II. Long-term effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4:853, 1978
124. Morley A.A., Trainor K.T., Seshadri R.S., Ryall R.G.: Measurement of in vivo mutation in human lymphocytes. *Nature* 302:55, 1983
125. Naparstek E., Slavina S.: Long term damage to the immune system after irradiation. In Testa N.G., Gale R.P. "Hemtopoiesis long term effects after chemotherapy and radiation", Dckker. New York, 1988, pagg. 217-46
126. Newton K.A., Spittle M.F.: Whole lung irradiation. *Clin. Radiol.* 20:19, 1969
127. Newton K.A., Barrett A.: Prophylactic lung irradiation in the treatment of osteosarcoma. *Clin. Radiol.* 29:493, 1978
128. Nowell P.C.: Molecular events in tumor development. *New Engl. J. Med.* 319:575, 1988
129. Odum E.P.: Fundamentals of ecology. (2a Ediz.), Sanders Comp., Philadelphia 1959 (tutto il volume)
130. Ortalli I., Varacca A.: Cosa ~ successo e Chemobyl ? In "Chemobyl e salute" Universit~ degli Studi di Parma Ed., Parma 1987. p. 99
131. Pederson Bjergaard I., Specht L., Olesen Larson S. et al.: Risk of therapy related leukemia and preleukemia after Hodgkin disease. *Lancet* 2:83, 1987
132. Pedriek T.I., Hoppe R.T.: Recovery of spermatogenesis following pelvic irradiation for Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol.* 12:117, 1986
133. Pentreath R.I.: Nuclear power, man and environment. The Wykeham Science Series, Taylor and Francis LTD, London 1980 (tutto il volume)
134. Phillips T.L., Margolis L.: Radiation pathology and the clinical response of lung and oesophagus. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 6:254, 1972
135. Physicians reactions to Chernobyl explosion. Lesson, in: Radiation-a-cooperation *JAMA* 256:559, 1986
136. Piatkin E.K., Baranov A.E.: Biological indication of dose based on analysis of chromosome aberrations and number of cells in peripheral blood. Outcomes in Science and Technology. All Union Institute of Scientific and Technology Information of Academy of Science USSR. Series on Radiation. *Biology* 3:103, 1980
137. Piatkin E.K., Nugis V.U.: Relationship between chromosome aberrations and radiation dose in vitro and in vivo. *Med. Radiol.* 3 1:30, 1986
138. Roberts L.: Radiation accident grips. *Science* 238:1028, 1987
139. Robison L.L.: Delayed consequences of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin. Oncol.* 4(2):321, 1985
140. Roman E., Beral V., Carpenter L.: Leucemia infantile nella District Health Authorities del West Berkshire e di Basmgstone e del North Hampshire in relazione alle vicine centrali nucleari. *Brit. Med. J.* (it.ed.) 7:110, 1987
141. Report of the United Nations: Report to the General Assembly, genetic and somatic effects of ionizing radiation. New York, United Nations, 1986
142. Rossi H., Kellerer A.M.: Radiation carcinogenesis at low doses. *Science*, 175 : 200, 1972
143. Rowley J.D.: Chromosome changes in leukemia cells as indications of mutagenic exposure. In:

- Rowley ID., Ulmann I.E.: Chromosomes and cancer from molecules to men, Acad.Press, New York 1983, p. 139
144. Rowley MI., Leach D.R., Warner GA. et al. : Effect of graded doses of ionising radiation on the human testis. *Radiat.Res.* 59:665,1974
 145. Rowley ID., Golomb H., Vardinian I.: Nonradom chromosome abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndromes in patients with previously treated malignant disease. *Blood* 58:759, 1981
 146. Russel W.L. : Studies in mammalian radiation genetics. *Nucleonics* 23: 53, 1965
 147. Sacks EL., Goris M.L., Glatitein E., Gilbert E., Kaplan H.S. : Bone marrow regeneration following large field radiation. Influence of volume, age, dose, and time. *Cancer* 42:1057,1978
 148. Sandberg A.A., Abe S., Kowalczyz KIR., Zedgenidre A., Takeuchi I., Kakati S.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. V. *Cancer Genet. Cytogenetic* 7:95, 1982
 149. Sanders I.E., Buckner CD., Leonard IM., et al. : Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation* 36:252,1983
 150. Sanders JE., Pritchard S., Mahoney P. et al. : Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood* 68:1129,1986
 151. Sanderson B IS., Dempsey IL., Morley A.A.: Mutations in human lymphocytes: effects of X and UV irradiation. *MutatRes.* 140: 233, 1984
 152. Santamaria L., Bianchi A., Amaboldi A., Andreoni L. et al.: Supplemental carotenoids prevent skin cancer by benzo-a-pyrene, breast cancer by PUVA and gastric cancer by MNMC. From: Vitamin and
 130. Ortalli I., Varacca A. : Cosa ~ successo e Chemobyl ? In ‘Chemobyl e salute’, Universit’a degli Studi di Parma Ed., Parma 1987, p. 99
 131. Pederson Bjergaard I., Specht L., Olesen Larson S. et al.: Risk of therapy related leukemia and preleukemia after Hodgkin disease. *Lancet* 2:83, 1987
 132. Pedriek T.I., Hoppe R.T. : Recovery of spermatogenesis following pelvic irradiation for Hodgkin’s disease. *IntIRadiatOncol.* 12:117,1986
 133. Pentreath RI. : Nuclear power, man and environment. The Wykeham Science Series, Taylor and Francis LTD, London 1980 (tutto il volume)
 134. Phillips T.L., Margolis L.: Radiation pathology and the clinical response of lung and oesophagus. *Front.Radiat.Ther.Oncol.* 6:254, 1972
 135. Physicians reactions to Chemobyl explosion. Lesson, in: *Radiation-a-cooperation JAMA* 256:559, 1986
 136. Piatkin E.K., Baranov A.E.: Biological indication of dose based on analysis of chromosome aberrations and number of cells in peripheral blood. *Outcomes in Science and Technology. All Union Institute of Scientific and Technology Information of Academy of Science USSR. Series on Radiation. Biology* 3:103, 1980
 137. Piatkin E.K., Nugis V.U.: Relationship between chromosome aberrations and radiation dose in vitro and in vivo. *MedRadiol.* 3 1:30, 1986
 138. Roberts L.: Radiation accident grips. *Science* 238:1028, 1987
 139. Robison L.L.: Delayed consequences of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia *Clin. Oncol.* 4(2):321, 1985
 140. Roman E., Beral V., Carpenter L.: Leucemia infantile nella District Health Authorities del West Berkshire e di Basmgstoke e del North Hampshire in relazione alle vicine centrali nucleari. *BritMedI. (it.ed.)* 7:110, 1987
 141. Report of the United Nations: Report to the General Assembly, genetic and somatic effects of ionizing radiation. New York, United Nations, 1986
 142. Rossi H., Kellerer A.M. : Radiation carcinogenesis at low doses. *Science*, 175 : 200, 1972

143. Rowley ID.: Chromosome changes in leukemia cells as indications of mutagenic exposure. In: Rowley ID., Ultmann I.E.: Chromosomes and cancer from molecules to men, Acad.Press, New York 1983, p. 139
144. Rowley M.L., Leach D.R., Warner G.A. et al. : Effect of graded doses of ionising radiation on the human testis. *Radiat.Res.* 59:665,1974
145. Rowley ID., Golumb H., Vardinian I.: Nonradom chromosome abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndromes in patients with previously treated malignant disease. *Blood* 58:759, 1981
146. Russel W.L. : Studies in mammalian radiation genetics. *Nucleonics* 23: 53, 1965
147. Sacks E.L., Goris M.L., Glatstein E., Gilbert E., Kaplan H.S. : Bone marrow regeneration following large field radiation. Influence of volume, age, dose, and time. *Cancer* 42:1057,1978
148. Sandberg A.A., Abe S., Kowalczyz KIR., Zedgenidre A., Takeuchi I., Kakati S.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. V. *Cancer Genet. Cytogenetic* 7:95, 1982
149. Sanders I.E., Buckner C.D., Leonard IM., et al. : Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation* 36:252,1983
150. Sanders JE., Pritchard S., Mahoney P. et al. : Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood* 68:1129,1986
151. Sanderson B IS., Dempsey IL., Morley A.A.: Mutations in human lymphocytes: effects of X and UV irradiation. *MutatRes.* 140: 233, 1984
152. Santamaria L., Bianchi A., Arnaboldi A., Andreoni L. et al.: Supplemental carotenoids prevent skin cancer by benzo-a-pyrene, breast cancer by PUVA and gastric cancer by MNNC. From: Vitamin and cancer human cancer preventions by vitamins and micronutrients, Human Press Inc., 1985, p. 139
153. Santamaria L., Bianchi A., Arnaboldi A., Andreoni L.: Prevention of the benzo(a)pyrene photocarcinogenic effect by beta-carotene and canthaxanthine. Preliminary study. *Boll. Chim. Fann.* 119:745, 1980
154. Sargur M., Buckner CD., Appelbaum FR. et al.: Marrow transplantation for acute non lymphoblastic leukemia following therapy for Hodgkin disease. *IClin. Oncol.* 5:731, 1987
155. Schenken L.L., Hagemann R.F.: Time/dose relationships in experimental radiation cataractogenesis. *Radiology* 117:193, 1975
156. Seifer E., Rettura R., Stratford F. et al.: Vitamin A inhibits some aspects of systematic disease due to local-X-radiations. I. *Paranth. and Enter. Nutrition* 5:288, 1981
157. Sellins KS., Cohen I.I.: Gene induction by g irradiation leads to DNA fragmentation in lymphocytes. *Jimmunol.* 139: 3188, 1987
158. Shalet SM.: The effects of cancer treatment on growth and sexual development. *ClinOncol.* 4:223, 1985
159. Shalet SM., Beardwell C.G., Morris-Jones P.H., Pearson D., Orrell D.H.: Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *Brit. I. Cancer* 33:655, 1976
160. Shalet SM.: Irradiation-induced growth failure. *ClinEndocrinolMetab.* 15(3):591, 1986
161. Shalet S .M., Beardwell C.G., Jacobs H.G., Pearson D.: Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. *Ctin. Endocrinol.* 9:483, 1978
162. Sklar C.A., Kim T.H., Ramsay N.K.C.: Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am. I. Med.* 73:688, 1982
163. Sklar CA., Ramsay N.K.C.: Endocrine dysfunction after successful bone marrow transplantation. *Clin. Oncol.* 4(2):345, 1985
164. Socci M., Rocca R.: Alfa-tocoferolo nella fibrosi polmonare da radiazioni. *Rass. Ital. Chir. e Mcd.* 9:

- 1, 1960
165. Springmeyer S.C., Flournoy N., Sullivan KM., Storb R., Thomas E.D.: Pulmonary function changes in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. In: Gale R.L. ed., Recent advances in bone marrow transplantation, Liss, New York 1983, p. 343
 166. Sugiyama S. et al.: Antioxidative effect of coenzyme Q₁₀. *Experientia* 36: 1002, 1980
 167. Tassi-Pelati L.: Effetti della radiazione ionizzante delle sostanze radioattive sulla biosfera. *L'Ateneo Parmense, Acta Nat.* 10: 541, 1974
 168. Tassi-Pelati L.: Trasferimento della radioattività dall'ambiente all'uomo. In: *Chernobyl e salute, Università degli Studi di Parma Ediz.*, Parma 1987, p. 27
 169. Timiras P.S.: Radicali liberi, malattie, invecchiamento *Fed. Med.* 38, 990, 1985
 170. Tofani S., Gilli G.: Inquinamento alimentare radionattivo. *Fed. Med.* 10:790, 1987
 171. Tubiana M., Dutreix I.: *Bases physiques de La Radiothérapie e de la Radiobiologie.* Masson, Paris 1963 (tutto il volume)
 172. Tucker MA., Coleman C.N., Cox R.S., Verghese A., Rosenberg SA.: Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease. *NEnglJMed.* 318:81, 1988
 173. Tucker MA., D'Angio G.L., Boice ID.: Bone sarcomas linked to radiotherapy in children. *NEnglJMed.* 317:588, 1987
 174. UNSCEAR: Ionizing radiation: sources and biologic effects. Report to General Assembly New York 1982
 175. UNSCEAR: da Radiation, Doses, Effects, Risk, UNEP 1985, ENEA Disp. 1986
 176. USSR. The accident at Chernobyl nuclear power plant and its consequences. Information compiled by the USSR State Committee on the Utilization of Atomic Energy for the JALA Experts' Meeting. August 29-29, 1986. Vienna
 177. Van Dyck I., Deane TL., Kan S. et al.: Radiation pneumonitis following large single dose irradiation. A re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 7:461, 1981
 178. Varacca V.: Tutto o quasi sulla radioattività. Centro Grafico dell'Università degli Studi Parma, 1986 (tutto il volume)
 179. Vorder Bruegge CF.: Radiation injury following an A-bomb explosion. *Am.Int.Med.* 36:1444, 1952
 180. Wakabayashi T., Kato H., Ikeda T., Shull WI.: Studies of the mortality of A-bomb survivors, report 7, Part III. Incidence of cancer in 1959-1978 based on the tumor Registry, Nagasaki. *Radiat.Res.* 93:112, 1983
 181. Wald N., Conner MK.: Induced chromosome damage after irradiation and cytotoxic drugs. In Testa NG., Gale RP. *Hematopoiesis - long term effects of chemotherapy and radiation*. Dekker, New York 1988, pag.155
 182. Wheldon TE., Michalowski AS., Kirk I.: The effect of irradiation on function in self renewing normal tissues with differing proliferative organization. *BritJRadiat.* 55:759 1982
 183. Wichker F.W., Schultz V.: *Radiocology: Nuclear energy and environment.* Vol.1-II, CRC Press Inc., Boca Raton 1982 (tutti i volumi)
 184. World Health Organization Report: Chernobyl reactor accident. Region office of Europe, Copenhagen, 6 maggio 1986

Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86.
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed immunologico ed immunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M., Gullo D.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.

Caleidoscopio
anno 7, numero 40

Rivista monografica di Medicina

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editore
Medical Systems S.P.A.
Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
tel. (010) 808051(7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 804661- 802257.

Segretaria di Direzione
Fiorella Gaggero

Servizio Abbonamenti
Tamara Sonaro

Stampa
G. Martelli Arte Grafica S.p.A
Via Lungotorrente Secca, 12r - Tel. (010) 710241/2
16163 Genova - S. Quirico

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84

Finito di stampare nel Marzo 1989

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)