

# Cenni di storia della chirurgia

M.C. Garbarino, P. Mazzarello, R. Dionigi

## Storia della chirurgia

M.C. Garbarino, P. Mazzarello

### Sulle tracce di un'arte antichissima

#### Agli albori dell'umanità

Fin dalla preistoria gli esseri umani si sono trovati nella necessità di soccorrere i propri simili, compiendo atti che, in senso lato, si possono definire chirurgici, intervenendo in caso di fratture, lussazioni, ferite o prestando aiuto alle femmine al momento del parto.

La lentissima e graduale evoluzione che portò al bipedismo, un processo che si può collocare tra i 6 milioni e i 2,5 milioni di anni fa, comportò, tra l'altro, notevoli modifiche al bacino che resero il travaglio più lungo e doloroso rispetto a quello degli altri mammiferi; le madri e i loro piccoli divennero più vulnerabili, bisognosi di protezione e forse anche di interventi in grado di agevolare il parto stesso.

Più in generale, solo l'assistenza da parte del gruppo poteva consentire la sopravvivenza di individui fragili per l'occorrenza di ferite o gravi traumi, una sopravvivenza attestata da reperti paleoantropologici che mostrano appunto tracce di fratture rinsaldate per le quali, probabilmente, si deve ipotizzare l'utilizzo di una qualche tecnica di immobilizzazione, volta anche a ridurre il dolore.

In altri casi le tracce materiali, le più antiche delle quali risalgono a circa 12.000 anni fa, si riferiscono a un intervento più complesso, deliberatamente chirurgico: la trapanazione cranica. Intorno al 1860, l'archeologo statunitense Ephraim George Squier descrisse per la prima volta un cranio che mostrava i segni di questa pratica. In seguito, i ritrovamenti si moltiplicarono in tutto il mondo. L'intervento poteva essere compiuto sia *post mortem* che *intra vitam*, come sembra dimostrato da segni, nei reperti scheletrici, di una reazione vitale, come bordi lisci e arrotondati o proliferazioni ossee e restringimento del lume della perforazione. Veniva condotto con diversi strumenti – quali pietre affilate e, in seguito, coltelli metallici – e con varie tecniche, che comprendevano il raschiamento, la realizzazione di incisioni brevi e arcuate o di una serie di piccoli fori intorno alla rondella da isolare, passando poi a demolire i ponti ossei tra due perforazioni. Diverse ipotesi vennero formulate dagli studiosi circa il significato di questa complessa pratica, oscillando fra una valenza magico-religiosa, con l'utilizzo delle rondelle d'osso ottenute dall'operazione per la costruzione di amuleti, e uno scopo terapeutico per intervenire in caso di forti

dolori, di patologie di natura psichica o nel caso di traumi e fratture craniche, per decomprimere il cervello [1].

Al neolitico risalgono, fino a oggi, le più antiche testimonianze di cure odontoiatriche. Una di queste, esposta nel Museo di Storia Naturale di Trieste, è costituita da una mandibola parzialmente conservata, ritrovata in una grotta carsica vicino al villaggio di Lonche (Istria settentrionale, Slovenia). Si tratta di resti appartenenti, probabilmente, a un individuo di sesso maschile vissuto circa 6.500 anni fa, a quanto si può dedurre dall'analisi al radiocarbonio, eseguita mediante spettrometria di massa con acceleratore (AMS) sul collagene estratto dall'osso mandibolare. Il reperto presenta un canino sul quale venne praticata un'otturazione con cera d'api, forse parzialmente mescolata con miele. Pur non potendo escludere del tutto altre possibili ipotesi, gli studiosi che hanno sottoposto il pezzo a metodi analitici avanzati propendono per un trattamento terapeutico intenzionale, volto a ridurre il dolore causato da una frattura al dente [2].

Alle testimonianze materiali giunte fino a noi a partire dalla preistoria si affiancano, in età storica, testi tecnici, legislativi e letterari che offrono un quadro più ampio circa l'esercizio di medicina e chirurgia, la posizione all'interno della società di chi le praticava e l'universo concettuale in cui queste attività erano inserite.

### Le antiche civiltà dell'Asia minore e del Mediterraneo

Ciò che conosciamo della medicina in molte antiche civiltà ci riconduce a un concetto magico-religioso della malattia, attribuita a un'origine soprannaturale. In questo ambito si collocano le antiche civiltà mesopotamiche.

Attraverso la testimonianza di un gran numero di tavolette cuneiformi di argomento medico (collocabili dal punto di vista cronologico soprattutto tra la metà del terzo e il primo millennio a.C.) si può osservare come credenze magico-religiose e pratica terapeutica si intrecciassero inestricabilmente, così come sembravano intrecciarsi i compiti delle due figure che costituivano gli specialisti della salute: l'*āšipu* e l'*asû*. Semplificando, il primo è stato descritto come una sorta di esorcista, un sacerdote di vaste conoscenze, capace di individuare la causa demoniaca della malattia e invocare le divinità impetrando

la guarigione; il secondo era colui che praticava più propriamente la medicina.

Anche se le due figure si muovevano all'interno dello stesso universo concettuale, era l'*asù* quello che, in particolari occorrenze, metteva in atto pratiche chirurgiche (trattamenti di fratture, ascessi, medicazioni, interventi agli occhi) preparando anche complessi medicamenti di derivazione vegetale e, parzialmente, anche minerale e animale. Queste attività erano probabilmente accompagnate da incantesimi che avevano lo scopo di rafforzarne l'efficacia. La pratica chirurgica è attestata, tra l'altro, da ritrovamenti archeologici di strumenti quali bisturi, seghe e trapani, realizzati per lo più in bronzo, rinvenuti a Ninive. Nel codice di Hammurabi (1650 a.C. circa) sono stabilite norme relative alle relazioni economiche tra pazienti e curanti (la cui clientela doveva appartenere a un ceto sociale elevato) e vengono comminate dure punizioni in caso di negligenza o imperizia. Queste ultime erano esemplificate soprattutto con il cattivo esito di interventi chirurgici. La più tarda testimonianza di Erodoto (*Storie* I, 197), collocabile intorno al 440 a.C., inoltre, sembra attestare la presenza di pratiche di auto-cura, basate non sull'intervento di specialisti, i cui compensi erano forse troppo onerosi per la popolazione comune, ma sull'esperienza popolare per cui i malati ricevevano consigli da coloro che avevano sofferto degli stessi sintomi [3].

Una concezione magico-religiosa era prevalente anche nella medicina dell'antico Egitto, che conosceva l'attività di medici e chirurghi, testimoniata da alcune raffigurazioni pittoriche e da reperti paleopatologici che attestano amputazioni di arti. Accanto a una chirurgia ossea si deve inoltre ricordare una pratica dissettorica religiosa, connessa all'eviscerazione dei cadaveri destinati all'imbalsamazione. Tra i più famosi papiri di contenuto medico, accanto al papiro Ebers, databile intorno al 1550 a.C., è da ricordare il papiro Edwin Smith, databile intorno al 1700-1600 a.C. ma presentato dal suo stesso anonimo autore come copia di un documento molto più antico. Il papiro, lungo oltre quattro metri e mezzo, contiene la descrizione di 48 casi chirurgici, traumi e lesioni elencati in una sequenza *a capite ad calcem*, e presentati secondo uno schema comprendente un titolo, una descrizione dei principali sintomi e una prognosi (spesso infausta) seguita, ove possibile, dalla prescrizione di un trattamento. Quest'ultima parte comprendeva in genere azioni concrete (non sappiamo quanto efficaci) in qualche caso accompagnate dall'impiego di formule magico-religiose. Altri incantesimi non sono collegati a uno specifico trattamento, ma sembrano riferirsi a un impiego generico [4,5].

I medici ebrei, cui la pratica della dissezione dei cadaveri era preclusa, possedevano comunque una conoscenza anatomica del vivente, con una classificazione del corpo umano in diverse membra (costituite da ossa, legamenti e muscolatura); praticavano la circoncisione, una prescrizione religiosa che aveva anche lo scopo di prevenire infezioni, e il salasso [6]. Anche per quanto riguarda l'antica Grecia, la storia delle conoscenze chirurgiche può essere tracciata seguendo, da una parte, le testimonianze materiali provenienti da scoperte archeologiche e, dall'altra, basandosi su testi storici e letterari. Strumenti chirurgici sono stati ritrovati nel 1971 in una tomba micenea a Nauplion databile intorno al 1400 a.C. (tarda età del bronzo), mentre le testimonianze scritte più antiche sono i poemi omerici, probabilmente composti intorno all'VIII secolo a.C., che descrivono vicende collocabili precedentemente, intorno al 1200 a.C.

L'*Iliade* e, in parte, l'*Odissea* (*Od.*, XIX, 455-458) testimoniano alcune pratiche chirurgiche, in una situazione in qualche modo "ibrida". Nell'*Iliade* compaiono due "medici", Podalirio e Macaone (quest'ultimo, in particolare, considerato più esperto nelle pratiche chirurgiche), provenienti dalla Tracia, figli di Asclepio, spesso convocati nel caso

di ferite (*Il.*, IV, 217-219). In loro assenza, altri guerrieri mostravano di saper riconoscere la pericolosità di diversi tipi di lesioni e i punti più vulnerabili del corpo umano e sembravano in grado di soccorrere i propri compagni d'armi, presumibilmente estraendo corpi estranei e praticando fasciature. Solo ad alcuni, tuttavia, sembrano essere riconosciute conoscenze più profonde, provenienti non solo dall'esperienza ma anche da un sapere superiore, legato al mondo degli Dei e a figure mitologiche come il saggio centauro Chirone, figlio di Crono e dell'oceanina Filira. Patroclo, in particolare, viene chiamato a mettere a frutto gli insegnamenti a lui trasmessi da Achille, il quale, così come Asclepio, era stato allievo di Chirone (*Il.*, XI, 829-848, XV, 393-394). A questi protagonisti, maggiormente esperti, così come a Peone, medico degli Dei, è riconosciuta la prerogativa di applicare medicamenti topici anodini, o di arrestare le emorragie, utilizzando, per esempio, un farmaco capace di far coagulare il sangue, come il succo di fico versato nel latte era capace di provocarne il caglio (*Il.*, V, 401-2; 899-904) [7]. Intorno al IV-V secolo a.C. si può collocare l'acme del culto di Asclepio, ormai adorato come un dio, figlio della ninfa Coronide e di Apollo. In modo simile all'Egitto e alla Mesopotamia si affermava, anche nel mondo greco, una medicina magico-religiosa. Era simboleggiata da un gallo, che rappresenta la vigilanza, o da un serpente, come simbolo della rigenerazione, della salute e della durata della vita. Si riteneva inoltre che il serpente, provenendo dalle profondità della terra, portasse con sé il potere dei medicamenti vegetali. È questo il motivo per cui il serpente attorcigliato intorno al bastone è diventato simbolo della medicina e, in generale, dell'arte sanitaria. Venerate erano anche le figlie di Asclepio, Igea e Panacea, che simboleggiavano rispettivamente l'igiene e la medicina preventiva e la guarigione, ottenuta per mezzo delle piante. In questa medicina religiosa le malattie erano temute come castighi e punizioni divine. Così la guarigione sacra era praticata attraverso preghiere, rituali e sacrifici agli Dei. In particolare, Asclepio era adorato nei templi (detti *Asclepieia*) dove i pazienti andavano a invocare la cura miracolosa alla divinità. Solitamente costruiti in luoghi salubri, vicino alle sorgenti, cominciarono ad apparire nel VI secolo a.C. e nel IV secolo erano diffusi in tutta la Grecia. I più famosi erano quelli di Epidauro, Kos e Corinto. Un *Asclepieion* era costituito da un gruppo di edifici, tra cui il tempio con le statue di Asclepio, Igea e Panacea, la *tholos*, una costruzione circolare (forse un mausoleo o un terrario per i serpenti sacri o un edificio astronomico) e un *abaton*, o stanza per l'incubazione. Nell'*abaton* i pazienti potevano pregare il dio e dormire in attesa della comparsa di Asclepio che, nei loro sogni, portava con sé la cura per la malattia.

Le guarigioni erano testimoniate da migliaia di offerte votive presentate nei templi e da *ex voto*.

Alcune tavolette votive e un'iscrizione a Epidauro testimoniano come la cavità orale dei serpenti fosse messa in contatto con le lesioni cutanee superficiali per velocizzare la riparazione dei tessuti. I serpenti usati a questo scopo appartenevano al genere *Elaphe*: si è in effetti osservato che la saliva di questi animali contiene un fattore di crescita epidermico, che spiegherebbe l'apparente miracolo [8].

## Il mondo greco-romano

### La svolta ippocratica

Nel V secolo a.C., oltre alla medicina religiosa di Asclepio, iniziò a svilupparsi una medicina secolare, legata soprattutto al nome di Ippocrate. La medicina ippocratica e quella dei templi coesistero senza

antagonismo, in un equilibrio sostanzialmente complementare. Esse erano piuttosto considerate complementari [8].

Ippocrate di Kos, vissuto tra il V e il IV secolo a.C., insegnò e praticò la medicina per tutta la vita, viaggiando in Grecia e forse in Libia e in Egitto. Secondo alcune fonti, avrebbe seguito una tradizione di famiglia, apprendendo il mestiere grazie agli insegnamenti di suo padre e, prima di lui, di suo nonno. A sua volta avrebbe poi accolto come allievi i propri figli, Tessalo e Dracone, e il proprio genero, Polibo.

Il *Corpus* di scritti associato al suo nome, costituito da una sessantina di opere, è frutto del lavoro di molti autori. La medicina, separata dalla religione, si configurava come una professione, una disciplina basata su una pratica rigorosa. Le malattie, non più considerate come una punizione inflitta dagli Dei, erano interpretate come il prodotto di fattori ambientali, dieta e abitudini di vita.

Un punto fondamentale della medicina ippocratica fu l'istituzione della deontologia medica. Il *giuramento di Ippocrate* è considerato come una delle prime dichiarazioni della condotta morale cui i medici dovevano attenersi.

Certamente si può ravvisare nel pensiero ippocratico l'influenza della filosofia razionale dell'antica Grecia (principalmente ionica); accanto a essa si deve poi tenere conto delle esperienze accumulate nella conoscenza del corpo umano da coloro che trattavano le lesioni traumatiche conseguenti ai combattimenti. Sono poi da ricordare le pratiche legate agli esercizi ginnici, con l'uso di bagni, massaggi e dieta da parte degli atleti che partecipavano ai giochi olimpici (attestati già nel 776 a.C.). Accanto all'attitudine naturalistica nell'interpretazione della malattia è da notare una rivoluzione metodologica: Ippocrate basava le sue diagnosi sull'osservazione dettagliata del paziente (*observatio et ratio*). Dalle sue acute osservazioni e descrizioni derivano alcuni modi di dire, eponimi come la faccia ippocratica (*facies hippocratica*), il cambiamento prodotto sul volto dalla morte imminente.

Le osservazioni anatomiche erano basate sull'anatomia animale; la dissezione umana era proibita, dal momento che il cadavere era considerato una fonte di corruzione, impurità o miasma. Era permessa solo l'osservazione diretta del corpo, con ispezione, palpazione e auscultazione.

Un altro elemento cardine del pensiero ippocratico è la cosiddetta fisiopatologia umorale, in qualche modo legata al pensiero di Empedocle. I quattro elementi primordiali del filosofo (fuoco, acqua, terra e aria) erano trasferiti in un concetto in base al quale si pensava che il corpo umano contenesse quattro elementi vitali e umori: sangue, flemma (o linfa), bile gialla, bile nera (chiamata anche atrabile, atra = nero, o *mélan colé*).

Gli esseri umani erano equiparati a un vaso in cui si mescolavano i quattro umori. La salute era definibile come l'armonica distribuzione degli umori, mentre la malattia derivava da un eccesso o dal deficit di uno o più di essi, dovuto a influenze delle stagioni, del tempo e dell'alimentazione.

Il flemma, considerato freddo, era associato all'inverno, la stagione di raffreddori, bronchiti e polmoniti; il sangue era associato alla primavera, quando si verificano le febbri primaverili (terzana benigna malarica), dissenteria e epistassi. Associato alla vita fin dai tempi omerici, il sangue poteva anche essere espulso naturalmente dal corpo, per esempio nel ciclo mestruale o durante il sanguinamento spontaneo dal naso; tale evacuazione naturale probabilmente suggerì la pratica del salasso. La bile gialla era associata all'estate, la stagione delle febbri acute (malaria); la bile nera era associata all'autunno, quando c'erano più casi di melancolia.

Nel pensiero ippocratico al centro della funzione mentale c'era il cervello. Paradigmatica della visione encefalocentrica è una straordinaria affermazione contenuta nel trattato *Sulla malattia sacra* (o *Male scaro*):

«Gli uomini dovrebbero sapere che da nient'altro che dal cervello provengono la gioia, il piacere, l'ilarità e gli scherzi e l'afflizione, il dolore, lo sconforto, i disturbi. E dal cervello, soprattutto, acquistiamo saggezza e conoscenza, e noi vediamo e sentiamo, e sappiamo ciò che è male e ciò che è bene, ciò che è piacevole e ciò che è sgradevole; [...] e dallo stesso organo iniziamo a diventare pazzi e deliranti e le paure e i terroci ci assalgono [...] Per questo io sono del parere che il cervello eserciti il più grande potere sull'uomo».

Ippocrate basava la terapia su due principi teorici: la *physis* (il termine greco per indicare la natura) doveva essere la base di riferimento della pratica clinica; la *vis medicatrix naturae*, era invece la forza risanatrice intrinsecamente presente nella natura, che il medico doveva aiutare affinché potesse esprimere tutto il suo potere curativo. A questi principi teorici si affiancavano due principi pratici: innanzitutto non fare nulla che potesse essere dannoso al paziente (*primum non nocere*) e trattare il sintomo con il suo contrario (*contraria contrariis curantur*), per esempio il caldo con freddo (febbre con ghiaccio), e l'umido con il secco (diarrea con astringente).

Si prescrivevano infusi, decotti, bevande ottenute con uve (vino, mosto, aceto), mellicrate o idromele (miele e acqua) e ossimele (miele e aceto), che avrebbero dovuto favorire l'espettorazione dell'eccesso di flemma dai polmoni e dalle vie respiratorie, aprire i bronchi e facilitare la respirazione.

Pratiche comuni erano il salasso, eseguito in punti specifici (gomito, caviglia, sotto la lingua, nel capo), l'evacuazione "dall'alto", ottenuta inducendo il vomito, ma anche "dal basso" con clisteri, purghe, lassativi (con elleboro, una pianta che poteva anche avvelenare) e la cauterizzazione con il fuoco, che si praticava utilizzando un tondino metallico incandescente.

La dieta aveva l'obiettivo di mantenere la giusta proporzione di tutti i componenti del corpo. Coinvolgeva lo stile di vita nel suo complesso: alimentazione, attività fisica, sonno corretto, vita sessuale regolare, armonia del comportamento, terapia termale.

Parto e malattie femminili erano affrontate in trattati specifici (*Estrazione del feto, Feto di otto mesi, Malattie delle donne, Donne sterili, Malattie delle fanciulle, Natura della donna, Procreazione*). Gli esami ginecologici erano effettuati da donne che avevano la funzione di levatrici. I professionisti si occupavano per lo più del grembo materno (*hystère*), in particolare del collo uterino (indurimento, infiammazione, freddezza), curato attraverso "pessari" imbevuti di varie sostanze introdotte nella vagina. L'uso di pessari distruttivi per provocare l'aborto era proibito [8].

È proprio nei testi del *corpus hippocraticum* che per la prima volta compare il termine chirurgia, intesa come attività terapeutica compiuta con le mani. Cinque testi (*Fratture, Articolazioni, Strumenti di riduzione, Ferite nella testa*) sono dedicati espressamente a trattamenti in gran parte ortopedici, per la cura di fratture e lussazioni oltre che per interventi prescritti in caso di lesioni craniche. Le mani del chirurgo e dei suoi assistenti potevano giovare anche di vari strumenti di uso comune come scale, mozzi di ruota e tavole di legno da impiegare nelle operazioni di estensione e riduzione degli arti accanto a un paio di strumenti specifici, tra i quali il famoso "banco di Ippocrate", un tavolo per effettuare la trazione e l'allineamento delle parti fratturate. I testi fornivano prescrizioni pratiche – estensione e riduzione degli arti, realizzazione di docce e bendaggi – nella conduzione degli interventi, illuminati però da concezioni teoriche. Il malato era al centro dell'osservazione in ogni fase dell'intervento. Era necessario tenere conto della sua costituzione, confrontando gli arti colpiti con quelli sani; le operazioni, come per esempio le fasciature, dovevano essere condotte sempre osservando la reazione del paziente per evitare azioni troppo dolorose o intervenire

in caso di gonfiore o reazioni inaspettate. L'assistenza doveva essere prestata lungo tutto il percorso verso la guarigione ed eventualmente protrarsi fino al recupero della funzionalità dell'arto.

Il sapere chirurgico era presentato come un *corpus* complesso, inserito in uno sviluppo storico capace di portare innovazioni e progresso, ma anche possibili regressi, dati dall'applicazione meccanica ed erronea di terapie solo in alcuni casi efficaci, nocive in altri. Fondamentali erano prudenza e spirito critico, per interpretare la situazione di ogni singolo paziente e un senso dell'etica capace di indurre il chirurgo ad ammettere la sua impotenza di fronte a situazioni particolarmente critiche piuttosto che tentare interventi complessi, utili solo a stupire la folla, ma inefficaci [9].

Le ferite dovevano essere tenute asciutte, e la qualità del pus che poteva formarsi era considerata predittiva dell'evoluzione patogena. Se il pus era solido, bianco e non maleodorante il giudizio prognostico era migliore, nefasto in caso contrario.

Lo stesso giuramento di Ippocrate sembra a un certo punto circoscrivere l'ambito di intervento di questi medici con competenze chirurgiche che si impegnavano ad astenersi dall'asportazione dei calcoli, appannaggio di una specifica categoria di professionisti. È però da notare che si tratta, secondo alcuni studiosi, di un'interpolazione tarda.

## Dall'ellenismo all'antica Roma

Nel periodo che seguì le conquiste di Alessandro Magno (morto nel 323 a.C.) e si protrasse fino all'espansione romana in Egitto, l'influenza culturale greca raggiunse parte dell'Europa, dell'Asia e del Nord Africa. Alessandria d'Egitto, in particolare, fondata dal grande condottiero nel 332-331 a.C. e poi governata dai Tolomei, divenne uno straordinario polo di attrazione per studiosi di provenienze diverse. La leggendaria biblioteca conteneva, secondo alcuni storici, circa 700.000 rotoli di papiro; il Museo Reale includeva sale di lettura, un osservatorio astronomico, uno zoo e un giardino botanico.

In questo clima culturale, troviamo le condizioni favorevoli per la prima possibilità, ma anche l'ultima occasione per circa mille anni, di effettuare la dissezione sistematica dei cadaveri umani per scopi di ricerca. Erofilo di Calcedonia, ed Erasistrato di Ceo, eseguirono osservazioni autoptiche e furono autori di molte scoperte anatomiche. Al primo, in particolare, si deve la descrizione del "confluente dei seni" o *torcular di Erofilo* (luogo di confluenza dei seni della dura madre nella parte occipitale del cranio), del terzo e quarto ventricolo, di quelli laterali e di sette paia di nervi cranici.

Dopo questa relativamente breve parentesi di studi e ricerche in ambito anatomico e fisiologico, nella professione medica si svilupparono scuole di pensiero molto empiriche, con una pratica basata sull'esperienza diretta di ciascun professionista. In ambito chirurgico si ha notizia di interventi quali l'estrazione di calcoli delle vie urinarie e l'asportazione della cataratta. Notevole fu, inoltre, lo sviluppo della farmacologia.

Con l'espansione dell'impero romano, la medicina e i medici greci giunsero nella capitale dove trovarono un terreno particolarmente favorevole, dal momento che questa professione non aveva mai avuto un grande sviluppo nella città eterna. Anche la più antica medicina romana era stata una medicina teurgica, con la venerazione di alcune divinità locali (*Salus, Febris, Angina*). Alcune influenze (soprattutto nell'ambito dell'odontoiatria e nell'utilizzo di piante medicinali) erano giunte dai vicini Etruschi, ma in generale era il *pater familias* che praticava alcuni interventi curativi nell'ambito della cerchia familiare. Solo in seguito si sviluppò una medicina laica, in qualche modo importata insieme alla cultura greca ed esercitata, a Roma, da schiavi e stranieri [8].

Uno dei primi rappresentanti di questa nuova medicina laica fu Asclepiade di Bitinia, medico della buona società romana tra il I e il II secolo a.C., che fu tra l'altro sostenitore di una teoria corpuscolare della materia, legata anche alla sua idea di malattia. Riteneva, infatti, che i processi patologici fossero determinati dalle condizioni di eccessivo restringimento dei pori di cui era disseminato il corpo, nei quali avrebbero fluito gli atomi che lo costituivano. Un loro "ingorgo" stava alla base delle malattie. Un buon modo di curarle o prevenirle era "la ginnastica dei pori" che poteva essere praticata con il termalismo, ampiamente diffuso in tutto il mondo romano. Il passaggio, nelle terme, da bagni in luoghi caldi (*calidarium*) a quelli in ambienti freddi (*frigidarium*) attraverso le zone dalla temperatura intermedia (*tepidarium*), avrebbe provocato rapide modificazioni e variazioni del diametro dei pori. Ad Asclepiade dobbiamo l'utilizzo del concetto di *onkos* (massa) in riferimento a organi malati, da cui il termine "oncologia".

Intorno al 30 d.C. l'erudito Aulo Cornelio Celso pubblicò il *De re medica*, composto di otto libri, due dei quali (gli ultimi) dedicati alla chirurgia. Il testo, che mostra come la chirurgia fosse considerata a quel tempo inestricabilmente legata agli altri aspetti della medicina – dietetica e farmacoterapia – testimonia come questa professione, i cui risultati erano immediatamente evidenti, potesse anche esporre chi la praticava al discredito, in caso di esito infausto delle operazioni che erano spesso cruenti, dolorose e pericolose. Gli interventi per rimuovere i calcoli dalla vescica, per esempio, che comportavano un accesso perineale all'organo con un taglio a forma di croce, arrecavano al paziente una sofferenza tremenda, un altissimo rischio di morte o, in caso di sopravvivenza, di invalidità. Nel migliore dei casi si doveva prevedere una lunghissima convalescenza. Coloro che compivano operazioni chirurgiche erano spesso visti e descritti come personaggi insensibili, veri e propri carnefici, un discredito testimoniato anche dal soprannome di un celebre medico-chirurgo, *Arcaгато*, detto anche *carnifex* a causa della pericolosità dei suoi interventi e di un eccessivo ricorso all'amputazione. Interventi comuni erano quelli relativi al trattamento di lussazioni e ferite, patologie di occhi e orecchie, idropisia, vene varicose, oltre che il drenaggio in caso di raccolte di pus. Per effettuare l'emostasi si praticavano legatura dei vasi e cauterizzazione, nel caso in cui la pressione dei bendaggi non fosse sufficiente. I metodi descritti da Celso furono citati per secoli nei manuali di chirurgia.

A un altro medico, vissuto nel II secolo d.C., Sorano di Efeso, si devono importanti contributi all'ostetricia, quali l'invenzione della sedia da parto romana (una sedia dotata di un'apertura centrale e due braccioli per tenersi stabilmente durante le contrazioni) e tecniche di rivolgimento del feto. Il medico più famoso della medicina romana fu Galeno, originario di Pergamo, nell'Asia Minore, dove era nato nel 129 d.C. Dopo aver ricevuto la formazione medica a Smirne, Corinto e Alessandria, Galeno si era guadagnato fama nella città natale come chirurgo dei gladiatori. Nel 162 giunse a Roma, dove divenne medico dell'imperatore Marco Aurelio. A lui si deve un enorme *corpus* di opere mediche destinato a esercitare grande influenza sulla successiva medicina occidentale fino al Rinascimento e sulla medicina araba [6,8,10,11,12].

Alla base della dottrina di Galeno vi era il sapere tradizionale della medicina ippocratica, con la dottrina degli umori, il concetto di *observatio et ratio* nella formulazione delle diagnosi, il concetto fondamentale *primum non nocere* e quello della forza sanificatrice della natura (*vis medicatrix naturae*).

Dal punto di vista delle conoscenze anatomico-chirurgiche, anche Galeno praticava la dissezione degli animali, in particolare maiali e scimmie, associandola alle osservazioni della struttura interna del corpo umano che aveva potuto compiere come medico dei gladiatori. Fu autore di molte osservazioni anatomiche originali (come la grande



vena di Galeno nel cervello, sette paia di nervi cranici, il nervo laringeo superiore e inferiore e la loro anastomosi).

Di derivazione ippocratica era la *teoria umorale*. Gli umori erano associati a diversi organi, a diversi elementi e a particolari temperamenti o caratteristiche psicologiche. L'infinita possibilità di combinazione degli elementi corrispondeva agli infiniti caratteri riscontrabili nella natura umana. Così il sangue, caldo e umido, era associato all'aria, alla primavera e, tra gli organi, al fegato. Al sangue era collegato il temperamento sanguigno. Il flegma, freddo e umido, era associato all'inverno, all'acqua, al cervello e al temperamento flemmatico. La bile nera, fredda e secca, era associata all'autunno, alla terra, alla milza e al temperamento melanconico. Infine, la bile gialla, secca e calda, era associata al fuoco, all'estate, alla cistifellea e al temperamento bilioso o collerico. Secondo Galeno (e il successivo galenismo) il *pneuma*, il respiro del cosmo, era modificato dai tre organi principali in tre diversi spiriti: il fegato, che produceva il sangue, era la sede dello spirito naturale (*pneuma Physicòn*); il cuore, fonte del calore innato, era la sede dello spirito vitale (*pneuma zoticòn*) e il cervello produceva lo spirito animale (*pneuma psychicòn*). Il *pneuma* era distribuito su tre sistemi di vasi, vene, arterie e nervi (che Galeno riteneva fossero dotti vuoti).

In Galeno troviamo il concetto dell'emopoiesi epatocentrica. Tutto il cibo ingerito (a parte la quantità trasformata in feci), secondo Galeno, era tramutato in sangue nel fegato: dai 2 ai 5 kg circa di alimenti al giorno (considerando anche l'acqua ingerita) erano convertiti in fluido ematico, che era poi attratto dai diversi organi, come un magnete attira un metallo, per essere consumato continuamente. Il termine "circolazione" è quindi profondamente errato per questo modello.

Due errori anatomici furono particolarmente critici per l'influenza che esercitarono nel futuro sviluppo della medicina: la credenza che esistessero nel cuore dei pori intersettali (interventricolari) attraverso i quali il sangue poteva passare dal ventricolo destro al sinistro e la convinzione che esistesse un sito anatomico privilegiato, la rete mirabile, alla base del cervello. Si trattava di un plesso, una rete di vasi, che Galeno aveva osservato in alcuni animali unguinati e che riteneva essere il luogo in cui gli spiriti vitali, caricati nel sangue a livello del cuore, si trasformavano in spiriti animali.

Dal punto di vista terapeutico, Galeno si ricollegava alla medicina ippocratica e al concetto della *contraria contrariis curantur* (es. con l'impiego di ghiaccio in presenza di febbre). Inoltre, la teoria umorale portava l'idea che la malattia derivasse da un disequilibrio tra gli umori, suggerendo l'impiego di salasso, coppettazione, emetici, clisteri, allo scopo di eliminare la cosiddetta *materia peccans* e, di conseguenza, dare tempo all'organismo di riprendersi grazie al potere sanificatore della natura [8,12]. Per quanto riguarda la chirurgia, a Galeno si devono notazioni circa l'asportazione di polipi nasali e interventi per vene varicose, labbro leporino, trapanazioni craniche e suture intestinali e della parete addominale in seguito a varie lesioni.

Particolarmente interessanti sono le testimonianze archeologiche in siti che, a causa di drammatici eventi improvvisi, mostrano strumenti chirurgici non selezionati, in qualche modo "fotografando" una situazione abituale e quotidiana. Questo è il caso della strumentaria operatoria ritrovata a Pompei ed Ercolano e di quella scoperta a Rimini, nella cosiddetta *domus* del chirurgo, databile al III secolo d.C., distrutta e forse bruciata probabilmente a causa di eventi bellici. Gli scavi hanno messo in evidenza una serie di attrezzi di buona fattura, generalmente in bronzo e ferro, tra i quali coltelli destinati a incidere tessuti molli, pinze chirurgiche utilizzate in odontoiatria ma anche per rimuovere corpi estranei dalla gola o dalle ferite, o in interventi per la legatura delle arterie in caso di emorragia, pinzette di piccole dimensioni che potevano anche avere un più generico impiego nella toilette, cauteri

di varie fogge, specilli, spatole, sonde impiegate per l'esplorazione di fistole e ferite, cannule per lo svuotamento della vescica, ventose per salassi e coppettazione, flebotomi, clisteri, *specula* vaginali e anali, forbici, uncini, cucchiali. In generale queste testimonianze materiali sono complementari a quanto riportato negli scritti di Celso e di Galeno. Alcuni reperti scheletrici, inoltre, offrono indicazioni sulle pratiche ortopediche, che risultano efficaci e specializzate [13,14].

## Il Medioevo

Un punto di svolta convenzionale che marcò il passaggio dall'antichità al Medioevo fu la caduta dell'Impero Romano d'Occidente, nel 476 d.C. Il mondo cristiano si divise, segnato da un doppio destino. Da una parte si trovò l'Impero Romano d'Oriente, con capitale Bisanzio, o Costantinopoli, fino alla conquista della città da parte dei Turchi, nel 1453. Il mondo bizantino conservò parte della scienza medica ellenistica e classica, e, in particolare, molti testi galenici originali. Sono inoltre da ricordare alcuni autori enciclopedici vissuti tra il IV e il VII secolo d.C., quali Oribasio, Ezio d'Amida e Paolo d'Egina, che testimoniarono pratiche e conoscenze della medicina greco-romana (accompagnate, in molti casi, da superstizioni), tradotte poi anche in arabo [8,10].

Dall'altra parte c'era l'Impero Romano d'Occidente che collassò sotto i colpi dell'invasione dei Barbari. Si trattò di un evento catastrofico per la civiltà latina, che coinvolse anche l'insegnamento e la pratica della medicina. Alcuni monasteri divennero centri culturali fondamentali per salvare almeno una parte della letteratura, della scienza e della medicina antica, con la traduzione in latino dal greco e dall'arabo.

È possibile che già in età romana, nelle zone rurali più lontane dai centri urbani, fossero diffuse figure di professionisti la cui preparazione si basava soprattutto sulla pratica, una situazione che si sarebbe affermata durante il Medioevo. Diverse parti della società facevano riferimento a professionisti dell'arte del curare con caratteristiche talvolta profondamente differenti. La medicina monastica, esercitata nei conventi, dovette praticare inizialmente anche la chirurgia ma quest'ultima, in particolare, fu in seguito scoraggiata dalla Chiesa, soprattutto in ragione della pericolosità degli interventi e del conseguente rischio di rendersi colpevoli della morte del paziente. La medicina delle corti signorili e delle curie episcopali differiva poi da quella popolare, spesso esercitata da "pratici" che si spostavano di villaggio in villaggio: cavadenti, conciaossa e ciarlatani. La professione dotta del medico e la pratica chirurgica erano, in molte situazioni, separate [6].

## La medicina araba

A partire dal 632 d.C., anno della morte di Maometto o Muhammad, l'islam si espanse in Oriente, determinando la caduta dell'impero persiano sassanide, e successivamente in Nord Africa (Alessandria d'Egitto fu conquistata nel 642 d.C.) e verso Occidente, andando a occupare una parte della Penisola iberica.

La società islamica delle origini era aperta alla conoscenza e alcuni centri culturali importanti si svilupparono in Persia, Iraq (Baghdad), Siria (Damasco), Egitto e Spagna. Baghdad, in particolare, diventò una vera e propria capitale culturale nella quale gli studiosi della "Casa della Sapienza", una sorta di università, traducevano in arabo da siriano, persiano e sanscrito.

La civiltà persiana aveva incluso, tra l'altro, anche filosofi pagani espulsi dal mondo bizantino al tempo di Giustiniano (il quale aveva

chiuso nel 529 d.C. l'antica accademia di Platone), cristiani eretici (nestoriani) e seguaci delle filosofie indiane.

Tra il IX e il X secolo si diffusero le traduzioni arabe di molti scritti galenici. Grandi medici attivi nel mondo islamico tra il IX e il XIII secolo furono, in Persia, Rhazes e Ibn Sinā detto Avicenna, in Spagna, Ibn Rushd detto Averroé, l'ebreo Mosè Maimonide e, infine, Ibn al-Nafis, vissuto tra Medio Oriente ed Egitto, che descrisse la circolazione polmonare e negò le porosità del setto interventricolare.

Nel mondo arabo vennero organizzati degli ospedali, indicati con la parola di origine persiana *Bimaristan*, che divennero strutture in cui si praticava e si insegnava la medicina, in reparti separati per uomini e donne. I medici di queste strutture si interessavano dell'igiene, registravano attentamente i casi clinici e svilupparono farmacie nelle quali si producevano medicinali di origine vegetale e minerale. L'alcol era utilizzato come disinfettante, mentre spugne imbevute di oppio (estratto del *Papaver somniferum*), contenente morfina, codeina, papaverina, e di *hashish*, una resina raccolta dalla pianta della *Cannabis*, contenente cannabinoidi, erano impiegate a scopo sedativo. I precetti terapeutici seguiti erano generalmente ippocratici e galenici, incluso il salasso, praticato attraverso la flebotomia, e la cauterizzazione che nel mondo arabo trovò un vastissimo impiego.

In Spagna, a Cordoba, visse attorno al 1000 d.C. Abu Qasim Khalaf Ibn Abbas Al Zahrawi, detto Albucasis, autore di un'opera enciclopedica, *Al Tasreef Liman 'Ajaz 'Aan Al-Taleef (La condotta per colui che non sa comporre un libro)*, riconducibile, almeno per una parte del suo contenuto, agli scritti di Paolo d'Egina, dedicata a medicina, chirurgia, ostetricia, farmacologia e terapeutica. Albucasis era un abile chirurgo: nel suo testo descrisse oltre duecento strumenti operatori, fasciature con garze imbevute di vino e vari interventi, tra i quali l'estrazione dei calcoli vescicali (litomia e litotrizia), la tracheotomia, la legatura di arterie, varie suture, la riduzione di fratture e lussazioni, il trattamento di fistole anali, la chirurgia di occhi, orecchie e gola (tonsillectomia), oltre che il trattamento di ferite e fistole [8,15].

Albucasis diede inoltre importanti contributi a pediatria e chirurgia pediatrica, occupandosi di idrocefalia, labioschisi, adenoidi, meato urinario esterno imperforato, ano fistolizzato, ermafroditismo, ginecomastia, dita soprannumerarie e palmate. Fu inoltre il primo a descrivere dettagliatamente gli aspetti medici dell'emofilia. Per secoli il testo di Albucasis fu tenuto in conto anche dai chirurghi della cristianità.

## Dalla Scuola Salernitana alla fondazione delle università e dei grandi ospedali

Il primo scorcio del nuovo millennio vide in Europa una rinascita della cultura medica con una Scuola fondata a Salerno, forse intorno al IX secolo, che ebbe il momento di massimo splendore tra l'XI e il XII secolo. Numerose erano le traduzioni, dal greco e dall'arabo, cui la cosiddetta *Scuola Medica Salernitana* poteva attingere e molti furono i testi prodotti: tra questi forse il più famoso è il *Regimen sanitatis salernitanum*, una raccolta di consigli relativi alla conservazione della buona salute. I medici salernitani si occuparono anche di chirurgia, descrivendo interventi quali operazioni agli occhi, litomia, ernie, spesso considerati appannaggio di pratici di minore dignità sociale e culturale. Tra gli scritti chirurgici vanno citati un frammento di manoscritto (il *Manoscritto Bamberg*) che sembra fare riferimento ai lavori di Albucasis e Paolo d'Egina e la *Chirurgia Magistri Rogeri* di Ruggero di Salerno (Ruggero Frugardo, vissuto nella seconda metà del XII secolo), considerato il primo testo originale della chirurgia occidentale [6,8,10].

Anche le donne potevano imparare e esercitare la medicina. Tra queste, spicca una figura leggendaria che forse riassume e allude al lavoro di diverse studiose, citata anche da Geoffrey Chaucer nei *Racconti di Canterbury*: Trotula (ma conosciuta anche come Trotta o Trota), alla quale viene attribuito un trattato, *De passionibus mulierum ante in et post partum (Sulle malattie delle donne ...)*, edito a stampa solo nel 1544, a Strasburgo, che segna in qualche modo la nascita di ostetricia e ginecologia come scienze mediche e contiene alcune notazioni chirurgiche (es. sulle suture). Importante, perché condizionò le successive posizioni sul trattamento delle ferite, fu la considerazione che si sviluppò nella Scuola circa la presenza del pus nei processi patologici. Al riguardo, fu significativa l'opera di traduzione di Costantino l'Africano, un personaggio affascinante che, dopo aver probabilmente viaggiato in Egitto, Mesopotamia, Persia, India ed Etiopia, approdò a Salerno, divenendo monaco dell'abbazia di Montecassino. Traducendo Galeno dall'arabo, Costantino, a proposito del pus bianco, solido e non maleodorante, che Galeno, rifacendosi a Ippocrate, definiva *agathon* (buono) (evidentemente intendendo di prognosi migliore rispetto a quello maleodorante e giallo), utilizzò il termine *laudabile*. Questa traduzione diventò parte dell'*Articella*, una collazione di testi medici utilizzata dalla Scuola Salernitana e poi circolata ampiamente nelle università europee medievali. Forse allora si sviluppò, o comunque si rafforzò, il mito del pus *bonum et laudabile* che potrebbe quindi derivare da un'interpretazione di Ippocrate e Galeno non corretta, o quantomeno sbilanciata. I due maestri, forse con qualche ambiguità, avrebbero solo indicato che la suppurazione, quando non evitabile, era da assecondare se portava alla formazione di pus bianco. In base a questa interpretazione si arrivò a sostenere *sic et simpliciter* la bontà e la necessità della formazione di materiale purulento nelle ferite. Un'idea destinata a esercitare un'influenza nefasta nella chirurgia.

Tra il XII e il XIII secolo, l'Europa vide la fondazione delle prime università. Bologna, Padova, Oxford, Montpellier, Parigi, Colonia divennero centri di insegnamento, ma anche di studi.

L'esame del cadavere, ritenuto a lungo un atto di violazione della sacralità del corpo umano, cominciò a essere accettato in questo nuovo contesto culturale. La prima dissezione attestata per scopi anatomici, come supporto alle attività didattiche volte a cercare di confermare le osservazioni di Galeno, viene attribuita a Mondino de' Liuzzi, docente a Bologna, vissuto a cavallo tra il XIII e il XIV secolo e autore di un manuale di anatomia.

L'inizio delle indagini anatomiche non fu osteggiato dalla Chiesa. Fu anzi una bolla di Papa Sisto IV, nel 1482, a permettere ufficialmente l'uso dei cadaveri per scopi conoscitivi (anche se in origine più per confermare le affermazioni galeniche che a scopo di libera ricerca). Le dissezioni venivano eseguite durante i mesi più freddi (gennaio-febbraio) per evitare la rapida decomposizione del corpo ed erano generalmente effettuate sui condannati a morte, subito dopo l'esecuzione.

Chirurghi famosi nel Medioevo, tra il XIII e il XIV secolo, furono Teodorico Borgognoni, che successe al padre Ugo nell'insegnamento della chirurgia a Bologna (i Borgognoni, in contrasto con la Scuola Salernitana, suggerirono di eliminare il pus dalle ferite attraverso lavaggi con vino rosso caldo o aceto), e Guglielmo da Saliceto, anch'egli docente nella stessa città, il cui testo *Cyrurgia* divenne uno dei più diffusi nel Rinascimento. Discepolo di quest'ultimo fu Guido Lanfranchi, attivo soprattutto in Francia e autore di una *Chirurgia magna* e di una *Chirurgia parva*. Sempre in Francia sono da ricordare Henry de Mondeville, il quale assunse circa il trattamento delle ferite la stessa posizione di Teodorico Borgognoni, suo maestro, e fu autore di *Chirurgie*, il primo testo di chirurgia in francese, e Guy de Chauliac, archiatra, ad Avignone, di Papa Clemente VI e autore di un testo, *La grande chirurgie*, che fu per

secoli un testo di riferimento. In Inghilterra, infine, sono da ricordare Giovanni di Mirfield, attivo nell'Ospedale di S. Bartolomeo a Londra, al quale si deve la famosa osservazione circa una netta distinzione, al suo tempo, fra medici e chirurghi, e Giovanni di Arderne. Richiesti da re, papi e condottieri, questi chirurghi dotti godevano di un grande prestigio sociale e di lauti compensi.

A partire dal Medioevo, tuttavia, i chirurghi cominciarono a presentarsi non come esponenti di un unico mestiere, ma piuttosto come un insieme di professionisti diversi per competenze, prestigio, estrazione sociale e preparazione, il cui lavoro si intersecava, talvolta, ma non sempre, con quello dei dotti medici. Lo stesso Guy de Chauliac, di umili origini, aveva cominciato la sua carriera come semplice conciaossa, prima di dedicarsi agli studi a Tolosa, Montpellier e Bologna. Nella sua *Chirurgia magna* egli, delineando un quadro generale dell'approccio alla cura delle ferite, denunciava il dilagare di rimedi popolari, che si affidavano a scongiuri e pozioni, o semplicemente all'invocazione dei santi. La fiducia nei medici e nei chirurghi, d'altra parte, entrò in crisi anche in seguito al grande trauma collettivo costituito dalla peste del 1347-1348, di fronte alla quale anche i professionisti più celebrati si erano trovati impotenti [6].

La difficoltà di condurre un discorso generale sulla chirurgia universitaria è grande, poiché la situazione si differenziava da un territorio e a volte da una città all'altra. Prendendo per esempio in considerazione il caso emblematico di Pavia, sede di uno *Studium generale* a partire dal 1361, gli *Statuti del Collegio dei dottori in arti e medicina*, risalenti al 1406, stabilivano il *curriculum* di studi e pratica richiesti per ottenere il grado di chirurgo all'università. Era necessario assistere per due anni alle lezioni che si tenevano nello *Studium* e fare poi pratica per altri due anni presso uno o più dottori che esercitassero l'arte chirurgica. Si doveva poi sostenere, di fronte al Collegio dei dottori, un primo esame interno, in seguito al quale venivano estratti alcuni "punti" riguardanti la chirurgia di Avicenna e di Galeno che il candidato avrebbe dovuto discutere in un nuovo esame, simile a quello sostenuto dai futuri medici, ma in scala più ridotta. Superato l'esame, i laureati ricevevano le insegne dottorali ed erano autorizzati «ad esercire la loro professione [...] hic, et ubique locorum». Nei secoli successivi la distanza tra la solennità della cerimonia per i medici e quella per i chirurghi era destinata a crescere. Nella seconda metà del XVI secolo sarebbe stato introdotto anche il giuramento, da parte del candidato, di accertarsi preventivamente dell'avvenuta confessione dei pazienti, oltre che di non somministrare alcun farmaco senza la presenza e la prescrizione di un medico-fisico [17].

Nel tardo Medioevo sorsero grandi ospedali, legati a organizzazioni caritatevoli, che si affiancarono e si sostituirono ai piccoli ricoveri di assistenza a poveri e pellegrini. Le nuove istituzioni erano più espressamente dedicate all'assistenza ai malati. Le prime notizie che menzionano l'ospedale Santa Maria della Scala a Siena risalgono al 1100 circa, un secolo dopo venne fondato l'Ospedale di Santo Spirito a Roma, nel 1288 quello di Santa Maria Nuova a Firenze, il San Matteo di Pavia nel 1446, l'Ospedale Maggiore di Milano nel 1456.

## Tra Rinascimento ed età moderna

### Una professione dalle molte sfaccettature

Lo studio all'università non era l'unica via per intraprendere la professione chirurgica. Prendendo ancora per esempio la situazione di

Pavia, la corporazione dei barbieri della città, i cui statuti risalgono al XVI secolo, avrebbe gradualmente incluso nei suoi ranghi anche i chirurghi. Gli statuti stabilivano quali fossero le cariche direttive e la modalità di accesso, gli obblighi e le prerogative dei membri della corporazione, nella quale si entrava lavorando per alcuni anni presso un barbiere già affermato e ponendo poi bottega a propria volta. La corporazione, che inizialmente comprendeva soltanto i barbieri, si allargò nel tempo anche a coloro che esercitavano la chirurgia minore (che comprendeva l'esecuzione di salassi, clisteri, medicazione di ferite e interventi su lussazioni e fratture). La corporazione dei barbieri e chirurghi venne infine sciolta nell'ultimo quarto del Settecento, quando le due professioni furono nettamente distinte, e per i chirurghi venne deciso obbligatoriamente un percorso formativo universitario [17].

La cosiddetta chirurgia maggiore era praticata, tra il XV e il XVI secolo, nell'ospedale di Pavia, che tra il 1475 e il 1556 attestò la presenza, su un totale di 37 sanitari, di 13 chirurghi che percepivano una paga inferiore a quella dei colleghi medici. È possibile che anche alcuni chirurghi minori trovassero impiego nell'ospedale, ma con mansioni inferiori (nel 1500 è citato infatti tra il personale un *berberius et infirmarius*). L'ospedale avrebbe in seguito rappresentato una delle possibili vie di formazione all'esercizio della professione.

La scena del parto era ancora una situazione prevalentemente femminile. Donne esperte nell'arte ostetrica si occupavano di aiutare altre donne in uno dei momenti fondamentali della loro vita. Nel 1513 venne pubblicato un volume, *Der Rosengarten* (Il giardino delle rose), pensato dal suo autore, il medico e farmacista tedesco Eucharius Rösslin (Eucario Rodione), come un compendio delle conoscenze disponibili sull'argomento, utile per la preparazione delle levatrici, delle quali si denunciava, in molti casi, una colpevole superficialità. La nuova arte della stampa veniva in aiuto, permettendo la riproduzione di immagini tecniche (realizzate da un allievo di Albrecht Dürer) che rappresentavano il feto nell'utero e la sedia da parto. Il testo fu ben presto tradotto in molte lingue europee e in latino. Sullo stesso argomento furono pubblicati, a Venezia, nel 1596, i tre volumi de *La Comare, o Raccogliatrice* di Scipione Mercurio, medico di origine romana, che aveva studiato a Bologna e Padova ed era entrato nell'ordine dei frati predicatori nel Convento di Sant'Eustorgio a Milano. L'opera, che ebbe molte traduzioni ed edizioni e restò in uso fino all'inizio del XVIII secolo, affronta i temi di parto eutocico e distocico, aborto, taglio cesareo e malattie ostetriche, ginecologiche e pediatriche, mescolando rimedi terapeutici antichi e moderni, medicina dotta e popolare. Interessante è la menzione degli strumenti, quali uncini e raso, che le levatrici dovevano avere a disposizione [6,10].

In un sistema che prevedeva il passaggio di conoscenze chirurgiche attraverso la pratica, anche al di fuori del mondo accademico poteva accadere che alcune famiglie, che tramandavano di padre in figlio il proprio sapere, divenissero depositarie di una particolare tecnica o operazione. Poteva inoltre accadere che queste pratiche finissero poi per andare perdute con l'estinguersi delle casate che le avevano custodite come una sorta di segreto. È il caso, in Italia, durante il XV secolo, dei Branca, i cui membri sarebbero stati in grado di ricostruire il naso, attraverso un intervento di autoplastica, forse proveniente dal lontano Oriente, attraverso le rotte commerciali. Il loro metodo, utilizzato da alcune altre famiglie (Norcini, Pavoni, Vianeo), sarebbe giunto a Gaspare Tagliacozzi, professore di medicina e anatomia a Bologna e autore di due volumi *De chirurgia curtorum per insitionem*, pubblicato nel 1597. Nell'opera si descrive un sistema di rinoplastica che utilizzava la pelle di un braccio, lasciata unita alla sua sede originaria attraverso un peduncolo cutaneo. Il paziente doveva portare il braccio al di

sopra del capo mentre il lembo di pelle veniva modellato a formare il naso perduto; Tagliacozzi aveva anche ideato uno speciale farsetto che consentiva di fissare e legare il braccio nella posizione necessaria. Il metodo, tuttavia, fu ben presto dimenticato e la rinoplastica era destinata a ricomparire soltanto alla fine del XVIII secolo, grazie a una descrizione che avrebbe reso noto in Europa un intervento praticato da molti secoli in India, descritto anche nel famoso testo di medicina *Sushruta (o Susruta) samhita*, databile intorno al VI secolo a.C.

Una menzione a parte merita una scuola chirurgica fiorita soprattutto dal tardo Medioevo al secolo XVI, sviluppatasi nei territori vicini all'abbazia benedettina di Sant'Eutizio, in Umbria, vicino a Preci. Si trattava di una scuola empirica, i cui rappresentanti esercitavano soprattutto nell'ambito della chirurgia dell'occhio (cataratta), nell'estrazione dei calcoli urinari (litotomia) e nel trattamento delle ernie. Diverse tradizioni ricollegano la sua nascita a un antico culto della dea Cibele (che avrebbe previsto la castrazione a scopi religiosi), a una presenza di medici ebrei o a contatti con il mondo bizantino e mediorientale attraverso il porto commerciale di Ancona.

La chirurgia preciana si sviluppò probabilmente all'interno dell'Abbazia e divenne poi una pratica laica, in seguito all'allontanamento dei monaci dagli interventi chirurgici, sancito dalla Chiesa nel XIII secolo. Questi nuovi professionisti ereditarono inoltre tecniche veterinarie, come la castrazione, praticate nell'allevamento di ovini e suini, diffuso nelle zone di Preci e Norcia [6].

Pur se istruiti attraverso una preparazione empirica, i Preciani avevano fama di possedere anche una certa formazione medica, eccellendo in operazioni quali l'abbassamento con estrazione della cataratta, la litotomia con taglio perineale, seguita da cauterizzazione a fini emostatici, e l'erniotomia inguinale (accompagnata da castrazione).

## Il Rinascimento degli studi anatomici: Andrea Vesalio

Il Rinascimento fu teatro di un importante momento di svolta nello studio dell'anatomia. Mentre l'arte rappresentava perfettamente la superficie del corpo, l'anatomia ne esplorava la struttura interna, cominciando anche a comprendere alcuni errori compiuti da Galeno. Un personaggio che più di altri sembra incarnare lo spirito della nuova era fu Leonardo da Vinci, interessato sia all'aspetto esterno dei corpi sia alla loro struttura interna. Leonardo fu un grande anatomista, anche se molte delle sue scoperte, testimoniate dagli splendidi disegni che ci ha lasciato, furono dimenticate a lungo. Studiò con la cera fusa i ventricoli cerebrali, realizzò splendide rappresentazioni del feto, dei muscoli e delle ossa; collaborò, probabilmente nell'inverno del 1510, con Marcantonio della Torre, lettore di medicina presso l'università di Pavia, svolgendo dissezioni e progettando un trattato di anatomia, mai portato a termine.

Un altro importante anatomista (e chirurgo) rinascimentale fu Berengario da Carpi, cui si deve la prima importante confutazione di Galeno dopo quella di Ibn al-Nafis: sostenne infatti che non c'era alcuna struttura come la *rete mirabile* alla base del cervello ipotizzata da Galeno. Ma il più importante anatomista del Cinquecento fu Andreas van Wesel, Andrea Vesalio. Nato a Bruxelles, aveva studiato a Lovanio, Parigi e Padova, dove conseguì il dottorato. Subito dopo la laurea fu nominato professore di chirurgia nella città veneta. Egli considerava la dissezione non più come un metodo per dimostrare quanto era stato descritto da autori del passato, ma come un percorso verso la conoscenza: il maestro scendeva dalla cattedra ed eseguiva direttamente le dissezioni con le proprie mani. Vesalio fece un gran numero di osservazioni che si

discostavano da quelle di Galeno; in particolare, non osservò i pori del setto interventricolare e la rete mirabile alla base del cranio.

Il capolavoro di Vesalio, *De humani corporis fabrica*, venne pubblicato nel 1543, una data destinata a essere considerata emblematica, vero *annus mirabilis* della scienza cinquecentesca. Nello stesso anno, infatti, Copernico pubblicava il *De revolutionibus orbium coelestium*, con l'esposizione del sistema eliocentrico copernicano.

Il volume di Vesalio includeva più di 300 illustrazioni realizzate da pittori professionisti e artisti della scuola di Tiziano, il più importante dei quali era Jan Stephan van Kalker. La rappresentazione anatomica rigorosa non era solo un'appendice al testo, ma un potente strumento di indagine scientifica, il metodo attraverso cui fare ordine nel caos delle strutture corporee.

Lasciata l'Italia nel 1547, Vesalio, passato alle dipendenze dell'Imperatore Carlo V e, in seguito, del suo successore, Filippo II, fu anche chirurgo dell'esercito imperiale in diverse campagne militari. Nel 1559 partecipò a un consulto al capezzale del re di Francia, Enrico II, gravemente ferito durante un torneo. In questa occasione ebbe modo di collaborare con Ambroise Paré [6,8,10].

## Nuove sfide

Tra il XV e il XVI secolo il campo di intervento dei chirurghi era destinato ad ampliarsi.

Una nuova malattia, la sifilide, si era diffusa in Europa, seguendo il cammino degli eserciti.

Nel 1494 Carlo VIII re di Francia, aveva inaugurato le terribili "Guerre d'Italia", attraversando la penisola fino a raggiungere Napoli alla testa di 36.000 mercenari, seguiti da una coorte di persone che comprendeva anche prostitute e accattoni.

Quando l'esercito lasciò Napoli, si diffuse in Europa una nuova malattia, presto battezzata dai francesi "mal di Napoli" o "malattia italiana" e dai napoletani "mal francese". L'ipotesi oggi più accreditata è che l'affezione, a trasmissione sessuale, provenisse dal nuovo mondo, e fosse giunta insieme ai marinai che avevano partecipato alla spedizione di Cristoforo Colombo ed erano rientrati in Spagna con la caravella Niña, approdata a Siviglia nel 1493. Altre spedizioni avevano portato in Spagna anche nativi americani, tra i quali donne destinate a esercitare la prostituzione. A Napoli, forse, si erano trovate alcune di loro, insieme a mercenari spagnoli. Le truppe di Carlo VIII avrebbero contratto in questo contesto la sifilide, che ben presto si sarebbe diffusa in Europa, colpendo tutte le categorie sociali, da quelle più umili a re e papi.

Le pustole causate dalla sifilide erano spesso affidate alle mani dei chirurghi per trattamenti "esterni", nei quali si cimentarono famosi professionisti del tempo, tra i quali il ligure Giovanni da Vigo, vissuto a cavallo tra il XV e il XVI secolo, che mise a punto diversi empiastri e unguenti a base di mercurio, ampiamente utilizzati per la cura dell'affezione anche per via orale e inalatoria. Con questi metodi curò anche papa Giulio II, del quale fu archiatra, colpito anch'egli dalla malattia. Il già citato Berengario da Carpi, esperto nelle trapanazioni craniche, venne addirittura definito da Benvenuto Cellini come "cerusico di mali francesi". Il metodo adottato dall'anatomista e chirurgo toscano consisteva in unzioni con un preparato a base di mercurio, grasso di maiale e cinabro somministrato a pazienti chiusi in botti dalle quali emergeva solo il capo.

Cellini, affetto anch'egli dalla sifilide e sostenitore dell'uso del guaiaco, si giovò forse delle cure dell'amico Guido Guidi, che lavorò alla corte di Francesco I di Francia e fu autore di un testo di chirurgia, notevole per essere stato illustrato dal pittore Francesco Primaticcio.



Anche le guerre rinascimentali aumentarono la richiesta di chirurghi. Le nuove armi da fuoco causavano lesioni mai affrontate in precedenza. Le ferite lacero-contuse richiedevano un trattamento più complesso rispetto a quello delle armi da taglio. Alcuni ritenevano, inoltre, che nella polvere da sparo si trovassero sostanze velenose, che talvolta si cercava di neutralizzare con l'impiego di cauteri incandescenti o di sostanze irritanti o ulceranti (i cosiddetti caustici "potenziali"). La nuova arte della stampa consentiva illustrazioni accurate sia della strumentaria utilizzata sia degli interventi descritti nei testi. Uno dei primi lavori di questo tipo fu *Das Buch der Chirurgia* di Heronymus Brunschwig pubblicato nel 1497 e impreziosito da numerose silografie. Altrettanto famoso nel campo della chirurgia militare, e anch'esso arricchito da un apparato iconografico sui diversi tipi di operazione, fu il volume di Hans von Gersdorff, *Feldbuch der Wundartzney* (Fig. 1.1), pubblicato nel 1517. L'autore, esperto nelle amputazioni, forniva istruzioni per varie procedure, tra cui l'avvolgimento del moncone in una fasciatura a pressione realizzata con la vescica di un bue. Della cura delle ferite d'arma da fuoco trattarono approfonditamente, tra gli altri, Giovanni da Vigo, autore anche di una *Practica in chirurgia* pubblicata nel 1514, e Leonardo Botallo il quale riteneva erronea la diffusa opinione che la polvere da sparo potesse avere anche un potere venefico, opinione sulla quale concordò anche il suo allievo Bartolomeo Maggi.

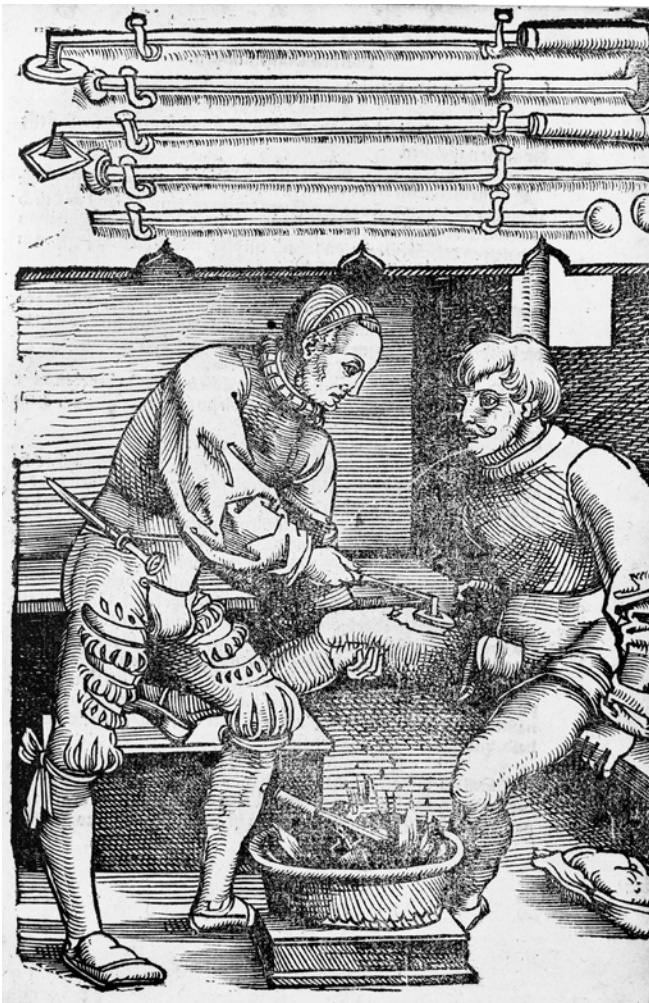


Fig. 1.1. Un intervento di cauterizzazione nel *Feldbuch der Wundartzney* di Hans Von Gersdorff (1530).

Si deve menzionare, inoltre, il più tardo *Armamentarium chirurgicum* di Johannes Scultetus, che fornisce una descrizione, corredata di immagini, delle tecniche e degli strumenti chirurgici in uso al suo tempo [6,10] e delle cosiddette "malattie chirurgiche".

## La chirurgia di Ambroise Paré

Ambroise Paré iniziò la sua formazione con un tirocinio pratico come apprendista presso un barbiere/chirurgo, a Laval, sua città natale, cominciando però ben presto a frequentare l'Hôtel Dieu di Parigi e arruolandosi poi nell'esercito, per intraprendere la carriera di chirurgo militare all'età di 26 anni. Con le truppe francesi partecipò all'assedio di Avigliana. Qui aveva avuto modo di curare per la prima volta ferite da arma da fuoco. Avendo letto Giovanni da Vigo, il giovane chirurgo sapeva di dovere trattare le ferite con olio di sambuco bollente, per contrastare il veleno contenuto nella polvere da sparo. Tuttavia l'olio si era ben presto esaurito e Paré aveva dovuto accontentarsi di trattare alcuni malati con un semplice "digestivo" fatto di giallo d'uovo, olio rosato e trementina. La notte - raccontò - non aveva potuto prendere sonno preoccupandosi per i soldati che non aveva curato adeguatamente, secondo le indicazioni tradizionali. Alla mattina, tuttavia, aveva constatato che questi pazienti, le cui ferite non presentavano infiammazione e gonfiore, stavano meglio di quelli che avevano subito il trattamento con olio, febbricitanti e prostrati da forti dolori. Aveva quindi deciso di cambiare completamente il metodo di cura escludendo l'olio bollente e, nel 1545, pubblicò le sue prescrizioni che contenevano anche la descrizione di nuovi metodi per localizzare i proiettili all'interno delle ferite. Sempre in seguito alla sua esperienza su campo di chirurgo militare cominciò a praticare, nelle amputazioni, la tecnica di legatura dei vasi a fini emostatici, anziché ricorrere al cauterio. Un metodo che si diffuse e aumentò le possibilità di sopravvivenza dei pazienti. La tecnica venne descritta, insieme a molti strumenti chirurgici, nei suoi *Dix livres de la chirurgie*, pubblicati nel 1564, seguiti da altri cinque volumi dedicati a completare il quadro di evenienze operatorie.

Paré si occupò anche di ostetricia (descrivendo tecniche di rivolgimento podalico), della preparazione di arti artificiali, del trattamento delle ernie e di anatomia. In particolare, il suo trattato *Anatomie universelle du corps humain*, pubblicato nel 1561, diffuse tra i chirurghi la conoscenza dell'opera di Vesalio. Grande fu anche il prestigio sociale di questo chirurgo che fu al servizio di diversi re di Francia e che, pur sapendo il latino, prediligeva l'uso del francese, più comprensibile ai suoi interlocutori, i chirurghi.

La pubblicazione, nel 1575, delle opere complete di Paré (tradotte anche in latino dal suo allievo Jacques Guillemeau) si diffuse in tutta Europa [6,8,10].

## L'età moderna

La cosiddetta rivoluzione scientifica portò, nel secolo XVII, a un fiorire di studi in diversi campi del sapere. Il metodo sperimentale prevedeva l'applicazione della matematica allo studio della natura al fine di poter quantificare i fenomeni. La ragione si avviava a divenire la sola autorità cui gli studiosi avrebbero dovuto sottomettersi. Il nuovo metodo rese possibile una svolta nel campo della fisiologia: la scoperta della circolazione del sangue.

Come è stato sottolineato, tuttavia, queste innovazioni non avrebbero intaccato ancora per molto tempo la situazione generale della pratica

medica e chirurgica, nella quale continuò a operare personale preparato, anche con molti esempi di donne dispensatrici di rimedi popolari. Una situazione che perdurava specialmente nelle campagne, spesso integrata dall'arrivo periodico di specialisti erranti, quali cava-denti, conciaossa, litotomisti o esperti nell'intervento della cataratta. Riguardo al cosiddetto "taglio della pietra", nel XVI secolo erano stati pubblicati alcuni testi specifici da Pierre Franco e, in Italia, nel 1596, da Durante Sacchi (1540-1620), autore di un *Subsidium medicinae*, scritto in latino e poi tradotto in italiano dal fratello dell'autore. L'operazione, tra il XVI e il XVII secolo, aveva visto l'introduzione di nuovi metodi, e poteva essere praticata con taglio perineale, come era stato descritto da Celso, oppure con l'impiego di nuovi strumenti che servivano a raggiungere la vescica attraverso l'uretra, con taglio laterale, e infine, con incisione sovrapubica. Uno dei più noti litotomisti del XVII secolo fu Jacques Beaulieu, più noto come Frère Jacques.

I medici e i chirurghi più preparati si dedicavano alla cura dei pazienti generalmente senza tentare di registrare dati statistici o le varianti dei sintomi di una stessa malattia in diversi individui, mostrandosi invece più interessati a eventi eccezionali, considerando ogni caso a sé.

Nel campo della terapia chirurgica si affermarono, tra il XVI e il XVII secolo, le innovazioni introdotte da Paré nella cura delle ferite. Circa la convinzione che le ferite da arma da fuoco fossero avvelenate, il chirurgo inglese William Clowes aveva assunto una posizione intermedia: non si trattava di un veleno insito nella polvere da sparo, ma non si poteva escludere che un qualche veleno potesse essere applicato sui proiettili. Nondimeno, aveva accettato il suggerimento di Paré di applicare sulle ferite cipolle crude, un rimedio accolto anche da Richard Wiseman. Nel continente si deve ricordare Wilhelm Fabry von Hilder, latinizzato in Fabricius Hildanus, la cui moglie divenne famosa sia come ostetrica sia come collaboratrice del marito. Hildanus raccomandò di eseguire il taglio, nel caso di amputazioni, nella parte sana, e legava l'arto al di sopra del punto di intervento, in modo da ridurre l'emorragia. Inventò inoltre strumenti per l'asportazione di tumori. Per il drenaggio delle ferite fu messo a punto, nel XVII secolo, uno speciale strumento, il tre-quarti, costituito da una punta contenuta in una cannula, che permise di superare una delle difficoltà dell'intervento, ovvero la necessità di posizionare la cannula per lo spurgo nel punto esatto dell'incisione. Con il trequarti, infatti, le due parti dell'operazione coincidevano, dal momento che la cannula veniva inserita sulla punta stessa con cui si praticava l'incisione e veniva poi lasciata all'interno della ferita. Di gran moda furono vari metodi di lavaggio e depurazione praticati con salassi, somministrazione di emetici e sudoriferi, lassativi e clisteri.

Il Seicento vide diversi tentativi di effettuare emotrasfusioni, dapprima da animale a animale e, in seguito, anche da animale a uomo e da uomo a uomo. Il successo verificatosi in alcuni casi fortunati fece moltiplicare i tentativi, molti dei quali con esito infausto, da parte di chirurghi ignari dell'esistenza di diversi gruppi sanguigni [6,10,18].

## Strumenti segreti

Le levatrici si occupavano da secoli dell'assistenza alle gravide, ma si era affermata la pratica di chiamare un medico al capezzale della partoriente quando sopravvenivano complicanze che, spesso, richiedevano l'intervento di strumenti quali gli uncini, utili per estrarre dall'utero il feto morto, nel tentativo di salvare almeno la madre. In generale, quindi, l'arrivo di un uomo era considerato foriero di morte per la donna, il bambino, o per entrambi.

Alla fine del XVI secolo venne però introdotto un nuovo strumento, il forcipe, che costituì un importante avanzamento tecnico, in una

situazione in cui la diffusione di deformità pelviche dovute al rachitismo era alla base del rischio di parti distocici. La storia del forcipe si lega a quella di cinque generazioni di una famiglia, i Chamberlen. Il capostipite, Guillaume (anglicizzato in William), era un chirurgo ugonotto, giunto in Inghilterra dalla Francia nel 1569 per sfuggire alle persecuzioni che sarebbero sfociate pochi anni più tardi nel massacro della notte di San Bartolomeo. Ai due figli di William (che si chiamavano entrambi Peter, denominati "il vecchio" e "il giovane") è attribuita l'invenzione del forcipe, uno strumento che divenne un segreto di famiglia, alla base della fortuna dei Chamberlen, individui stravaganti, geniali e poco inclini a sottostare alle regole imposte dalla tradizione. Entrambi i Peter si scontrarono sia con la corporazione dei chirurghi e barbieri, di cui facevano parte, sia con il Collegio dei medici di Londra, per un'eccessiva disinvoltura nell'esercizio della loro professione che li portava a sconfinare continuamente oltre i limiti, invadendo il campo delle levatrici, dei chirurghi e dei medici dotti. Si racconta che i due fratelli, per impressionare la clientela, arrivassero nelle case delle partorienti facendo scaricare una pesante cassa di legno, decorata con ornamenti dorati, che celava lo strumento. Affinché il segreto del forcipe continuasse a essere custodito, nessuno era ammesso ad assistere al parto. Peter "il giovane" ebbe otto figli, uno dei quali, anch'egli chiamato Peter, divenne un famosissimo ostetrico, laureato, poliglotta, membro del collegio dei Medici da cui fu però espulso. Il figlio di questi, Hugh, fu autore di una traduzione inglese di un trattato del famoso ostetrico francese François Mauriceau. Attraverso l'edizione del testo e, soprattutto, attraverso una prefazione che alludeva al prezioso segreto di famiglia, la fama dei Chamberlen si diffuse. Tutti furono, una generazione dopo l'altra, al servizio della corte reale inglese. Fu probabilmente l'ultimo erede maschio della dinastia a diffondere la conoscenza di alcuni strumenti utilizzati tradizionalmente dalla famiglia.

Probabilmente i Chamberlen entrarono anche in contatto con un'altra famiglia di ostetrici, gli olandesi van Roonhuysen, ai quali forse vennero una parte dei loro segreti (probabilmente una leva ostetrica e forse anche un modello di forcipe). Ad Amsterdam, i Roonhuysen avrebbero condiviso con alcuni colleghi e discepoli le informazioni sul loro armamentario chirurgico, che però sarebbe rimasto, anche in questo caso, nascosto ai più, complici le regole della decenza di quel tempo, in base alle quali le manovre ostetriche venivano svolte al di sotto di una coperta, per salvaguardare il pudore della partoriente. Anche in questo caso, tuttavia, il segreto era destinato a trapelare e nella prima metà del Settecento diversi modelli di forcipe e leve ostetriche (fenestrate e non) erano diffusi in tutta Europa; divennero famosi quello proposto dal fiammingo Jean Palfyn intorno al 1720, quello dello scozzese William Smellie, che fu tra l'altro fondatore di una scuola di ostetricia, e quello del francese André Levret.

## William Harvey e la scoperta della circolazione del sangue

Prima di descrivere la scoperta di William Harvey è necessario ricordare alcuni importanti contributi legati a questo tema forniti da diversi studiosi che per alcuni aspetti non si trovavano in accordo con le tradizionali teorie di Galeno. Ibn al-Nafis, medico arabo del XIII secolo, aveva descritto la piccola circolazione, Andrea Vesalio negò l'esistenza dei pori del setto interventricolare. Girolamo Fabrici D'Acquapendente pubblicò *De venarum ostioliis* (1603) in cui descrisse le valvole venose, pur senza comprenderne la funzione. Riteneva, infatti, che le valvole rallentassero il flusso di sangue dal cuore agli organi periferici. Gaspare Aselli nel

1622 dimostrò, a Miano, l'esistenza dei vasi chiliferi contro i principi di Galeno, secondo cui l'assorbimento intestinale del cibo si verificava solo attraverso il sistema venoso portale epatico. Nel XVI secolo Michele Serveto ebbe l'intuizione della piccola circolazione. Realdo Colombo, allievo e successore di Vesalio a Padova, nel suo libro *De re anatomica* descrisse chiaramente la piccola circolazione, l'assenza di pori nel setto interventricolare e la funzione delle valvole cardiache. Andrea Cesalpino, infine, introdusse il termine "circolazione", riferendosi al movimento del sangue. Suppose che le divisioni estreme delle arterie e quelle delle vene fossero collegate da una serie di capillari che chiamò "capillamenta". Tuttavia, solo con William Harvey si giunge a una descrizione accurata del sistema circolatorio umano. Figlio di un ricco mercante, dopo aver cominciato gli studi a Cambridge, Harvey si trasferì a Padova nel 1599, al tempo in cui Fabrici d'Acquapendente occupava la cattedra di anatomia e chirurgia. Dopo la laurea, nel 1602, tornò in Inghilterra, facendo esperienza nell'ospedale di Londra dedicato a San Bartolomeo e divenendo medico di Giacomo I e Carlo I.

Nel 1628 Harvey pubblicò il suo capolavoro scientifico: *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (Saggio anatomico sul movimento del cuore e del sangue negli animali), un piccolo volume di sole settantadue pagine, basato sulla dissezione di oltre quaranta specie di animali. Harvey vedeva il cuore e il sangue come un'unità funzionale, e da questa convinzione passò a dimostrare il sistema di circolazione del sangue. Al di là della rilevanza delle sue scoperte fisiologiche, l'importanza della sua opera fu nell'introduzione del ragionamento quantitativo e matematico in biologia.

La prima parte dell'*Exercitatio* è dedicata al movimento del cuore e comprende la negazione del passaggio interventricolare del sangue. Harvey scoprì inoltre che l'effettivo movimento attivo del cuore era la sistole (contrazione) e non la diastole (dilatazione) come pensava Galeno. Per arrivare a queste conclusioni compì dissezioni di animali a sangue freddo, che avevano movimenti lenti del cuore, come le anguille o le rane, nei quali le varie fasi della cinetica cardiaca erano osservabili con maggiore facilità.

La seconda parte dell'opera è dedicata al movimento del sangue ed è declinata in tre ipotesi.

La prima prevedeva che la quantità di sangue che fluiva attraverso il cuore fosse superiore a quella che poteva essere fornita con l'ingestione degli alimenti. Secondo Galeno, tutto il cibo ingerito (a parte quello trasformato in feci) veniva trasformato in sangue nel fegato e poi inviato ai vari organi che lo consumavano continuamente. Di conseguenza, circa 3-5 kg al giorno di cibo e liquidi avrebbero dovuto essere trasformati in sangue. Ma Harvey calcolò che la quantità di sangue pompata dal cuore nell'aorta a ogni battito corrispondeva più o meno a un ottavo di quella contenuta nel ventricolo sinistro (che come minimo, secondo lui, conteneva 47 g); dunque almeno 6 g. Moltiplicando 6 g per il numero di battiti cardiaci all'ora (circa 4.000) si poteva calcolare la quantità di sangue che attraversava il cuore in quella unità di tempo. Il risultato era pari a 24 kg all'ora. Ma per Galeno la quantità di sangue che poteva partire dal fegato e giungere continuamente nei vari organi per essere consumato avrebbe dovuto essere al massimo pari alla quantità di cibo ingerito o, anzi, lievemente inferiore, data la perdita di una parte di questo nelle feci. Dunque poteva essere calcolata come pari a circa 2-5 kg al giorno. Da dove veniva, di conseguenza, l'eccesso di sangue calcolato da Harvey che passava continuamente nel cuore? La sua risposta fu: da se stesso. Era lo stesso sangue che ricircolava continuamente in un continuo movimento di andata e ritorno *da e verso* il cuore.

La seconda ipotesi prevedeva che il sangue raggiungesse gli arti attraverso le arterie e rifluisse attraverso le vene. Harvey smentì il pensiero

di Galeno, in base al quale il sangue raggiungeva gli organi corporei per mezzo sia delle arterie che delle vene, legando selettivamente i vasi di un braccio con un laccio emostatico. Se la pressione era applicata rapidamente con una costrizione elevata, il braccio diventava pallido e le vene non inturgidivano. La compressione fermava dunque sia il sangue arterioso che quello venoso (la parete dei vasi arteriosi e venosi era completamente compressa). Dopo l'applicazione leggera del laccio emostatico sul braccio, tuttavia, le vene diventavano turgide, poiché la compressione faceva collabire soltanto la loro parete, mentre quella delle arterie, più spessa e resistente, non si chiudeva. In questo modo il sangue continuava a raggiungere la mano lungo le arterie, ma quando tornava verso il cuore non riusciva a passare l'ostacolo compressivo che aveva invece chiuso le vene. Quando il laccio veniva rilasciato, il soggetto percepiva un'ondata fresca crescente verso l'ascella (perché il sangue venoso più freddo, proveniente dalla periferia, risaliva verso il cuore). La terza ipotesi prevedeva che le valvole venose rendessero il flusso di sangue unidirezionale dalla periferia al centro. Tuttavia, una questione rimaneva sospesa nella teoria di Harvey: in che modo le vene erano riempite dalle arterie? Il medico inglese postulò l'esistenza di piccoli capillari fra le estreme diramazioni arteriose e quelle venose. Un'ipotesi che venne confermata solo nel 1661, pochi anni dopo la morte di Harvey, da Marcello Malpighi, attraverso l'uso del microscopio [8].

## Il secolo dei lumi

Il Settecento vide grandi progressi nella chirurgia, che finalmente assumeva contorni più definiti, prendendo le distanze dalle corporazioni dei barbieri e avvicinandosi invece ai medici. La tradizionale distinzione tra medici e chirurghi cominciava a cadere, nella direzione della nascita di una nuova figura professionale unitaria. In Inghilterra operarono chirurghi di grande valore, primo fra tutti William Cheselden che fu anche un esperto anatomista. Furono anche questioni relative all'acquisto di cadaveri per le dissezioni a creare una rottura tra Cheselden e la corporazione di barbieri e chirurghi, che proprio in questi anni finì per scindersi con la nascita di una *Company of Surgeons*. Cheselden fu un professionista di grande prestigio, divenendo anche medico personale della Regina Carolina. Le sue specialità erano soprattutto la chirurgia oculare e la litotomia, nella quale spiccava per rapidità (sembra che riuscisse a portare a termine l'operazione in meno di un minuto) e perizia, modificando il metodo dell'incisione perineale laterale di Frère Jacques. Negli stessi anni si affermò però anche il metodo della litotomia sovrappubica (tentata, sembra, per la prima volta da Pierre Franco) praticata, sempre in Inghilterra, da John Douglas. Allievo di Cheselden fu Percival Pott, che si occupò di fratture (dedicando all'argomento un intero trattato), di ernie strozzate e delle malattie del condotto lacrimale. La sua opera chirurgica più interessante è il trattato *Chirurgical Observations*, pubblicato nel 1775, in cui si occupò di un particolare cancro dello scroto che colpiva gli spazzacamini, per il quale prescrisse una procedura chirurgica. Descrisse inoltre la spondilite tubercolare (morbo di Pott). Anatomisti e chirurghi furono, infine, i fratelli scozzesi William e John Hunter. Il primo, allievo dell'ostetrico Smellie, fu un espertissimo anatomista e un chirurgo richiesto in vari ospedali. Suo allievo fu, tra gli altri Alexander Monro appartenente a una famiglia di anatomisti e chirurghi scozzesi, alla cui scuola si formarono anche chirurghi d'oltreoceano. Minore di dieci anni, John Hunter raggiunse il fratello a Londra all'età di vent'anni e rivelò il suo talento nelle preparazioni anatomiche; fu intanto allievo di Cheselden e probabilmente anche di Pott, si occupò di emorragie,



dello shock chirurgico, della coagulazione del sangue, di trapianti, di malattie a trasmissione sessuale, di ferite e aneurismi. Allievi di John Hunter furono John Abernethy, Henry Cline, Astley Paston Cooper, William Blizard e Edward Jenner. In America la scuola di John Hunter è rappresentata, tra gli altri, dai nomi di William Shippen Jr. che a Filadelfia fondò il primo reparto di maternità americano, e Philip Syng Physick che sperimentò, per le suture, i filamenti ottenuti da tessuti animali, tra cui il "catgut" ricavato dall'intestino di pecora. Altri importanti chirurghi scozzesi tra Settecento e Ottocento furono Benjamin Bell, e i fratelli John e Charles Bell.

In Francia, uno dei medici personali dei re Luigi XIV e Luigi XV, Georges Maréchal, fu il fondatore, nel 1731, dell'*Académie Royale de Chirurgie*, formata da settanta maestri di chirurgia, un fondamentale strumento per lo sviluppo della chirurgia francese. Di essa fecero parte François Gigot de La Peyronie, Jean-Louis Petit, autore di scritti su tumori come il carcinoma della mammella, malattie ossee e vascolari, Pierre-Joseph Desault, che fu maestro di François-Xavier Bichat, cui si deve, tra l'altro il concetto di patologia dei tessuti. Fu un chirurgo, Joseph-Ignac Guillotin, a inventare la ghigliottina della Francia rivoluzionaria.

Il chirurgo più influente nell'Europa continentale fu Lorenz Heister, vissuto a cavallo tra il XVII e il XVIII secolo, formatosi prima a Francoforte e poi a Giessen, Leyden e Amsterdam, dove fu allievo dell'anatomista Frederik Ruysch, ricordato anche da Giacomo Leopardi nelle *Operette morali*, laureandosi infine a Harderwijk (Fig. 1.2). Curioso di ogni nuova tecnica operatoria, esercitò come chirurgo militare con l'armata fiamminga e divenne in seguito professore di anatomia e chirurgia ad Altdorf e poi a Helmstedt. A lui si deve un volume di osservazioni chirurgiche, illustrato da belle tavole calcografiche che mostrano anche il modo in cui si svolgevano gli interventi all'epoca. Descrisse l'appendicite, interventi alla tiroide e mise a punto alcuni

strumenti operatori (un trapano e un dispositivo per la tonsillectomia); fu un pioniere nell'uso del forcipe. Da ricordare anche Olof Acrel, considerato il padre della chirurgia svedese [6,8,10,20].

Nella seconda metà del Settecento, il riformismo asburgico favorì anche in Italia la formazione dei chirurghi. A questo proposito va ricordato Bernardino Moscati, un chirurgo mantovano che si era formato anche a Firenze, nell'Ospedale di Santa Maria Nuova, e lì aveva avuto modo di farsi apprezzare dalla futura sovrana, Maria Teresa, durante la sua breve permanenza in Toscana. Tornato a Milano diventò una figura importante per la riorganizzazione della chirurgia nell'Ospedale Maggiore della città e poi in tutta la Lombardia austriaca. Alcune branche della disciplina, e in particolare l'estrazione dei calcoli vescicali, erano ancora affidati alla cosiddetta norcineria. Moscati, dopo aver trascorso un periodo di aggiornamento in Francia, inaugurò nel 1775 una Scuola di Litotomia, nella quale era previsto anche un addestramento pratico sul cadavere. Qualche anno prima era stata istituita anche una Scuola di Ostetricia frequentata da medici e levatrici. Anche in questo caso Moscati doveva la sua preparazione al soggiorno professionale in Francia, dove era stato istruito da Levret sull'uso del forcipe. Tra gli altri, vanno infine ricordati i milanesi Giovan Battista Palletta [21], Giovanni Battista Monteggia, i fiorentini Angelo e Lorenzo Nannoni e, infine, Antonio Scarpa. Questi fu l'ultimo allievo, a Padova, di Giovanni Battista Morgagni, considerato il padre della patologia d'organo, da cui prese in parte origine l'anatomia patologica. Dopo un breve soggiorno a Modena, Scarpa venne chiamato nel 1783 a insegnare anatomia e chirurgia all'università di Pavia, la cui antica università era sottoposta in quegli anni a un rinnovamento, avviato da Maria Teresa d'Austria e portato avanti dal figlio e successore, l'Imperatore Giuseppe II, che l'avrebbe resa un centro d'avanguardia. Fu un grande anatomista, tra l'altro anche allievo degli Hunter e un professore molto influente, più



Fig. 1.2. Amputazione degli arti nelle *Institutiones chirurgicae* di Lorenz Heister (Venezia 1740).



volte rettore dell'università. Merita di essere ricordato per interventi ortopedici sul piede valgo, per la chirurgia delle ernie, degli aneurismi e dell'occhio. Un giudizio poco lusinghiero della sua abilità operatoria lo diede il collega e nemico Lazzaro Spallanzani: «Scarpa [...] ha fatto nell'Ospitale cinque operazioni chirurgiche, e tutte e cinque le persone da lui cimentate sono ite felicemente alla gloria del Paradiso. Seguiti così, che se sono anime elette, coll'operare crescerà il numero de' Santi in Cielo». Al di là dell'acredine e del sarcasmo, questa affermazione mostra efficacemente la grande pericolosità delle operazioni del tempo.

## La chirurgia militare

Le condizioni dei soldati feriti durante le guerre del Settecento erano terribili. I colpiti giacevano per ore sul campo di battaglia, prima che qualcuno potesse prestare loro soccorso. Erano poi spostati con qualsiasi mezzo a disposizione fino alle retrovie e qui affidati troppo spesso a chirurghi mal pagati, maltrattati a loro volta, inesperti e privi di un'adeguata preparazione teorica. Gli ospedali erano spesso luoghi tremendi, sporchi e maleodoranti, nei quali un solo letto poteva essere occupato da due degenti. Poteva capitare di trovare un contagioso accanto a un convalescente, un malato accanto a un morto.

Nel corso del secolo, tuttavia, alcuni importanti tentativi per affrontare gli annosi e complicati problemi della sanità militare furono messi in atto da chirurghi animati da una profonda abnegazione.

Nell'impero asburgico, la chirurgia della seconda metà del Settecento si avviava lungo un processo di nobilitazione che l'avrebbe equiparata alla medicina, anche attraverso la formazione universitaria. Nell'esercito però la situazione presentava ancora gravissimi problemi. Una figura di primo piano fu quella di Giovanni Alessandro Brambilla. Nato in un piccolo borgo nelle vicinanze di Pavia, Brambilla aveva ottenuto una formazione essenzialmente pratica, svolgendo un tirocinio presso l'antico ospedale della città sul Ticino, il San Matteo. Si era poi arruolato come semplice sottochirurgo e, dopo una più che brillante carriera, era approdato alla corte viennese, divenendo chirurgo personale dell'Imperatore Giuseppe II. Nell'esercito Brambilla aveva sperimentato le asprezze delle battaglie, le dure punizioni corporali comminate

anche ai chirurghi, che a volte li rendevano per giorni impossibilitati a muovere le mani; aveva assistito alle sofferenze dei soldati, operati con strumenti di cattiva qualità, non affilati e maneggiati da personale di scarsa esperienza e preparazione. Profondamente convinto della necessità che i chirurghi dell'esercito ottenessero una migliore istruzione, ma anche una condizione più dignitosa e migliori paghe, Brambilla spese la sua vita professionale per riorganizzare la formazione e il sistema di arruolamento dei professionisti cui sarebbe stata affidata la vita dei soldati. Divenne, nel 1778, chirurgo primario e in seguito protochirurgo delle armate austriache, una carica che pose sotto la sua giurisdizione tutta l'organizzazione della sanità militare (Fig. 1.3). A Vienna, Brambilla fondò l'Accademia medico-chirurgica, chiamata *Josephinum* in onore dell'Imperatore, dotata di una ricca biblioteca, di un orto botanico e di gabinetti scientifici con preziosi modelli anatomici in cera e collezioni di strumenti operatori. All'accademia era affiancato un ospedale, organizzato secondo le tendenze più moderne, nel quale i soldati feriti o malati potevano ricevere assistenza e gli allievi coglievano l'occasione per fare pratica. Erano previsti percorsi diversificati per chirurghi minori e chirurghi maggiori, sempre integrati da anni di pratica. Per l'istruzione degli allievi, tra l'altro, Brambilla ideò una collezione di strumenti, suddivisi in cassette dedicate a specifici interventi, che costituisce una preziosa testimonianza dello stato della chirurgia dell'epoca [17].

In Francia, tra i molti chirurghi che non è possibile citare in questa sintesi, si deve ricordare Dominique Larrey, cui si deve l'ideazione del primo servizio di ambulanza. Nato in un paese sui Pirenei, figlio di un semplice calzolaio, Larrey entrò nell'esercito rivoluzionario all'età di ventitre anni, imbarcandosi in un primo tempo su una fregata. Nel 1792 entrò come medico militare nell'armata del Reno. Il giovane medico non attendeva la fine degli scontri per prestare soccorso ai feriti, spostandosi a cavallo sul campo di battaglia insieme ad alcuni assistenti, ma il compito si rivelava sempre superiore alle forze. Ideò quindi un mezzo leggero e agile per poter spostare nel più breve tempo possibile i feriti: un carro in grado di trasportare contemporaneamente un paio di persone distese su due barelle che potevano essere inserite sul fondo del carro con un sistema di piccoli rulli. Una doppia sospensione permetteva di ammortizzare gli scossoni dovuti ai percorsi accidentati e alcune imbottiture proteggevano i feriti durante il trasporto. L'attrezzatura era posizionata in tasche poste ai lati del carro, mentre una rampa pieghevole, posta nella parte posteriore, poteva fungere da tavolo operatorio. Convinto della necessità di operare tempestivamente i feriti, ideò un sistema di *triage* per individuare i più gravi e stabilire l'ordine di intervento. Larrey, celebre per il suo coraggio e la sua abnegazione, prestò servizio in Corsica, Spagna, Egitto, compiendo anche osservazioni su diverse malattie (tifo, peste, lebbra e tracoma), Russia, Belgio, servendo fedelmente Napoleone Bonaparte [22].



**Fig. 1.3.** Una cassetta contenente strumenti chirurgici settecenteschi di fabbricazione viennese per diversi tipi di operazioni (Museo per la storia dell'Università, Pavia).

## Il secolo della chirurgia

Alcune scoperte rivoluzionarie resero il secolo XIX un momento speciale per la chirurgia. Svolte fondamentali furono, innanzitutto, la messa a punto di sistemi per praticare l'anestesia e l'avvento delle prime tecniche antisettiche. Per impedire le emorragie, nuove tecniche emostatiche si affacciarono sulla scena della sala operatoria. In particolare, il chirurgo francese Jules Émile Pean introdusse una speciale pinza dentata con la quale era possibile esercitare una pressione per chiudere i vasi sanguigni. Un altro modello di pinza fu messa a punto da Emil Theodor Kocher [6,8,10,23,24,25].

Con l'invenzione dello sfigmomanometro, ideato da Samuel von Basch e perfezionato da Scipione Riva Rocci, fu inoltre possibile rilevare la pressione arteriosa, un dato importante per monitorare lo stato del paziente durante gli interventi chirurgici.

Nel XIX secolo cominciarono anche a essere effettuate le trasfusioni, per ovviare alla perdita di sangue durante le operazioni. In questo campo va ricordato il nome dell'ostetrico inglese James Blundell che propose l'uso di trasfusioni in caso di severe emorragie *post partum* e realizzò una trasfusione da umano a umano. I gruppi sanguigni, tuttavia, furono identificati solo all'inizio del Novecento da Karl Landsteiner.

## L'introduzione dell'anestesia

Fin dall'antichità si era tentato di ridurre la sofferenza dei pazienti, somministrando sostanze che potessero inibirne la sensibilità, come la mandragola, l'hashish, l'oppio o l'alcol, e con metodi meccanici, come l'uso del ghiaccio.

Un tentativo di anestesia venne propagandato con il "mesmerismo" o magnetismo animale. Anton Mesmer, medico tedesco laureato a Vienna nel 1766, sosteneva che esistesse un fluido magnetico universale che permeava tutti i corpi. Un suo deficit provocava lo stato patologico e poteva essere normalizzato attraverso il contatto con magneti, oppure per mezzo dell'imposizione delle mani "magnetizzanti" dello stesso Mesmer, o ancora immergendo il paziente in tinozze contenenti acqua "magnetizzata". In realtà la terapia otteneva talvolta dei risultati suggestivi per una sorta di potere dell'immaginazione e della suggestione. In sostanza si trattava di una sorta di ipnosi *ante litteram*.

Lo stato della questione iniziò comunque a cambiare tra la fine del Settecento e la prima metà dell'Ottocento.

Nel 1774 il fisico Joseph Priestley scoprì il protossido d'azoto (N<sub>2</sub>O) e il chimico Humphrey Davy mise poi a punto un metodo semplice per produrlo. Nel 1799 Davy aveva osservato il particolare effetto di questo gas che sembrava capace di eliminare il dolore e che avrebbe potuto essere usato negli interventi chirurgici. Divenne noto come gas "esilarante" perché generava euforia, faceva ridere, disinibiva.

Nel 1815 l'allievo di Davy, Michael Faraday notò come anche l'etere avesse un effetto simile. Negli Stati Uniti l'uso di questi gas venne introdotto per aumentare l'euforia nel corso di spettacoli pubblici itineranti e, nel 1842, un medico di campagna, Crawford Long, notò che le piccole ferite e le contusioni durante questi "sollazzi" a base di etere non sembravano essere accompagnate da dolore. Operò allora un ragazzo di un tumore al collo, impiegando la sostanza e ottenendo un'anestesia efficace. Trattò poi altri pazienti ma non rese noti questi risultati se non nel 1849 quando ormai era già stata pubblicamente comunicata la scoperta dell'effetto analgesico dell'etere.

Il 10 dicembre 1844, Horace Wells, un dentista del Connecticut, durante uno spettacolo a base di gas esilarante, fece la stessa osservazione: una persona si era ferita ma non provava dolore. Nel 1845, Wells tentò una dimostrazione pubblica di estrazione dentaria indolore, ma commise l'errore di far inalare una quantità insufficiente di gas esilarante a un soggetto obeso dalla scarsa ventilazione. L'esperimento fallì.

Un altro dentista, William Thomas G. Morton, avendo compreso che il protossido d'azoto aveva un effetto incostante, ebbe l'idea di provare l'etere. Il 30 settembre 1846 riuscì a produrre anestesia in un intervento di estrazione dentaria; il 16 ottobre 1846 venne effettuato un secondo intervento chirurgico (asportazione di un tumore al collo) con pieno successo.

In Europa, nello University College Hospital di Londra, il 21 dicembre 1846, il famoso chirurgo Robert Liston eseguì pubblicamente, su un

paziente sottoposto ad anestesia, un intervento di amputazione sopra il ginocchio. Di fronte al vasto pubblico che si accalcava nella sala, l'etere venne somministrato al paziente, che perse conoscenza nel giro di pochi minuti e si svegliò poco dopo l'operazione, chiedendo quando sarebbe cominciato l'intervento. I giornali del Paese celebrarono la notizia. Il *People's Journal* di Londra scrisse: «... we have conquered pain!». In Italia la prima applicazione dell'etere come anestetico avvenne il 2 febbraio 1847 all'Ospedale Maggiore di Milano. Nello stesso anno cominciò a essere utilizzato anche il cloroformio, impiegato inizialmente dall'ostetrico di Edimburgo James Young Simpson per anestetizzare alcune pazienti durante il parto, il cui uso si diffuse poi anche per altri interventi.

L'anestesia periferica (locoregionale) attraverso l'iniezione di cocaina, venne introdotta nel 1884 dall'oculista austriaco Karl Koller che aveva letto una sfuggente osservazione di Sigmund Freud sull'effetto anestetico locale della sostanza.

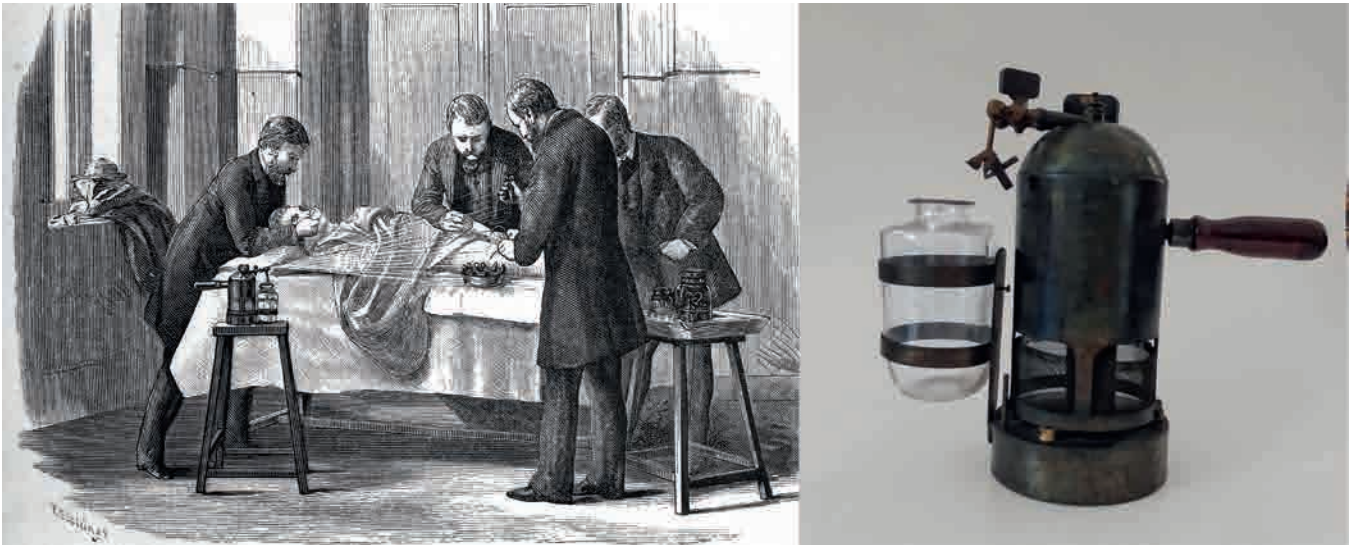
Con l'introduzione dell'anestesia si aprivano enormi prospettive alla chirurgia.

## Dall'antisepsi all'asepsi

Dobbiamo però ricordare che nei venti anni successivi all'introduzione dell'anestesia i risultati chirurgici, paradossalmente, peggiorarono. Gli interventi erano più frequenti e le sale operatorie più sporche e affollate che mai. La battaglia contro il dolore non era l'unico ostacolo che si opponeva al progresso della chirurgia. Costante era la minaccia rappresentata dalle infezioni e fu lunga e complessa la strada che portò all'affermarsi dei metodi antisettici.

La storia dell'antisepsi è profondamente legata a quella di Ignac Semmelweis, assistente nella prima clinica ostetrica presso l'università di Vienna verso la metà del XIX secolo. A quel tempo un vero e proprio flagello colpiva i reparti di maternità: la febbre puerperale. Poche ore dopo il parto, la malattia insorgeva con un'infezione locale dei genitali della madre e presto si diffondeva in tutto il corpo. Le madri presentavano febbre alta, dolore intenso ai genitali, polso accelerato e gonfiore addominale. La malattia era spesso letale: almeno il 10% delle donne colpite da febbre puerperale moriva a causa dell'infezione. Semmelweis fece allora una curiosa osservazione: nel suo ospedale c'erano due reparti di ostetricia e il tasso di mortalità in ciascuno dei due era molto diverso; in una maternità era del 10%, mentre nell'altro reparto era del 3%. Semmelweis notò che la prima corsia coincideva con l'area d'insegnamento per gli studenti di medicina: i medici e gli studenti facevano l'esame clinico, con l'esplorazione ginecologica, dopo aver passato ore in sala anatomica, sezionando cadaveri. Al contrario, il secondo reparto era utilizzato per la formazione delle ostetriche, che non eseguivano le autopsie. Semmelweis quindi formulò una teoria in base alla quale la febbre puerperale era la conseguenza di una sorta di "avvelenamento da cadavere", vale a dire della trasmissione di particelle cadaveriche ai genitali delle donne, attraverso gli studenti e i medici che non avevano curato l'igiene delle mani dopo le sedute dissezionarie nelle sale anatomiche. In conclusione, sostenne che il personale medico e gli studenti avrebbero dovuto lavarsi bene le mani, prima della visita, con una soluzione di calce clorata per evitare la contaminazione. Queste prescrizioni ebbero successo; nel 1848 la mortalità della prima corsia divenne inferiore a quella della seconda.

La procedura di Semmelweis fu accettata solo dopo la sua morte, quando Louis Pasteur e Robert Koch svilupparono la teoria microbiologica delle malattie contagiose, offrendo un quadro teorico alle affermazioni di Semmelweis.



**Fig. 1.4.** (a) Un'operazione chirurgica nel XIX secolo con l'utilizzo di tecniche antisettiche (da: Watson Cheyne. *Antiseptic surgery: its principles, practice, history and results*, 1882); (b) un nebulizzatore di Lister (Museo per la storia dell'Università, Pavia).

Un'altra figura importante nella storia dell'antisepsi è stato Joseph Lister, chirurgo di origine scozzese che comprese come la cosiddetta "cancrena ospedaliera", un'affezione spesso mortale, dipendesse da processi putrefattivi delle ferite dovuti a qualcosa di simile ai processi fermentativi studiati da Pasteur, che si potevano attribuire a origine batterica. Lister esaminò diverse sostanze capaci di distruggere i batteri e introdusse infine l'uso dell'acido carbolico, o acido fenico, in forma spray, nel trattamento delle ferite e nelle operazioni chirurgiche, riducendo significativamente l'incidenza della cancrena ospedaliera. Nel 1865 utilizzò la sostanza nella cura di un ragazzino, James Greenlees, che era stato travolto da un carro, riportando una grave frattura esposta a una gamba, situazione per cui in genere era prescritta l'amputazione. Lister tentò di salvare l'arto, trattando la ferita con l'acido fenico. Sei settimane dopo il ragazzo poté uscire dall'ospedale camminando. Due anni più tardi Lister pubblicò i risultati delle sue esperienze, segnando la nascita del principio dell'antisepsi in chirurgia (Fig. 1.4).

Molti chirurghi si distinsero per l'applicazione di metodi antisettici. Tra questi i tedeschi Johann Nepomuk Ritter von Nussbaum e Richard von Volkmann, Theodor Billroth a Vienna e, in Italia, Enrico Bottini, attivo a Pavia e autore di testi dedicati all'argomento che pronosticavano come le nuove tecniche si sarebbero dimostrate fondamentali per gli sviluppi futuri della chirurgia addominale.

L'abbigliamento stesso dei chirurghi si avviava a un profondo cambiamento. Il grembiule di pelle indossato un secolo prima per evitare di sporcarsi di sangue durante le operazioni, cedeva il passo ai camici, indossati via via sempre più spesso sugli abiti civili. Tra il 1889 e il 1890 il chirurgo americano William Stewart Halsted introdusse i guanti di gomma. L'uso della mascherina si deve, negli stessi anni, all'austriaco Jan Mikulicz-Radecki. Ben presto cominciò inoltre ad affermarsi la sterilizzazione degli strumenti in autoclave.

## Nuove prospettive

Diversi strumenti vennero ideati per poter effettuare osservazioni all'interno del corpo umano: nel 1868 fu inventato l'esofagoscopio e fu eseguita la prima gastroscopia, nel 1895 fu inventato il rettoscopio.

La fine del secolo portò, con la scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad von Röntgen, nuove possibilità, nella diagnostica e nella progettazione degli interventi, impensabili fino a quel momento. Inizialmente i raggi X furono utilizzati per diagnosticare fratture o localizzare corpi estranei. All'inizio del Novecento fu introdotto l'impiego di mezzi di contrasto che permisero maggiori possibilità di indagine nelle parti molli del corpo umano.

Nella seconda metà dell'Ottocento, in Europa e in America, cominciarono a essere effettuate operazioni pionieristiche, grazie alle nuove opportunità offerte dall'anestesia e dall'antisepsi, che furono praticate in seguito con sempre maggior sicurezza. Si possono citare l'asportazione dell'appendice infiammata e dei calcoli dalla cistifellea, la rimozione dei tumori allo stomaco e la gastrectomia per ulcera gastrica. Per quanto riguarda l'apparato urinario, alla terribile litotomia si era affiancata la litotripsia (pioniere in questo campo era stato nella prima metà dell'Ottocento il francese Jean Civiale), grazie alla quale i frammenti dei calcoli, schiacciati con particolari strumenti, potevano essere espulsi con la minzione. La prima nefrectomia fu eseguita nel 1861. Agli interventi per l'asportazione della tiroide, nei quali fu un maestro lo svizzero Theodor Kocher, si affiancarono studi sul funzionamento della ghiandola, volti a comprendere la ragione di alcuni effetti collaterali permanenti (stanchezza, tendenza a ingrassare e turbe mentali) che affliggevano molti dei pazienti che si erano sottoposti all'operazione. La fisiologia degli ormoni tiroidei avrebbe presto chiarito molti meccanismi alla base di questa sintomatologia.

In Italia, Edoardo Bassini fu ideatore di una tecnica di sutura fondamentale per evitare complicanze nelle erniotomie inguinali e divenne uno dei maggiori rappresentanti della chirurgia addominale. Edoardo Porro ideò, nel 1876, con la prima amputazione cesarea utero-ovarica, un tipo di taglio cesareo pensato per salvare, oltre al bambino, anche la madre, in un momento in cui, in questo intervento, la mortalità delle donne sfiorava quasi il cento per cento dei casi, per emorragie e complicanze settiche. In seguito, grazie all'introduzione di opportune suture, fu possibile risparmiare l'utero.

Nel 1884, Francesco Durante, a Roma, asportò un meningioma. I tumori cerebrali cominciarono a essere asportati, sia pure in interventi altamente rischiosi. Sempre a Roma, nel 1896, Guido Farina effettuò la prima operazione al cuore, suturando una grave ferita da taglio [6,10].



## Gli sviluppi della chirurgia a partire dal XX secolo

Gli straordinari progressi compiuti dalla chirurgia ottocentesca aprirono la strada a una trasformazione dei confini entro i quali si era sempre ritenuto di dover rimanere. L'antica idea che la chirurgia potesse occuparsi solo di mali "esterni" appariva assurda di fronte ai nuovi interventi. Tre "santuari" erano stati violati con operazioni nella cavità addominale, in quella toracica e dentro la scatola cranica. La chirurgia cominciò a sviluppare nel XX secolo nuovi approcci e tecniche rivoluzionarie, facendo proprio il principio di non limitarsi ad asportare parti malate, ma di tentare di ripristinare il normale funzionamento degli organi, anche attraverso trapianti e protesi.

Pionieri nel campo della *neurochirurgia* furono Sir Victor Horsley, autore di molti scritti su lesioni, malattie dell'ipofisi, midollo spinale e cervello; il norvegese Vilhelm Magnus; lo svedese Herbert Olivecrona che insegnò neurochirurgia al Karolinska Institut di Stoccolma e fu esperto nel trattamento di tumori e patologie vascolari; il suo successore Lars Leksell che mise a punto la *chirurgia stereotattica* e il *bisturi a radiazioni*, e l'americano Harvey Cushing. Quest'ultimo, formatosi a Yale, Harvard e, in seguito, nell'ospedale John Hopkins di Baltimora, fu allievo di William Halsted. Fu un chirurgo straordinario; riuscì a ridurre con l'introduzione di molti perfezionamenti, la mortalità legata agli interventi sul cervello e fu un vero e proprio culto per i suoi allievi. Tra i suoi lavori sono da ricordare quelli che trattano della classificazione dei tumori cerebrali e il testo del 1912, *The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri*, nel quale è descritta anche la sindrome che porta il suo nome. Fu, tra l'altro, uno dei primi medici americani a utilizzare i raggi X.

Per quanto riguarda la *chirurgia vascolare*, e in particolare il trattamento degli aneurismi, va ricordato Alexis Carrel, il quale dimostrò la possibilità di sostituire un tratto dell'aorta con un segmento di un'altra arteria o vena e inventò un metodo per suturare due vasi, finalizzato a evitare la formazione di trombi. Le sue ricerche furono premiate, nel 1912, con l'assegnazione del premio Nobel. Fu anche inventore di una soluzione antisettica, la soluzione Carrel-Dakin, e un precursore degli studi sul cuore artificiale.

Negli *interventi al torace*, una questione da affrontare era quella dei problemi dovuti alla pressione dell'aria che, una volta aperto il torace, può provocare il collasso di uno o di entrambi i polmoni. Padre della chirurgia toracica è considerato il chirurgo tedesco Ernst Ferdinand Sauerbruch. Per poter operare evitando il collasso polmonare ideò, nella clinica universitaria di Breslau, una "camera pneumatica a bassa pressione" nella quale il chirurgo poteva operare adjuvato da un assistente. Successivamente si ricorse, allo stesso scopo, a una pressione positiva all'interno del polmone, ottenuta con respirazione controllata per intubazione tracheale. Sauerbruch fu in seguito primario all'ospedale della Charité a Berlino; la sua figura scientifica, tuttavia, fu in parte oscurata da un atteggiamento non ostile al nazismo e, nella vecchiaia, da una forma di aterosclerosi che nella sua fase iniziale compromise alcuni aspetti del suo lavoro.

Un procedimento chirurgico fu quello ideato da Carlo Forlanini per il trattamento della tubercolosi polmonare, il cosiddetto "pneumotorace terapeutico", che fu la prima cura efficace per la malattia. La tubercolosi porta alla formazione di cavità infette, responsabili del deterioramento fisico del paziente, oltre che del contagio. Il procedimento induceva il collasso del polmone malato, mettendolo a riposo, introducendo gas inerti (azoto o aria filtrata) tra i due strati della pleura, dando tempo alle lesioni polmonari di cicatrizzarsi.

Si tentarono inoltre altri approcci chirurgici alla malattia, con l'asportazione delle costole, in modo da favorire il collasso del polmone, o con l'asportazione del polmone stesso o di una parte di esso.

Nel 1933 fu eseguita la prima resezione del polmone per cancro.

Tra la fine dell'Ottocento e l'inizio del Novecento furono eseguiti i primi *interventi al cuore*, fino a quel momento considerati impossibili. A partire dal 1920-30 si tentarono diverse operazioni per ovviare alla stenosi mitralica, fino alla messa a punto della cosiddetta *commisurotomia aperta* negli anni Cinquanta del XX secolo. Si trattava di un intervento che durava pochissimo ed era perciò possibile operare sul cuore pulsante. Per altre operazioni che richiedevano un tempo maggiore, invece, il rischio era quello di una lesione cerebrale dovuta alla mancanza di afflusso di sangue al cervello. Furono prese in considerazione diverse ipotesi, a partire dal raffreddamento del corpo del paziente per ridurre il fabbisogno di ossigeno, che però si rivelava una soluzione insufficiente nel caso di lunghi interventi. Il medico americano John Gibbord Jr. ideò un metodo che consisteva nel sostituire temporaneamente il cuore con una macchina cuore-polmone, scollegando il cuore dal resto della circolazione e arrestandolo con uno shock elettrico per consentire l'operazione.

A metà del XX secolo furono gettate le basi dell'angiografia che consentì di determinare la sede di un'ostruzione vascolare che poteva causare un infarto miocardico. Nel 1967 venne impiantato dall'argentino René Gerónimo Favaloro il primo bypass aorto-coronarico, grazie al quale la mortalità dei pazienti affetti da patologie cardiache si ridusse considerevolmente. Un'altra tecnica inventata da Andreas Gruntzig prevedeva la dilatazione del vaso con un palloncino (PTCA, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Nel 1960 venne brevettato il *pacemaker*, impiantato nello stesso anno su un uomo per consentire una regolazione del ritmo del cuore.

I primi tentativi di un *trapianto d'organo* vennero sperimentati all'inizio del Novecento da Emerich Ullmann, attivo all'università di Vienna, che nel 1902 effettuò con successo un autotrapianto di rene in un cane. Altri successivi interventi, tuttavia, non ebbero un esito positivo e Ullmann interruppe la sperimentazione dopo il fallito tentativo di trapiantare il rene di un maiale su un paziente terminale per malattia renale.

Nei primi anni Cinquanta del XX secolo il biologo e zoologo britannico Peter Medawar e l'australiano Frank Macfarlane Burnet osservarono come il cortisone fosse in grado di contrastare il rigetto. Per i loro studi sul sistema immunitario e sul rigetto degli organi trapiantati i due studiosi furono insigniti del premio Nobel nel 1960. Medawar si interessò tra l'altro di trapianti di pelle umana (soprattutto in caso di ustioni) e di nervi. In seguito altre sostanze, quali l'azatioprina (1959) e la ciclosporina (1978), risultarono più efficaci come immunosoppressori.

Nel 1954 un'équipe di cui facevano parte l'americano John Hartwell Harrison e Joseph Murray (il quale, per questo e altri lavori, ricevette il Nobel nel 1990) effettuò il primo trapianto di reni sull'uomo (i due pazienti erano gemelli). In seguito ebbe successo in un trapianto di rene prelevato da cadavere.

Nel 1963 venne eseguito, negli Stati Uniti, da Thomas Starzl il primo trapianto di fegato.

A partire dalla fine dell'Ottocento si effettuarono tentativi di trapianto del pancreas in caso di diabete, una malattia al tempo incurabile (l'insulina sarebbe stata scoperta solo nel 1922). Per molti anni, tuttavia, l'intervento fu considerato con poche possibilità di successo. Il primo trapianto di pancreas unito a un rene venne eseguito a Minneapolis, nel 1966 da Richard Lillehei e William Kelly.

Il primo trapianto di cuore fu eseguito da Christian Barnard nel 1967 a Città del Capo, in Sud Africa. L'operazione fece scalpore e costituì



una vera e propria pietra miliare nella chirurgia anche se la mortalità dei pazienti risultò per i primi anni estremamente elevata. L'americano Norman Edward Shumway effettuò lo stesso tipo di intervento pochi mesi dopo Barnard e nel 1981, insieme a Bruce Reitz, eseguì con successo il primo trapianto combinato cuore-polmone (la paziente sopravvisse per altri cinque anni). Il trapianto di midollo osseo venne

studiato negli anni Settanta del XX secolo dallo statunitense Edward Donnall Thomas, premiato nel 1990 con il Nobel per la medicina. Nel XX secolo la chirurgia ha visto una specializzazione sempre più marcata, differenziandosi in branche diverse, quali, oltre a quelle già citate, l'ostetricia/ginecologia, l'odontoiatria, l'oculistica, l'otorinolaringoiatria, l'ortopedia e la chirurgia pediatrica [10,25].

## I chirurghi e il premio Nobel

R. Dionigi\*

Il premio Nobel è una onorificenza di grande rilievo internazionale assegnata dal governo svedese. Il premio è attribuito annualmente a persone che si sono distinte nei diversi campi del sapere, per le loro ricerche, scoperte e invenzioni, per l'opera letteraria, per l'impegno in favore della pace mondiale «apportando considerevoli benefici all'umanità». È considerato il maggior riconoscimento dell'epoca contemporanea.

Il premio fu istituito in seguito alle ultime volontà di Alfred Nobel (1833-1896), industriale svedese e inventore della dinamite, volontà che furono firmate a Parigi il 27 novembre 1895. La prima assegnazione dei premi risale al 1901, quando furono consegnati il Nobel per la Pace, per la Letteratura, per la Chimica, per la Medicina e per la Fisica. Dal 1969 la Banca Nazionale di Svezia ha istituito anche il premio per l'Economia.

La prima cerimonia di consegna dei premi Nobel si tenne presso la vecchia Accademia Reale di Musica di Stoccolma nel 1901 (la cerimonia di consegna del Nobel per la Pace si tiene invece a Oslo); dal 1902, i premi sono sempre stati formalmente conferiti dal re di Svezia. Re Oscar II inizialmente ebbe alcune perplessità sul fatto che questi premi fossero assegnati a personalità straniere, ma successivamente cambiò idea dopo aver compreso il valore pubblicitario che questi premi avrebbero avuto per la sua nazione.

I premi vengono consegnati durante una cerimonia solenne che si tiene annualmente il 10 dicembre, anniversario della morte di Alfred Nobel. I nomi dei vincitori vengono comunque annunciati già a partire da ottobre dai differenti comitati e istituzioni che procedono alla selezione dei premiati. L'assegnazione del premio comporta anche la vincita di una somma di denaro, che aveva inizialmente lo scopo di permettere ai laureati di continuare il loro lavoro di ricerca senza doversi preoccupare della raccolta di fondi.

Il Nobel per la Medicina viene assegnato dall'Istituto Karolinska di Stoccolma. Sino al 1977 la procedura di valutazione e di selezione dei candidati era condotta da 19 membri dell'Istituto. Successivamente, con l'ampliamento della facoltà medica, la selezione dei candidati divenne sempre più problematica. Per di più nuove disposizioni legislative svedesi introdussero nelle istituzioni statali, e quindi anche nel Karolinska, membri esterni. Ciò ha reso sempre più difficile mantenere segrete le deliberazioni del comitato per il Nobel. Per queste ragioni, nel 1977 venne istituita una nuova organizzazione, la Nobel Assembly, che, pur essendo connessa al Karolinska, è giuridicamente e finanziariamente autonoma.

Prima di delineare gli straordinari contributi dei chirurghi ai quali è stato assegnato il premio Nobel, può essere interessante tracciare un breve profilo della vita del fondatore, Alfred Nobel.

### Alfred Nobel

Alfred Bernhard Nobel (Stoccolma, 21 ottobre 1833 – Sanremo, 10 dicembre 1896) (Fig. 1.5) è stato un chimico svedese. Discendente di Olof Rudbeck, scienziato e scrittore svedese del XVII secolo, nato in un'agiata famiglia di ingegneri, Nobel ricevette un'istruzione privata a Leningrado, dove la sua famiglia si trasferì quando era giovanissimo. Imparò diverse lingue, nelle quali si esprimeva correntemente: inglese, francese, tedesco, russo e svedese.

Nel 1850 lasciò la Russia per recarsi negli Stati Uniti, ove lavorò per diversi anni alle dipendenze di un altro ingegnere svedese, John Ericsson, noto per aver costruito la corazzata *USS Monitor*. Nel 1867 inventò la dinamite, riuscendo a far assorbire la nitroglicerina (inventata una ventina di anni prima dall'italiano Ascanio Sobrero) da una polvere inerte in modo da renderla maneggevole. La sua avveduta gestione

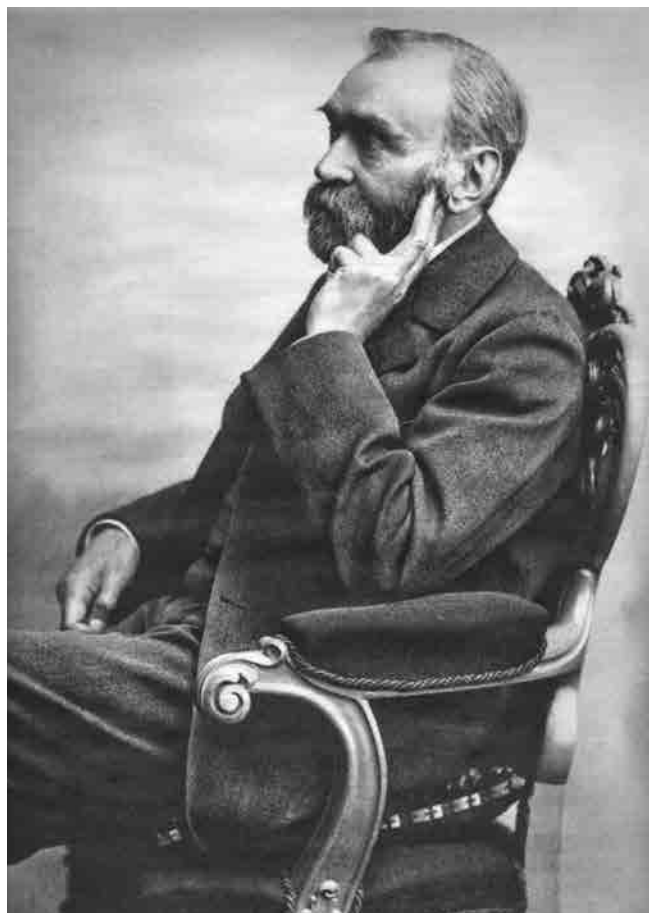


Fig. 1.5. Alfred Nobel.

\* Si ringraziano G. Dionigi, L. Boni, F. Rovera per il prezioso contributo alla precedente edizione del paragrafo.

della scoperta gli permise in breve tempo di aprire società e laboratori in una ventina di Paesi, tra i quali uno dei maggiori stabilimenti di produzione in Italia, ad Avigliana (TO). Acquisì la disponibilità di circa 350 brevetti, rendendo il suo gruppo finanziario uno dei più potenti del mondo occidentale. Ma l'apice del successo coincise con un evento tragico: durante un esperimento esplosivo in una delle sue fabbriche morì il fratello, mentre il padre, che assisteva all'esperimento, perse le gambe.

Nobel ebbe anche velleità letterarie e scrisse un certo numero di poesie e drammi; a un certo punto della sua vita pensò anche di dedicarsi esclusivamente a questa attività. Il 27 novembre del 1895 sottoscrisse il suo famoso testamento, con il quale istituiva quei riconoscimenti oggi noti come premi Nobel. Un anno più tardi morì per un'emorragia cerebrale nella sua casa di San Remo, nella Riviera Ligure.

Nobel istituì il famoso premio omonimo proprio perché si era accorto della terrificante potenza distruttiva della sua invenzione; in qualche modo volle rimediare al "danno" fatto con la premiazione dei personaggi che si erano distinti nelle discipline che in qualche modo sensibilizzano e aiutano l'uomo a vivere in modo più piacevole la propria vita. Tutti sanno cosa sia il premio Nobel, ma pochi, forse, associano questa prestigiosa onorificenza al nome di un chimico svedese inventore di una sostanza divenuta celeberrima per la sua grande utilità, ma anche per il suo terribile potere distruttivo: la dinamite. Questo esplosivo ha indubbiamente contribuito moltissimo al progresso dell'umanità (basti pensare alla sua applicazione nella costruzione di gallerie, ferrovie e strade), ma presenta pur sempre il rischio di essere usato per scopi diversi. Un problema che Nobel stesso percepì in modo pressante, tanto da precipitare in una grave crisi esistenziale.

## 1909: Emil Theodor Kocher

Emil Theodor Kocher nacque a Berna il 25 agosto 1841. Suo padre, ingegnere, fu un apprezzato professionista e gli insegnò a lavorare con continuità e tenacia. Grazie alle attenzioni di una madre molto premurosa e successivamente di una moglie generosa e servizievole riuscì a concludere con successo e in tempi brevi il liceo e l'università, laureandosi all'età di 24 anni. Come insegnanti di chirurgia ebbe Demme, Lücke, Billroth e Langenbeck.

Subito dopo la laurea fece diversi viaggi in Europa ed ebbe l'occasione di incontrarsi con Billroth a Vienna, Lister a Edimburgo e Pasteur a Parigi. In seguito alla chiamata di Lücke a Strasburgo, nel 1872 fu nominato, a soli 31 anni, professore ordinario di chirurgia e direttore della clinica chirurgica dell'università di Berna, dove rimase per 45 anni sino al pensionamento. Come assistente di Lücke e successivamente come *Privatdozent* pubblicò un lavoro sperimentale sull'emostasi (per torsione delle arterie) nel *Langenbeck's Archiv*, pubblicazione che venne particolarmente apprezzata da Billroth. In seguito a indagini morfologiche e anatomo-patologiche propose un nuovo metodo per la riduzione delle lussazioni di spalla che fu largamente utilizzato non solo per le lussazioni recenti, ma anche per le recidive.

Innumerevoli furono i contributi di Kocher in chirurgia. Lo si ricorda per le sue pinze emostatiche, le sue incisioni cutanee, per il trattamento dell'ernia inguinale, per la mobilizzazione del duodeno. Nel suo testo di chirurgia sono descritte tecniche di chirurgia addominale, di ortopedia e anche di neurochirurgia. Influenzato dagli insegnamenti di Lister prestò particolare attenzione alle complicanze infettive in chirurgia e in poco tempo, sotto la sua direzione, la clinica di Berna divenne il primo centro europeo ove la guarigione delle ferite avveniva per prima intenzione e senza drenaggi. I suoi contributi sulle infezioni

in chirurgia si avvalsero anche della collaborazione del batteriologo di Berna Ernst Tavel, con il quale, nel 1892, pubblicò a Basilea la seconda edizione di *Vorlesungen über chirurgische Infektionskrankheiten*.

Kocher tenne corsi di chirurgia anche a medici militari ed ebbe pertanto occasione di studiare sperimentalmente le ferite da arma da fuoco, così contribuendo allo studio degli effetti esplosivi dei proiettili. In collaborazione con von Schjering presentò ricerche originali sulla modalità di azione dei proiettili di piccolo calibro e ad alta velocità. Su questo argomento tenne, nel 1874, una lettura magistrale a Roma in occasione di un International Medical Congress.

Numerosi furono i contributi di Kocher alla chirurgia addominale. In *Magenresektion (La resezione gastrica)* egli descrive una nuova tecnica: la pilorectomia e la successiva gastroduodenostomia. In *Excisio recti (L'escissione del retto)* descrive la preliminare resezione del coccige, tecnica che era stata proposta inizialmente da Kraske e che Kocher estese con la resezione di un tratto di sacro. In *Choledocho-Duodenostomia interna (La coledoco-duodenostomia interna)* definisce la tecnica di asportazione dei calcoli biliari dalla parte terminale del coledoco. In *Mobilisierung des Duodenum (La mobilizzazione del duodeno)* delinea la tecnica di mobilizzazione tuttora utilizzata in diverse situazioni di patologia duodenale.

Indipendentemente da questi e da molti altri contributi sperimentali e clinici in molteplici settori della chirurgia, la scoperta che valse a Kocher il premio Nobel fu la conseguenza di ciò che può essere definito uno scherzo della natura. Infatti, per la mancanza di iodio nell'acqua e per la scarsità di alimenti, una rilevante quota della popolazione giovanile svizzera era, a quei tempi, affetta da voluminosi gozzi che necessitavano la tiroidectomia per evitare fenomeni compressivi sulla trachea. Kocher, associando la propria tecnica di antisepsi a una profonda conoscenza anatomica e a una meticolosa tecnica chirurgica, trattò con rara perizia più di 9.000 pazienti. Durante la sua carriera ridusse la mortalità perioperatoria dal 13% a meno dell'1%. La sua dissezione era sempre così meticolosa che nella maggior parte dei casi tutto il tessuto tiroideo veniva rimosso (contrariamente a quanto facevano altri grandi chirurghi dell'epoca, compreso Billroth) e, per ironia della sorte, Kocher ebbe l'occasione di descrivere una complicanza sino ad allora non descritta: il mixedema. Inizialmente egli definì questa condizione come *cachexia strumipriva* e la ritenne correlata a una lesione tracheale. Solo in seguito a una revisione accurata dei suoi casi, si rese conto che la complicanza era correlata alla completa rimozione del tessuto tiroideo, mentre era assente in quei casi ove erano presenti residui tiroidei. Queste osservazioni consentirono approfondimenti sulle funzioni della ghiandola tiroidea, chiarirono la patogenesi del cretinismo congenito ed endemico, del mixedema postoperatorio e crearono le premesse per la terapia sostitutiva. Per queste ragioni, nel 1909, venne assegnato a Kocher il premio Nobel per le ricerche riguardanti la fisiologia, la patologia e la chirurgia della tiroide, avendo inoltre creato le premesse per la terapia sostitutiva delle funzioni ghiandolari.

Kocher morì per insufficienza renale il 17 luglio 1917. Alla sua morte il famoso chirurgo britannico Sir Berkeley George Andrew, Lord Moy-nihan of Leeds disse di lui: «Il mondo perde il suo più grande chirurgo».

## 1911: Allvar Gullstrand

Allvar Gullstrand era un oculista svedese, vincitore del premio Nobel per la Medicina nel 1911 per i suoi studi sull'astigmatismo e sulla correzione chirurgica della cataratta. Il suo nome non sempre è incluso nella lista dei chirurghi che hanno ricevuto il Nobel poiché oculista,

tuttavia oggi vi è consenso nel considerare questi specialisti come membri della comunità chirurgica, dato che all'inizio del Novecento erano considerati chirurghi.

Allvar Gullstrand, primogenito di Pehr Alfred Gullstrand e di sua moglie Sofia Mathilda nata Korsell, nacque il 5 giugno 1862 a Landskrona, in Svezia. Frequentò le scuole di Landskrona e di Jönköping per poi iscriversi all'università di Uppsala, che lasciò nel 1885 per continuare gli studi di medicina a Vienna per un anno e quindi laurearsi a Stoccolma nel 1888. Per tre anni fu assistente del più famoso oculista svedese, il professor J.E. Widmark, e nel 1894, a soli 32 anni, divenne professore di oculistica presso l'università di Uppsala.

Gullstrand può essere considerato un autodidatta in un settore che egli stesso creò e che egli stesso definì: l'ottica geometrica e fisiologica. Le basi di questa nuova scienza furono esposte nel 1890 nella sua tesi *Bidrag till astigmatismens teori (Contributo alla teoria dell'astigmatismo)*. Le sue teorie furono successivamente confermate in tre opere: *Allgemeine Theorie der monochromatischen Aberrationen und ihre nächsten Ergebnisse für die Ophthalmologie (Teoria generale delle aberrazioni monocromatiche e il loro immediato significato in oftalmologia)*; *Die reelle optische Abbildung (La vera immagine ottica)*; *Die optische Abbildung in heterogenen Medien und die Dioptrik der Kristalllinse des Menschen (L'immagine ottica nei media eterogenei e il potere diottrico del cristallino)*.

In collaborazione con la Zeiss sviluppò lenti per la correzione dell'astigmatismo e per la sostituzione della cataratta estratta. Inventò un particolare fotometro per la misurazione precisa della minima quantità di luce percepibile da parte di pazienti con severe oftalmopatie. La scoperta che lo ha reso famoso rimane comunque l'oftalmoscopio, tuttora usato nella diagnosi delle più importanti patologie dell'occhio. Morì per un ictus il 28 luglio 1930, all'età di 68 anni.

## 1912: Alexis Carrel

Nel 1912, un anno dopo l'assegnazione del premio a Gullstrand, Alexis Carrel divenne il terzo chirurgo a ricevere il Nobel «per le sue ricerche sulle suture dei vasi e sui trapianti di organi».

Alexis Carrel nacque a Lione, in Francia, il 28 giugno 1873. Suo padre, che si chiamava anch'egli Alexis Carrel, era un uomo d'affari che morì quando il figlio era in giovane età. Alexis fu quindi cresciuto ed educato dalla madre, Anne Ricard. Si iscrisse a medicina presso l'università di Lione e qui si laureò nel 1900. All'inizio della carriera frequentò l'ospedale di Lione e contemporaneamente insegnò anatomia chirurgica nell'Istituto diretto dal professor Jean Léon Testut.

L'interesse di Carrel per la chirurgia vascolare si destò quando era ancora studente, nel 1894, in seguito all'attentato al Presidente della Repubblica francese Sadi Carnot, che venne ucciso da una coltellata che recise la vena porta. Secondo i migliori chirurghi di Francia sarebbe stato impossibile riparare la lesione e arrestare l'emorragia. Secondo Carrel, invece, se i chirurghi fossero stati in possesso della tecnica di sutura dei vasi avrebbero potuto salvare la vita di Carnot. Carrel espresse pubblicamente questa sua opinione e i chirurghi suoi superiori si dissociarono da essa.

Nel 1903 egli fu testimone di un altro drammatico evento che interferì negativamente con la sua carriera chirurgica. Mentre assisteva alcuni pellegrini infermi alle grotte di Lourdes, si prese cura di una donna in gravi condizioni, apparentemente per una grave forma di tubercolosi. Dopo essersi immersa nelle acque di Lourdes, la donna si riprese immediatamente e poi sopravvisse per altri 34 anni. Quando Carrel espose il caso ai suoi colleghi chirurghi fu deriso per la sua ingenuità e gli stessi colleghi infierirono su di lui al punto da impedirgli di supe-

rare per ben due volte l'esame previsto per essere accolto nella facoltà medica. Frustrato da questo atteggiamento, che non gli permetteva di prestare la propria opera nella sua Alma Mater, Carrel nel 1904 lasciò la Francia e si trasferì negli Stati Uniti, ove venne accolto nei laboratori di fisiologia dell'università di Chicago sotto la guida di G.N. Stewart. Le ricerche di Carrel riguardavano soprattutto la chirurgia sperimentale e il trapianto di tessuti e di organi. Già nel 1902 pubblicò sul *Lyons Medical* una tecnica per le anastomosi vascolari termino-terminali e nel 1910 dimostrò che i vasi sanguigni potevano essere conservati per lunghi periodi e successivamente essere innestati se mantenuti al freddo. Dopo aver affinato la tecnica delle anastomosi vascolari, egli trapiantò alcuni organi – in particolare tiroide e rene – in diverse posizioni nello stesso animale e anche da un animale all'altro. Per queste ricerche gli venne conferito il premio Nobel nel 1912.

In una lettera che scrisse a Theodor Kocher dopo il conferimento del Nobel, Carrel afferma: «[...] per quanto riguarda i trapianti omoplastici di organi, quali per esempio il rene, dopo qualche mese non ho riscontrato risultati positivi, mentre per i trapianti autoplastici i risultati furono sempre positivi. È assolutamente necessario che gli aspetti biologici di questo fenomeno vengano approfonditi e solo allora potremo prevenire la reazione di rigetto dell'organismo verso il nuovo organo». I rigorosi studi scientifici di Carrel continuarono senza alcuna pausa anche dopo il conferimento del Nobel. Egli considerò gli Stati Uniti la propria patria scientifica, ma mai rinnegò la cittadinanza francese, tanto che tornò sempre in Francia al servizio del proprio Paese in occasione delle due guerre mondiali. Morì a Parigi il 5 novembre 1944.

## 1914: Robert Bárány

Robert Bárány nacque a Vienna il 22 aprile 1876. Suo padre amministrava un'azienda agricola e sua madre, Maria Hock, figlia di un rinomato scienziato di Praga, influì notevolmente sul percorso culturale del figlio. Robert, primo di sei figli, in giovane età contrasse una tubercolosi ossea che condizionò gravemente le funzioni delle articolazioni del ginocchio e, probabilmente, fu anche alla base dei suoi interessi in campo medico. Dopo aver completato gli studi medici all'università di Vienna, per un anno divenne allievo del professor C. von Noorden, a Francoforte, e successivamente studiò neurologia e psichiatria con Kraepelin, a Friburgo. Ritornato a Vienna, entrò nella scuola di chirurgia diretta dal professor Gussenbauer e infine, nel 1903, divenne assistente nella clinica otorinolaringoiatrica diretta da Politzer, dove poté dedicarsi ai suoi due maggiori interessi: la neurologia e la chirurgia. Fu un seguace delle teorie di Flourens, Purkinje, Mach, Breuer e altri, interessandosi all'orecchio interno e in particolar modo alla fisiopatologia dell'apparato vestibolare dell'uomo. Altri ricercatori prima di lui, tra cui clinici famosi quali Purkinje e Ménière, avevano già dimostrato che varie forme di stimolazione, quali l'irrigazione del condotto uditivo esterno con acqua o con la rotazione del capo, così come alcune affezioni dell'orecchio interno, provocavano nistagmo, vertigini, capogiro e stordimento. Rimaneva incerta la patogenesi di questi disturbi. Gli studi sistematici di Bárány dimostrarono che il nistagmo era provocato sia dall'irrigazione di acqua fredda sia da quella di acqua calda, ma in direzione inversa, mentre l'irrigazione con acqua a temperatura corporea non provocava alcun effetto. Questa osservazione, definita reazione al calore, secondo Bárány era il risultato di modificazioni dell'endolinfa nei canali semicirculari, sia aumentando la sua gravità specifica con il freddo e provocando così un abbassamento del fluido, sia diminuendone la gravità specifica e causando un innalzamento del fluido. Queste osservazioni apparen-

temente così semplici, riportate da Bárány nel 1906 a soli 30 anni di età, gli valsero l'assegnazione del premio Nobel e consentirono per la prima volta la possibilità di valutare e definire il trattamento più adeguato delle malattie infiammatorie del labirinto, in modo tale che la mortalità «che è accertata essere del 30-50% è ora ridotta al minimo». Bárány contribuì anche a definire gli esami clinici indicativi per la diagnosi dei disturbi dell'equilibrio e per meglio chiarire alcune delle relazioni esistenti tra cervelletto e labirinto. Egli fu informato del conferimento del Nobel nel 1914, mentre si trovava prigioniero in un campo di concentramento russo. Infatti, in qualità di chirurgo civile, era stato assegnato all'esercito austriaco e in quel periodo svolse attività neurochirurgica trattando in particolare i traumi cranici. Grazie all'intervento personale del principe Carlo di Svezia, tramite la Croce Rossa, fu liberato dal campo di concentramento nel 1916 e il premio gli venne consegnato a Stoccolma dal re di Svezia.

Malgrado i suoi successi, la comunità scientifica austriaca fu molto critica nei suoi confronti, accusandolo soprattutto di non aver mai citato nei suoi studi i contributi di altri ricercatori le cui osservazioni si ponevano alla base delle sue scoperte. Queste critiche, in verità, si mostrarono infondate, ma nonostante ciò, Bárány, deluso, abbandonò l'Austria e si trasferì in Svezia per continuare i propri studi. L'8 aprile 1936, a Uppsala, pochi istanti prima di un convegno scientifico in onore del suo sessantesimo compleanno, fu colpito da ictus e morì.

### 1923: Frederick Grant Banting

Frederick Grant Banting fu il primo di due chirurghi canadesi a ricevere il premio Nobel (nel 1923 il Nobel fu assegnato a Charles Brenton Huggins). In gioventù sembrava volesse diventare sacerdote, successivamente decise di laurearsi in medicina all'università di Toronto, ove conseguì anche la specialità in ortopedia. Si arruolò nei Royal Canadian Army Corps e partecipò alla prima guerra mondiale. Ritornò in Canada nel 1919 e, incuriosito da un articolo in cui si descriveva l'atrofia pancreatica conseguente alla legatura del dotto pancreatico, suppose che la legatura del dotto potesse essere utilizzata per isolare l'insulina dalle cellule insulari residue. Nel 1920 espone questa sua teoria a John James Richard Macleod, professore di fisiologia all'università di Toronto, il quale in più circostanze si dichiarò in disaccordo, per poi cedere infine alle insistenze di Banting prima di recarsi in Scozia per le vacanze estive. In quell'occasione accolse definitivamente Banting nei suoi laboratori e gli associò un giovane studente in medicina allora interno presso i laboratori di fisiologia, Charles H. Best. Durante i primi esperimenti, i due giovani ricercatori legarono il dotto pancreatico con del catgut riassorbibile, ma dopo alcune settimane il filo di sutura si dissolse e il dotto si riaprì. Successivamente legarono il dotto con dei fili di seta e osservarono che il pancreas andava incontro a un processo di atrofia e che l'estratto dell'organo così atrofizzato era in grado di curare dei cani che erano diventati diabetici in seguito a pancreatectomia totale. Il principio attivo contenuto nell'estratto venne chiamato *isletin*. Quando Macleod tornò dalle vacanze le ricerche dei due erano terminate ed egli, pur molto scettico, ritenne i loro studi di grande rilievo; il suo contributo consistette nel cambiare il termine *isletin* in *insulin*. A quel punto Macleod reclutò J.B. Collip del dipartimento di biochimica per affinare la tecnica di isolamento del nuovo ormone. Dopo 8 mesi dall'inizio dell'attività sperimentale avvenne con successo la prima somministrazione di insulina nell'uomo, che Banting così descrisse: «[...] Il paziente era pallido ed emaciato, pesava solo 27 kg; i suoi muscoli erano flaccidi, aveva perso quasi tutti i capelli [...] l'alito odorava

di acetone, le urine erano ricche di zucchero e la sua glicemia era altissima. Si poteva prevedere il suo decesso in pochi giorni o, nella migliore delle ipotesi entro qualche settimana [...] Iniettammo nel sottocutaneo del giovane una piccola dose di insulina in soluzione. In poche ore i livelli ematici di glucosio discesero del 25% e altrettanto avvenne per lo zucchero nelle urine. A intervalli regolari la dose di insulina fu aumentata gradualmente sino al termine della seconda settimana, quando il ragazzo divenne più vivace e attivo. Il suo aspetto migliorò notevolmente e lui stesso disse di sentirsi più energico [...]». Il potenziale impatto di questi studi venne subito riconosciuto e Banting divenne in breve una celebrità nella comunità scientifica internazionale. Fu nominato primo professore e direttore del nuovo dipartimento di ricerche mediche dell'università di Toronto, con uno stipendio annuale di 6.000 dollari.

Il premio Nobel, da dividere equamente con Macleod, fu conferito a Banting nel 1923 all'età di 32 anni. Banting fu meravigliato dal fatto di dover condividere il premio e, per protesta, decise di dividere la sua parte con Best. Macleod, a sua volta, divise la sua parte con Collip.

La conflittualità tra Banting e Macleod non ebbe mai termine e, quando quest'ultimo lasciò Toronto per diventare professore di fisiologia all'università di Aberdeen, sua città natale, Banting si rifiutò persino di partecipare al pranzo d'addio del professore.

Banting continuò la propria attività di ricerca e l'esercizio della professione a Toronto, compiendo ricerche sulla silicosi e sul cancro. Allo scoppio della seconda guerra mondiale fu nominato coordinatore delle ricerche biomediche di interesse bellico per le forze armate del Nord America. Nel 1941 progettò un modello di tuta pressurizzata per la Royal Air Force inglese. Lasciò quindi il Canada come unico passeggero a bordo di un bimotore, ma poco dopo il decollo problemi al motore costrinsero il pilota a rientrare, obbligandolo a effettuare un atterraggio di fortuna. Il pilota rimase illeso e due membri dell'equipaggio morirono sul colpo; Banting rimase in coma per 20 ore e morì il 21 febbraio 1941, quattro giorni prima dell'arrivo dei soccorsi.

### 1949: Antonio Caetano de Abreu Freire Egas Moniz

Antonio Caetano de Abreu Freire Egas Moniz nacque ad Avanca, in Portogallo, il 29 novembre 1874. Dopo aver frequentato la Escola do Padre José Ramos e il Collegio de S. Fiel dos Jesuitas, si laureò presso la facoltà di medicina dell'università di Coimbra. Si specializzò in neurologia a Bordeaux e a Parigi. Nel 1902 divenne professore presso il dipartimento di neurologia a Coimbra, ma ben presto lasciò l'incarico per dedicarsi all'attività politica. Infatti, nel 1903 fondò il Partido Centrista Republicano e ne fu rappresentante nel parlamento portoghese dal 1903 al 1917. Più tardi divenne ambasciatore del Portogallo a Madrid (1917) e ministro degli esteri nel 1918. Nel frattempo proseguì nell'attività clinica e nell'insegnamento della fisiologia e dell'anatomia, diventando nel 1911 professore di neurologia nella nuova università di Lisbona.

Nel 1920 abbandonò la politica e si dedicò a tempo pieno alla medicina e alla ricerca. Nel 1927 sviluppò l'angiografia cerebrale, una tecnica che consentiva la visualizzazione dei vasi cerebrali e che divenne fondamentale nella diagnosi di lesioni cerebrali e nella definizione della strategia chirurgica da adottare. Nel 1935 fu presente a un congresso di neurologia tenutosi a Londra, durante il quale vennero presentate alcune ricerche di C.F. Jacobsen e John F. Fulton, i quali dimostrarono che la leucotomia in due scimpanzé aveva ridotto notevolmente il loro comportamento aggressivo senza



alcun indesiderato effetto collaterale. Da questa osservazione Moniz, con una certa temerarietà, decise di eseguire nel 1936 la prima leucotomia prefrontale nell'uomo. Utilizzando un "leucotomo" da lui stesso perfezionato, eseguì in ciascuno dei due emisferi cerebrali sei sezioni delle connessioni della corteccia prefrontale con il resto del cervello. A suo parere, i primi 40 pazienti così trattati ebbero risultati accettabili, pur ammettendo che la procedura chirurgica non era stata di grande beneficio, date le condizioni mentali di avanzato deterioramento dei pazienti. La sua conclusione fu: «La leucotomia prefrontale è un'operazione semplice, sempre sicura, che può in taluni casi essere un trattamento efficace dei disordini mentali». Moniz non seguì per lungo tempo i suoi pazienti e le valutazioni dell'efficacia del trattamento venivano fatte solo per un breve periodo. Era comunque profondamente convinto che le sezioni chirurgiche delle fibre dei lobi frontali, pur provocando un deterioramento del comportamento e della personalità, fossero comunque necessarie per trattare gli effetti debilitanti delle gravi malattie mentali. Nel 1936 scrisse la prima relazione sulla lobotomia intesa quale trattamento psichirurgico delle gravi sindromi mentali. Sempre nel 1936 venne ferito con un'arma da fuoco da un paziente ostile e per il resto della vita fu costretto su una sedia a rotelle. Nel 1949 condivise il premio Nobel con Walter Rudolf Hess «per aver scoperto il valore terapeutico della leucotomia in alcune psicosi». All'epoca questo intervento chirurgico divenne molto popolare, non essendo ancora noto alcun trattamento farmacologico altrettanto efficace.

Moniz continuò la propria attività psichirurgica sino alla morte, nel 1955, nel momento in cui la sua tecnica iniziava a perdere credito e a essere persino vietata in alcuni Paesi.

### 1949: Walter Rudolf Hess

Walter Rudolf Hess nacque a Frauenfeld, nella Svizzera orientale, il 17 marzo 1881. Come studente di medicina frequentò diverse università: Losanna, Berna, Berlino, Kiel e Zurigo, ove si laureò nel 1906. Sebbene il suo desiderio fosse sempre stato quello di diventare un fisiologo, all'inizio della carriera fu assistente in chirurgia e infine si specializzò in oculistica. Nel 1912 decise tuttavia di abbandonare l'attività clinica, che aveva comunque perseguito con grande profitto, per dedicarsi interamente alla ricerca, a Bonn, sotto la guida di Justus Gaule, allievo di Carl Ludwig, fondatore della moderna fisiologia, e di Max Vernworn. Allo scoppio della prima guerra mondiale prestò servizio al fronte nell'esercito tedesco come chirurgo. Al termine delle ostilità, nel 1917, all'età di 36 anni, fu nominato, pur dovendo superare molte opposizioni, direttore dell'Istituto di fisiologia dell'università di Zurigo. All'inizio si dedicò ad alcune ricerche sulla fisiologia dell'apparato respiratorio e sugli effetti emodinamici della viscosità del sangue, dimostrando che alcuni soffi cardiaci sono da porsi in relazione con l'anemia, e suppose che ciò fosse dovuto a un'augmentata viscosità del sangue responsabile di turbolenza endocavitaria cardiaca.

Gli studi che lo condussero all'assegnazione del Nobel ebbero inizio nel 1924. Nella conferenza che egli tenne in occasione dell'assegnazione del premio disse di essere sempre stato interessato «[...] ai meccanismi neuronali per mezzo dei quali le attività degli organi interni si adattano alle continue modificazioni, e agli adattamenti che si instaurano fra i diversi organi [...]». Da tempo si era a conoscenza che il centro delle attività nervose autonome era il diencefalo. Hess fu quindi capace di tracciare una vera e propria mappa delle singole funzioni del diencefalo. Per i suoi esperimenti si avvale di gatti, introducendo degli elettrodi nell'area cerebrale che di volta in volta veniva

investigata. Al risveglio dell'animale dall'anestesia, si procedeva alla stimolazione o all'ablazione dei foci selezionati. Adottando questo modello sperimentale Hess fu in grado di riprodurre alcune funzioni autonome spontanee quali la salivazione, le modificazioni pupillari o la defecazione. Egli osservò anche che queste funzioni complesse non si limitavano alle reazioni caratteristiche del sistema nervoso autonomo, ma comportavano di necessità anche reazioni da parte della muscolatura scheletrica, come, per esempio, quale espressione della postura di tipo difensivo, i tentativi di sfuggire a un attacco ecc. Per la prima volta, quindi, fu possibile localizzare con precisione le aree cerebrali che regolano diverse funzioni corporee.

Hess condusse questi studi ininterrottamente per un periodo di 25 anni e li riassunse e presentò in alcune monografie, che furono pubblicate nel 1947 e nel 1948. L'anno successivo gli venne conferito il premio Nobel.

All'età di 70 anni lasciò la cattedra di fisiologia, ma continuò a pubblicare i risultati delle sue ricerche. Morì, all'età di 92 anni, il 22 agosto 1973.

### 1956: Werner Theodor Otto Forssmann

Werner Theodor Otto Forssmann nacque a Berlino il 29 agosto 1904. Dopo aver frequentato l'Askaniische Gymnasium, si iscrisse all'università di Berlino, ove si laureò in medicina nel 1929 per poi specializzarsi in chirurgia presso l'August Viktoria Heim, un piccolo ospedale di Eberswalde, vicino alla capitale. Durante la sua formazione come chirurgo, Forssmann fu deluso in più circostanze dall'impossibilità di valutare direttamente la funzione cardiaca o di somministrare direttamente nella cavità cardiaca alcuni farmaci senza dover ricorrere alla puntura percutanea. Dopo avere osservato su una rivista scientifica un disegno in cui alcuni fisiologi francesi stavano ai lati di un cavallo apparentemente sano tenendo in mano un sottile tubo che era stato introdotto nel cuore dell'animale attraverso la vena giugulare, Forssmann si convinse che la stessa tecnica poteva essere usata anche nell'uomo. Per questioni esclusivamente estetiche ritenne che nell'uomo fosse meglio utilizzare una vena del braccio.

Pertanto, quando ancora era un giovane specializzando in chirurgia, chiese il permesso di tentare il cateterismo cardiaco nell'uomo. Il direttore della scuola, Richard Schneider, gli consigliò di eseguirlo dapprima su animali da esperimento, ma Forssmann si rifiutò e propose di effettuarlo su se stesso. Schneider glielo proibì, per cui il giovane chirurgo suggerì di eseguire la procedura su un paziente in fin di vita. Schneider non accettò nemmeno questa proposta, che sarebbe apparsa temeraria ai più perché contraria ai principi etici e avrebbe certamente creato uno scandalo.

Forssmann decise di procedere comunque sperimentando la nuova tecnica su se stesso. Ritenne che un catetere ureterale potesse essere appropriato in questa circostanza e ben sapeva che tutta la strumentazione necessaria era comunque conservata nella sala operatoria sotto la responsabilità di un'infermiera di nome Gerda Ditzen. Egli cercò per alcuni giorni di instaurare un rapporto di amicizia con la donna, e nelle sue memorie scrisse: «Incominciai a girare attorno a Gerda come un gattino gira attorno a una scodella piena di crema».

Essendo venuta a conoscenza che Schneider non aveva concesso a Forssmann il permesso di eseguire l'esperimento su se stesso, Gerda Ditzen si offrì come volontaria per questo primo tentativo e Forssmann si disse d'accordo. Pertanto, nell'estate del 1929, Gerda Ditzen preparò la sala operatoria con tutta la strumentazione necessaria, emozionata all'idea che sarebbe entrata nella storia della medicina. Permise a Forssmann di legarle braccia e gambe al tavolo operatorio.

Il giovane chirurgo, in anestesia locale, fece una piccola incisione in corrispondenza della vena antecubitale e vi introdusse il catetere ureterale «[...] senza alcuna resistenza per tutta la sua lunghezza, ovvero 65 cm», come si legge nel suo resoconto. A quel punto, nonostante si fosse spazientita, la Ditzen acconsentì a fare diverse rampe di scale per recarsi in radiologia a confermare il posizionamento del catetere nell'atrio destro.

Questa impresa avrebbe potuto rappresentare una pietra miliare nella moderna cardiologia, ma all'inizio Forssmann fu severamente criticato per aver adottato temerariamente una tecnica che comportava rischi apparentemente inaccettabili.

In seguito egli eseguì diversi altri cateterismi cardiaci e anche un'angiografia con mezzo di contrasto su se stesso. Infine, scoraggiato dalle continue critiche e dall'ostilità dei colleghi, abbandonò queste ricerche e si dedicò all'urologia. La tecnica del cateterismo cardiaco rimase nel dimenticatoio fino a quando due medici, André Cournand e Dickson Richards, del Presbyterian and Bellevue Hospitals di New York, entrarono in collaborazione per perfezionare la tecnica. Solo 12 anni dopo il primo tentativo di Forssmann, nel 1941, Cournand e Richards adottarono definitivamente la tecnica nell'uomo.

Nel 1956, 27 anni dopo la temeraria impresa, Forssmann riemerse dall'oscurità per condividere con Cournand e Richards il Nobel. Egli ricevette allora grandi onori dai suoi concittadini e nel 1956 venne nominato professore onorario di chirurgia e urologia all'università Johannes Gutenberg di Mainz, in Germania. Tuttavia, poiché i colleghi non gli dimostrarono mai simpatia, deluso e amareggiato tornò a fare l'urologo in una piccola comunità di campagna. Morì di infarto mentre si trovava alle terme nella Foresta Nera, il 1° giugno 1979.

### 1966: Charles Brenton Huggins

Charles Brenton Huggins nacque il 22 settembre 1901 ad Halifax, nella Nuova Scozia. Nel 1924 si laureò in medicina ad Harvard. Dopo aver completato la specializzazione in chirurgia all'università del Michigan, nel 1927 venne chiamato come membro fondatore della nuova facoltà di medicina dell'università di Chicago. Al suo arrivo il direttore del dipartimento di chirurgia Dallas Pheister lo incoraggiò a dedicarsi all'urologia, sebbene Huggins non avesse ricevuto una formazione specifica in questa disciplina. Dopo aver «imparato a memoria» alcuni trattati di urologia in tre settimane, l'urologia per lui divenne «la regina delle scienze» e si trovò a essere uno degli urologi più famosi del tempo. Fu pertanto promosso direttore della divisione di urologia e tenne questa cattedra per 25 anni. Nel 1951 lasciò l'incarico per diventare direttore del Ben May Laboratory for Cancer Research, da lui fondato. La realizzazione di questo importante centro di ricerca fu possibile grazie alla cospicua donazione di un certo Ben May, che fece fortuna in Alabama con il commercio del legname. L'attività di ricerca di Huggins si rivolse prevalentemente al controllo endocrino dell'apparato urogenitale maschile, in particolare della ghiandola prostatica. Fu soprattutto colpito dall'osservazione che la castrazione in periodo prepuberale preveniva lo sviluppo del cancro prostatico. Dopo aver isolato chirurgicamente la prostata del cane, egli fu in grado, per la prima volta, di raccogliere le secrezioni della ghiandola per eseguire un'accurata analisi biochimica. In tal modo dimostrò che le secrezioni della ghiandola subivano in modo differente l'effetto di alcuni ormoni: aumentavano per azione degli androgeni e diminuivano per azione degli estrogeni. Questa osservazione, di grande rilievo, fu alla base della sua scoperta successiva, ovvero la possibilità di rallentare la crescita del carcinoma prostatico con la manipolazione ormonale.

Nei primi anni Quaranta Huggins pubblicò le sue prime eccezionali osservazioni riguardanti gli effetti dell'orchietomia e della terapia ormonale esogena in pazienti con cancro prostatico metastatizzato, riportando una remissione delle lesioni nell'80% dei casi e una frequente radicale scomparsa della sintomatologia dolorosa durante il trattamento.

Avendo inoltre osservato che, in seguito all'orchietomia, i livelli di cortisolo plasmatici rientravano nella norma, ipotizzò una relazione tra la funzione adrenocorticale e la progressione del cancro prostatico. Di conseguenza, propose la surrenectomia bilaterale nei casi di cancro avanzato senza risposta alle altre terapie. Negli anni Cinquanta condusse studi analoghi per il carcinoma della mammella, confermando che era possibile condizionare la crescita di questi tumori con la manipolazione ormonale, e fu il primo chirurgo a eseguire la surrenectomia bilaterale per il cancro della mammella metastatizzato.

Nel 1966 ricevette il premio Nobel per le sue ricerche sperimentali riguardanti le relazioni esistenti tra secrezione ormonale e crescita neoplastica e per le loro applicazioni pratiche in clinica. Le conclusioni di Huggins a questo riguardo furono: (1) alcuni tipi di cellule neoplastiche differiscono in modo evidente dalle cellule da cui derivano nei confronti della risposta alle modificazioni ormonali; (2) alcuni tumori sono ormono-dipendenti e le cellule neoplastiche muoiono quando viene a mancare l'azione di ormoni specifici; (3) alcuni tumori possono scomparire quando si somministrano nella dose appropriata composti a elevata attività endocrina.

Huggins continuò la propria attività di ricerca nei suoi laboratori per molti anni e morì a Chicago, nella sua casa di Hyde Park, il 12 gennaio 1997.

### 1990: Joseph E. Murray

Joseph Murray nacque a Milford, nel Massachusetts il 1° aprile 1919. Nel 1943 si laureò in medicina ad Harvard. Dopo un breve periodo di internato in chirurgia al Peter Bent Brigham Hospital di Boston, fu chiamato al servizio militare nel servizio di chirurgia plastica del Valley Forge General Hospital, in Pennsylvania. Fu in questo periodo che, utilizzando innesti cutanei prelevati da familiari o da cadavere per il trattamento temporaneo di gravi ustioni in soldati provenienti dal fronte, mostrò grande interesse alla biologia dei trapianti di tessuti e di organi. Fu particolarmente incuriosito dal fatto che in questi pazienti, così gravemente debilitati, il rigetto degli allotrapianti era inaspettatamente rallentato. Il suo direttore, James Barrett Brown, ipotizzò che un rigetto più rapido dell'innesto cutaneo potesse essere correlato a maggiori differenze genetiche tra donatore e ricevente. A questo proposito informò Murray che la sopravvivenza degli innesti cutanei tra gemelli omozigoti sembrava essere indefinita. Quella osservazione parve avere un significato premonitore, poiché in meno di 10 anni da allora avrebbe portato al primo trapianto di rene tra gemelli omozigoti.

Dopo il congedo dall'esercito, nel 1947, Murray ritornò al Peter Bent Brigham Hospital per terminare la specializzazione in chirurgia; successivamente, per perfezionarsi in chirurgia plastica, andò prima al Boston Veteran Affairs e quindi al New York Hospital. Tornato al Peter Bent Brigham Hospital egli fu incoraggiato dal suo direttore, Francis Moore, a collaborare con l'équipe di David Hume, che nel frattempo aveva già messo a punto la tecnica chirurgica per poter eseguire il trapianto di rene nell'uomo.

Nell'autunno del 1954 Richard Herrick, un paziente affetto da grave insufficienza renale, fu ricoverato al Peter Bent Brigham Hospital

accompagnato da un fratello gemello apparentemente sano. Murray eseguì due innesti cutanei incrociati ai due fratelli per confermare l'identità genetica fra i due. In attesa di un possibile intervento di trapianto, il comitato etico si riunì e dopo lungo dibattito diede parere favorevole. Il 23 dicembre 1954 Joseph Murray, all'età di 35 anni, eseguì con successo il primo trapianto di rene nell'uomo. Per quasi 8 anni la funzione renale dell'organo trapiantato fu del tutto normale, dopo di che la nefropatia iniziale si ripresentò nell'organo trapiantato portando a morte il paziente.

Murray ricevette il premio Nobel nel 1990 non solo per aver eseguito il primo trapianto renale nell'uomo, ma anche per aver portato a ter-

mine, nel 1959, il primo trapianto renale fra parenti geneticamente differenti utilizzando la *total body irradiation* come terapia antirigetto e successivamente, nel 1962, per aver eseguito il trapianto fra individui non imparentati usando farmaci chemioterapici immunosoppressori. Joseph Murray continuò la propria attività di ricerca e clinica nell'ambito della trapiantologia e della chirurgia plastica per più di 20 anni dopo il primo trapianto di rene eseguito nel 1954.

Nel 1971 lasciò la divisione trapianti nello stesso ospedale, che ora si chiama Brigham and Women Hospital, per dedicarsi alla chirurgia ricostruttiva e all'attività di ricerca.

È deceduto a Boston nel 2012 all'età di 93 anni a seguito di un ictus.

## Lecture suggerite

### Storia della chirurgia

- [1] Gazzaniga V, Marinozzi S. Strumenti per la trapanazione del cranio. Una storia di lunga durata. *GIOT*. 2015;41:246-51.
- [2] Bernardini F, Tuniz C, Coppa A et al. Beeswax as dental filling on a neolithic human tooth. *PLoS One*. 2012 Sep;7(9):e44904.
- [3] Attinger P. La médecine mesopotamienne. *J Med Cuneif*. 2008 Jan;11-12:1-96.
- [4] Brawanski A. On the myth of the Edwin Smith papyrus: is it magic or science? *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Dec;154:2285-91.
- [5] Feldman RP, Goodrich JT. The Edwin Smith surgical papyrus. *Child's Nerv Syst*. 1999 Jul;15(6-7):281-4.
- [6] Cosmacini G. La vita nelle mani. Storia della chirurgia. Roma-Bari: Laterza; 2003.
- [7] Daremberg C. La médecine dans Homère. Paris: Didier; 1863.
- [8] Mazzarello P. Appunti di storia della medicina. Corso Golgi. Università di Pavia.
- [9] Roselli A. La chirurgia ippocratica, saggio introduttivo e traduzioni di Amneris Roselli. Firenze: La Nuova Italia; 1975.
- [10] Haeger K. Storia illustrata della chirurgia. Roma: Il Pensiero Scientifico; 1989.
- [11] Gazzaniga V. La medicina antica. Roma: Carocci; 2014.
- [12] Corbellini G. Storie e teorie della salute e della malattia. Roma: Carocci; 2014.
- [13] Di Gerio M. Studio sugli strumenti chirurgici del Museo archeologico di Napoli. Rivista di studi pompeiani. 2014;25:93-110.
- [14] Ghirelli G. Un ambulatorio medico antico: due libri recenti sul "Chirurgo di Rimini". *Papyrotheke*. 2010;(1):81-96.
- [15] Amr SS, Tbakhi A. Abu Al Qasim Al Zahrawi (Albucasis): pioneer of modern surgery. *Ann Saudi Med*. 2007;27(3):220-1.
- [16] Pouchelle MC. Corpo e chirurgia all'apogeo del medioevo. Genova: Il Melangolo; 1990.
- [17] Garbarino MC. "Per il bene dell'umanità sofferente". La chirurgia di Giovanni Alessandro Brambilla (1728-1800). Milano: Cisalpino; 2019.
- [18] Cunningham AR. La rivoluzione scientifica: i domini della conoscenza. La medicina. Treccani. Storia della scienza. 2002;5:685-700.
- [19] Dunn P. The Chamberlen family (1560-1728) and obstetric forceps. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Nov;81(3):F232-4.
- [20] Grmek M. Storia del pensiero medico occidentale. Roma: Editori Laterza; 2007.
- [21] Dionigi R. Giovanni Battista Palletta (1748-1832): protochirurgo all'Ospedale Maggiore di Milano. Milano: Cisalpino; 2016.
- [22] Nestor P. Baron Dominique Jean Larrey 1766-1842. *JEPHC*. 2003 Oct;1(3-4).
- [23] Fitzharris L. L'arte del macello: come Joseph Lister cambiò il mondo raccapricciante della medicina vittoriana. Milano: Bompiani; 2017.
- [24] Thorwald J. Il secolo della chirurgia. Milano: Feltrinelli; 1958.
- [25] Porter R. The greatest benefit to mankind. London: Fontana Press; 1999.
- [5] Belloni L. Per la storia della medicina. Sala Bolognese: Forni; 1980.
- [6] Bellucci C. Storia della anestesiologia. Padova: Piccin; 1982.
- [7] Canguilhem G. Il normale e il patologico. Torino: Einaudi; 1998.
- [8] Castiglioni A. Storia della medicina. Milano: Unitas; 1927.
- [9] Dente CJ, Feliciano DV. Alexis Carrel (1873-1944). *Arch Surg* 2005 Jun; 140(6):609-10.
- [10] Dionigi R. Recent advances in liver surgery. Austin, Texas: Landes Bioscience; 2009.
- [11] Forssmann WTO. Experiments on myself: memoirs of a surgeon in Germany. New York: St Martin's Press; 1974, pp. 102-8.
- [12] Gullstrand A. Presentation speech. In: Nobel Foundation, ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921. Amsterdam: Elsevier Publishing Co; 1967.
- [13] Hess W. Nobel lecture. In: Nobel Foundation, ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942-1962. Amsterdam: Elsevier Publishing Co; 1964.
- [14] Huggins CB. Propositions in hormonal treatment of advanced cancers. *JAMA* 1965;192:1141-5.
- [15] Isepponi O, Huwiler V, Boschung V. Theodor Kocher's surgical and clinical case presentations. *Bull Hist Med* 2004;78:192-4.
- [16] Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel Prize winners in surgery: part 1. *Am Surg* 1981;47:195-200.
- [17] Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel prize winners in surgery: part 2. *Am Surg* 1982;48:191-6.
- [18] Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel prize winners in surgery: part 3. *Am Surg* 1982;48:287-92.
- [19] Jain KM, Swan KG, Casey KF. Nobel prize winners in surgery: part 4. *Am Surg* 1982;48:495-500.
- [20] Malinin TI (Ed). Surgery and life: the extraordinary career of Alexis Carrel. San Diego: Harcourt Brace Jovanovich; 1979.
- [21] McDonald DA, Hess WR. The control of the autonomic nervous system by the hypothalamus. *Lancet* 1951;260:627-31.
- [22] Meade RH. An introduction to the history of general surgery. Philadelphia: WB Saunders Co; 1968.
- [23] Moore FD. A Nobel award to Joseph E. Murray: some historical perspectives. *Arch Surg* 1992;127:627-32.
- [24] Morris JB, Schirmier WJ. The "right stuff": five Nobel prize winning surgeons. *Surgery* 1990;108:71-80.
- [25] Murray JE. The first successful organ transplants in man. In: Terasaki PI (Ed). History of transplantation, thirty-five recollections. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1991.
- [26] Pazzini A. Storia della medicina. Milano: Società Editrice Libreria; 1947.
- [27] Schuck HR, Sohlman R, Ostirling A et al. Nobel: the man and his prizes. Norman (Okla.): University of Oklahoma Press; 1951.
- [28] Shryock RH. Storia della medicina nella società moderna. Milano: ISEDI; 1977.
- [29] Starzl TE. History of clinical transplantation. *Word J Surg* 2000;24:759-82.
- [30] Steckelberg JM, Vliestra RE, Ludwig J et al. Werner Forssmann (1904-1979) and his unusual success story. *Mayo Clin Proc* 1979;54:746-8.
- [31] Valdoni P. Chirurgia. Roma: Enciclopedia del Novecento I; 1975, pp. 770-88.
- [32] Valdoni P. Chirurgia. Roma: Enciclopedia del Novecento VIII (Suppl.); 1989, pp. 172-271.
- [33] Zimmerman LM, Veith I. Great ideas in the history of surgery. Baltimore: William and Wilkins Co; 1961.

### I chirurghi e il premio Nobel

- [1] AA.VV. La storiografia medica in Italia tra 1800 e 1950: uomini e idee. Padova: Abbazia Pisani; 1985.
- [2] Armocida G, Zanobio B. Storia della medicina. Milano: Masson; 2002.
- [3] Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts. 1922. *J Lab Clin Med* 1990 Feb; 115(2):254-72.
- [4] Bárány R. Nobel lecture, September 11, 1916. In: Nobel Foundation, ed. Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1901-1921. Amsterdam: Elsevier Publishing Co; 1967.





Claudio Rugarli

# La clinica e il suo metodo

1

*“Quell'uomo così insignificante, così comune, assumeva – durante i brevi momenti in cui doveva decidere, in cui i rischi connessi ai due diversi trattamenti si affrontavano dentro di lui finché non optava per l'uno o per l'altro – una specie di grandezza simile a quella di un generale che, individuo affatto ordinario per il resto della sua vita, dimostra una toccante fermezza quando è in gioco la sorte della patria, quando, dopo aver esitato un istante, trae la conclusione militarmente più saggia e comanda “Fronte a est”.*

M. Proust, *Alla ricerca del tempo perduto*  
(a proposito del dottor Cottard), trad. di G. Raboni

## SALUTE E MALATTIA. LA NOSOLOGIA

Esistono concetti, largamente diffusi nel linguaggio comune, dei quali tutti pensano di conoscere il significato, ma di cui solo pochi saprebbero dare una definizione non ambigua.

È questo il caso dei concetti di salute e malattia, che sono complementari, in quanto la definizione del primo implica anche quella del secondo, inteso come assenza o deviazione.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la salute è un perfetto benessere fisico, mentale e sociale, e la malattia sarebbe un venir meno di questo stato. Ma si tratta di una definizione troppo vaga, per la quale un uomo con famiglia a carico che perde il posto di lavoro e, in conseguenza di questo, si trova in un disagio sociale (e forse anche psichico), dovrebbe essere definito malato; il che appare eccessivo. Più aderente alla realtà sembra essere la definizione di salute espressa nella cosiddetta Carta di Ottawa, un documento elaborato in occasione della conferenza internazionale tenutasi nel 1986 in quella città canadese. “Grazie a un buon livello di salute – sostiene il documento – l'individuo e il gruppo devono essere in grado d'identificare e sviluppare le proprie aspirazioni, soddisfare i propri bisogni, modificare l'ambiente e adattarvisi”.

Una prima definizione della malattia è che si tratta di un'alterazione transitoria o permanente del corpo che implica un peggioramento della qualità della vita e/o della prospettiva di sopravvivenza di un individuo. Un'ipertrofia prostatica benigna peggiora certamente la qualità di vita di un uomo, che soffre di disuria e pollachiuria, ma non mette in pericolo la sua sopravvivenza, mentre un carcinoma prostatico fa anche questo; una neoplasia polmonare in fase iniziale può non dare sintomi e perciò non avere influenza sulla qualità della vita di chi ne è affetto, ma di certo comporta il rischio di un esito mortale e, se non trattato con successo, riduce significativamente la sua prospettiva di sopravvivenza.

Una complicazione di questa definizione riguarda le malattie di competenza psichiatrica. Per le psicosi è facile superarla ammettendo che le alterazioni sono nel cervello, che è sempre parte del corpo; per le nevrosi, invece, la definizione è più complicata, dato che, sebbene pure queste derivano da attività cerebrali, è dubbio che siano dovute a reali alterazioni somatiche, analizzabili morfologicamente e funzionalmente. Perciò le nevrosi sono territorio riserva-

to più allo psicologo clinico che al clinico medico ma ne parleremo a proposito delle malattie funzionali.

La definizione sopra data può suggerire l'idea che la malattia sia analoga al guasto di una macchina che ne inceppi il funzionamento. Su questo tema è stato scritto moltissimo dai filosofi della scienza, elaborando, tra gli altri, il concetto che la malattia sarebbe una deviazione dal progetto dell'evoluzione biologica per la specie umana. La macchina sarebbe in questo caso il corpo, il cui buon funzionamento servirebbe ad assicurare un'esistenza in armonia con i progetti di vita di ciascuno e prolungata nei limiti previsti dalla evoluzione biologica per la specie umana. Ma questa analogia è fuorviante: del funzionamento e degli eventuali guasti di una macchina prendono coscienza solo osservatori posti al suo esterno, mentre della malattia a prenderne coscienza sono, spesso prima e più degli osservatori esterni (tra cui i medici), soprattutto i soggetti che ne sono affetti. Questo implica che la malattia ha un aspetto diverso per i malati e per i medici. Per i primi la sua presenza interferisce con i progetti di vita, che non sono gli stessi per tutti gli individui, e fa sì che il solo approccio meccanicistico nei suoi riguardi non sia adeguato. Perciò, una definizione appropriata di salute è “una idoneità del corpo allo svolgimento dei progetti di vita di una persona” e la malattia è il suo venir meno, concetto che sembra in armonia con quanto sostenuto nella Carta di Ottawa. Tuttavia, i progetti di vita di una persona possono essere eterogenei e di impatto molto variabile e, se venissero ostacolati, potrebbero andare, per fare un esempio, dal dover affrontare gravi sacrifici nel caso di una malattia invalidante o, addirittura, a esito infausto, alla rinuncia di una momentanea gratificazione, come potrebbe essere il caso di chi, per un'influenza, fosse costretto a rinunciare a uno spettacolo teatrale in buona compagnia. Ne consegue che, a parità di guasti nella macchina corporea, la malattia è differente da una persona all'altra, pur essendoci inidoneità corporee di indubbia gravità per tutti. Ma i medici, al contrario, hanno la necessità di oggettivare i fenomeni morbosi con i quali si confrontano, per giovare di regole prognostiche e terapeutiche che valgano per tutti. Perciò, mentre per i malati la malattia è un'esperienza esistenziale, per i medici è una costruzione intellettuale per i quali, anzi, non basta la malattia al singolare, che definisce un attributo di una persona, ma ci sono “le malattie”, forme considerate rappresentative dei più importanti tipi di questi attributi e perciò elencate nell'indice dei libri di testo. Non bisogna dimenticare questo dualismo, e chi lo trascura non è solamente poco umano, ma è anche un cattivo medico.

Per la verità, in passato, si era affermata la cosiddetta "concezione ontologica delle malattie", sostenuta per la prima volta esplicitamente da Teofrasto Bombast di Hohenheim, detto Paracelso, vissuto tra il 1493 e il 1541. Secondo questo autore, le singole malattie, diagnosticate dal medico e diverse l'una dall'altra, erano entità naturali classificabili. E, un secolo e mezzo dopo, Thomas Sydenham, vissuto tra il 1624 e il 1689, sosteneva che la malattia fosse un fenomeno del tutto simile a quelli studiati dagli altri naturalisti, come i botanici e gli zoologi. Ma il vero fondatore della nosologia fu Carl Linnaeus (Linneo, 1707-1778) che classificò le malattie con lo stesso criterio applicato per le specie vegetali e animali, dividendole in 11 classi, 37 ordini e 375 specie. Una versione moderna di questa concezione, cosiddetta ontologica, è che le malattie indicate nella nosologia siano nomi dati ai "guasti" della macchina del corpo. Ma questa idea sottovaluta in misura importante la difficoltà di procurarsi una conoscenza esauriente di queste alterazioni, le quali interagiscono anche con altri fattori, genetici o ambientali, che differiscono da un individuo all'altro.

Quello che invece è importante nella definizione di malattia che abbiamo dato, e che contraddice la concezione ontologica, è, come si è già detto, che si tratta di un attributo del corpo e non di una sostanza che vi si sovrappone. È vero che le cause di malattia, soprattutto nel caso delle malattie infettive, sono assolutamente sostanziali, ma non bisogna confondere le cause con le malattie vere e proprie. Al di là della causa vi è molto altro nel processo patologico (la costituzione geneticamente determinata dell'ammalato, la sua risposta immunitaria, e altri fattori sovrapposti) e sono ben noti casi di soggetti portatori sani di microrganismi che in altri individui possono provocare affezioni molto gravi. Tuttavia, nell'opinione popolare le malattie sono considerate come entità sostanziali. È facile sentire qualcuno dire che ha un parente ricoverato in ospedale con, per esempio, una brutta polmonite. Questo è un errore nel quale il medico non deve cadere perché di sostanziale ci sono solo viventi ammalati, mentre le malattie elencate dagli indici dei trattati di medicina sono soltanto costruzioni intellettuali elaborate per fini pratici dalla scienza medica. E, infatti, questi indici, che costituiscono quella che chiamiamo *nosologia*, cambiano nel tempo, non solo per la comparsa di nuove entità morbose (come la sindrome da immunodeficienza acquisita, o AIDS), ma anche per l'acquisizione di più aggiornate conoscenze che portano a riformulare la classificazione, cancellando alcune voci e aggiungendone altre.

Per dare una definizione rigorosa di malattia che il medico deve diagnosticare mi riferirò alla teoria degli "insiemi", importante in matematica e in logica. Come è noto, per insieme, inteso non come avverbio ma come sostantivo (o "classe", che ne è un sinonimo), si intende una collezione di oggetti, ma tale che per qualsiasi di quelli esistenti sia possibile dire se ne fa parte o no e, almeno in certi casi, in quale misura. Ebbene, le malattie elencate nelle classificazioni nosologiche non sono altro che nomi attribuiti a insiemi di ammalati accomunati da alcune caratteristiche stabilite a priori in base alle conoscenze delle scienze mediche e alla praticità della loro rilevazione. È questo il motivo per cui, oltre che di malattie, io preferisco parlare di classi nosologiche che, spesso, sono definite dal nome

di chi per primo ne ha descritto le caratteristiche e stabilito i limiti. Da ciò una serie di eponimi, come malattia (meglio non dire morbo che è parola che spaventa gli ammalati!) di Basedow o di Graves, di Addison, di Cushing, di Hodgkin, di Parkinson e così via. La diagnosi consiste nello stabilire di quale di questi insiemi, o classi nosologiche, è elemento un particolare ammalato. Questo è molto importante dal punto di vista pratico perché implica che per quel particolare ammalato valgono tutte le regole prognostiche e terapeutiche che sono state accertate per la classe di cui fa parte. Tuttavia, non bisogna dimenticare che, pur potendo essere accomunati dall'essere membri di una stessa classe nosologica, i soggetti che ne fanno parte sono diversi l'uno dall'altro, tranne che per i criteri che caratterizzano la classe.

È interessante riflettere su come vengono costruite le classi nosologiche: una classificazione tradizionale è quella anatomica, per apparati (le malattie dell'apparato circolatorio, quelle dell'apparato respiratorio ecc.), o per meccanismi funzionali (le malattie metaboliche, quelle immunopatologiche ecc.). Ma si tratta di insiemi troppo vasti e perciò la diagnosi riguarda i loro sottoinsiemi, non più divisibili ai fini pratici, almeno sulla base delle conoscenze scientifiche del tempo, e costruiti sulla base di elementi costitutivi. Questi sono, come indicato con sottotitoli nei libri di testo, *l'eziologia*, ossia la causa, la *patogenesi*, ossia il meccanismo che le determina, la *fisiopatologia*, vale a dire le alterazioni del funzionamento di organi o apparati che è in atto, e *l'anatomia patologica*, che indica le alterazioni morfologiche delle strutture corporee. I libri di testo riportano anche i sintomi, i segni e le alterazioni degli esami strumentali e di laboratorio, caratteristici di ciascuna classe nosologica, ma questi non sono elementi costitutivi, bensì ne sono le conseguenze che, però, sono di particolare importanza perché rappresentano ciò che appare ed è a disposizione del medico per fare la diagnosi. Di questo parleremo a proposito degli indicatori diagnostici.

Naturalmente, ciò che appare è collegato a ciò che è in atto, soprattutto alla fisiopatologia, ma esiste un polimorfismo dei viventi, anche degli umani, che fa sì che da un individuo a un altro ci siano variazioni, quantitative o qualitative, lievi ma significative, anche, come si è detto, nell'ambito degli elementi costitutivi di una stessa classe nosologica. Ne consegue che ciò che appare, e che può essere percepito dal clinico, può non essere lo stesso in soggetti diversi anche per una stessa diagnosi. Questo è un punto importante sul quale torneremo.

Bisogna ammettere che l'adozione dei criteri con i quali vengono individuate le classi nosologiche non obbedisce a un solo principio razionale, ma è largamente empirica e costruita con attenzione ai fini pratici. Ogni classe nosologica è definita da una peculiare combinazione della qualità dei suoi elementi costitutivi, anche se ciascuno di questi, indipendentemente dagli altri, può essere lo stesso tra diverse classi. Per fare solo un esempio, una patogenesi infiammatoria può essere alla base di infezioni, malattie immunopatologiche, reazioni da corpo estraneo o altri meccanismi.

Tuttavia, vi sono casi nei quali alcuni elementi condivisi tra diversi insiemi di ammalati sono particolarmente appariscenti, come è il caso dei sintomi e segni e della fisiopatologia che li determina, e allora questi insiemi,



anche se differenti per gli altri elementi costitutivi, sono unificati in una singola classe nosologica indicata non più con il termine linguistico di malattia, ma con quello di sindrome. Questo termine viene però impiegato con una certa larghezza: infatti, se è giustificato parlare di sindrome nefrosica (che può essere dovuta a forme particolari di glomerulonefrite, ma anche a nefropatia diabetica o amiloidosi), o anche, come talora è d'uso, in casi in cui solamente l'eziologia è ignota, non sarebbe appropriato il termine di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). In quest'ultimo caso, tutti gli elementi costitutivi dell'insieme degli ammalati che ne sono affetti sono ben noti e peculiari, perciò sarebbe corretto denominare questa classe nosologica con il termine di malattia (ma è finita la stagione degli eponimi) piuttosto che con quello di sindrome. Ma in questo caso, come in altri simili, valgono fattori storici e il termine di sindrome, attribuito prima che se ne sapesse di più su una certa condizione morbosa, non viene abbandonato. Perciò, se si accetta la definizione sopra data di classi nosologiche, che si chiamino malattie o sindromi è di poca importanza.

Questa concezione della nosologia fatta di classi si scontra, però, col caso delle malattie rare (dette anche orfane), che si presentano come evenienze poco numerose, o addirittura come singolarità. Ne parleremo più avanti, ma credo che il concetto precedentemente espresso possa essere ritenuto corretto se ci si riferisce non solo agli insiemi storicamente accertati, ma anche a quelli che possono, almeno teoricamente, essere dei modelli di insiemi nuovi, indipendentemente dal fatto che si possa o no riuscire a costituirli.

Occorre riconoscere che per la nosologia le malattie sono considerate solo come guasti di una macchina e che è completamente trascurato il loro aspetto soggettivo, lasciato alla sensibilità e alla comprensione umana dei medici. Per questo motivo alcuni, specialmente tra gli specialisti con forti connotazioni tecniche, si dimenticano del tutto di questo problema. Si tratta chiaramente di un grave errore che è la causa principale delle incomprensioni al momento esistenti tra i malati e la medicina scientifica moderna, nonostante i suoi innegabili successi.

Resta infine da dire che in futuro, probabilmente, la nosologia di cui ho parlato sarà superata. Infatti, i recenti progressi sulla caratterizzazione genomica dei singoli pazienti e l'ausilio dei computer nella trattazione di informazioni tanto numerose da non potere essere gestite dalla mente umana (di questo parlerò oltre), potranno portare a quella che viene definita "medicina di precisione", con la quale ogni ammalato verrà classificato biologicamente nella sua identità e non più come elemento di un insieme. Ma per questo i tempi non sono ancora maturi, se mai lo saranno del tutto, e la diagnosi non può fare a meno delle attuali generalizzazioni, il cui limite è di riunire in singoli insiemi soggetti che sono comunque differenti l'uno dall'altro.

Si deve, tuttavia, aggiungere che dei tentativi di strutturare diversamente la nosologia sono in atto da parte di alcuni autori che hanno fatto ricorso alla *scienza della complessità*, sviluppatasi negli ultimi decenni. I sistemi complessi di questa scienza sono caratterizzati dalle seguenti proprietà: (1) presenza di numerosi elementi interagenti, (2) assenza di linearità delle interazioni, (3) comparsa a livello globale di proprietà emergenti, (4) capacità di auto-

organizzazione. Per linearità si intende che l'interazione da un elemento all'altro avviene in successione, mentre con la sua assenza si vuol invece indicare che molte interazioni sono simultanee, così da potere essere rappresentate graficamente non da una linea, ma da una rete. Da ciò è derivata la "teoria delle reti", la quale, alle verifiche sperimentali, ha dimostrato interessanti capacità emergenti di auto-organizzazione. Le reti possono essere rappresentate da "grafi", ossia da una loro espressione visiva, costituita da nodi collegati da linee, ma più comunemente restano a livello di una costruzione mentale astratta nella quale i nodi sono oggetti e i collegamenti sono relazioni (sono anche stati elaborati modelli matematici per studiarle). L'auto-organizzazione consiste nel fatto che nelle reti si trova una minoranza di nodi con molti collegamenti (*hub*) che si contrappone a una maggioranza di nodi che di collegamenti ne ha pochi. La teoria delle reti ha già avuto applicazioni in diversi campi: sociali (relazioni di amicizia), alimentari (rapporti preda-predatore), internet (connessioni) e persino per quanto riguarda la citazione di articoli scientifici e la partecipazione di attori agli stessi film. In medicina è stata utile in epidemiologia, per quanto riguarda la diffusione delle malattie, e nello studio del metabolismo, con nodi e legami rappresentati da substrati e complessi enzimatici.

Alcuni autori hanno pensato di applicare la teoria delle reti alla nosologia, ma non è ancora il momento e agli studenti basti sapere che quella attuale non è definitiva e che sono in atto tentativi di superare una nosologia che alcuni definiscono "osleriana" (dal nome di William Osler, un celebre clinico morto in tarda età nel 1919).

Personalmente considero con molta cautela queste proposte. Tuttavia, ho considerato utile parlare di questi lavori perché penso che lo studio della complessità e l'adozione della teoria delle reti, sia pure in contesti diversi dalla nosologia, stiano già avendo un ruolo in medicina ed è bene che lo studente sappia di che cosa si tratta. Per esempio, le reti neurali e le reti neurali computazionali sono funzioni statistiche già impegnate nell'apprendimento automatico e nell'apprendimento profondo (si veda oltre).

Si aggiunga che, comunque, con il ricorso all'intelligenza artificiale è verosimile che la nosologia venga ulteriormente riformata nel futuro.

### COMPLESSITÀ CLINICA CONNESSA ALLA MULTI-MORBILITÀ\*

Parlando del procedimento diagnostico, discuteremo più avanti il principio dell'unificazione, una delle regole empiriche, dettate dall'esperienza clinica oltre che dal buon senso, che ogni medico dovrebbe utilizzare nel proprio ragionamento diagnostico. Questa regola stabilisce che le manifestazioni cliniche che riscontriamo nel singolo paziente sono probabilmente riferibili a una sola classe nosologica piuttosto che alla coesistenza di due o più condizioni morbose. La coesistenza di due o più condizioni morbose nello stesso individuo, che definiamo rispettiva-

\* A cura di R. Pardi.



mente co-morbilità e multi-morbilità, aumenta di molto la complessità clinica del paziente che abbiamo di fronte e rende assai più complicati per il medico sia l'approccio diagnostico sia il processo decisionale riguardante le scelte terapeutiche.

Tuttavia, l'invecchiamento progressivo della popolazione ha fatto sì che alcune malattie croniche, tipiche dell'età più avanzata, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva, le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, le sindromi ansioso-depressive, il diabete mellito, le malattie croniche osteoarticolari di tipo infiammatorio o degenerativo e il cancro, siano oggi non solo più frequenti che in passato, ma anche più spesso presenti contemporaneamente nello stesso paziente. Si stima che la co- o la multi-morbilità per queste condizioni sia osservabile nel 25-50% dei pazienti oltre i 65 anni di età, sia da parte dei medici di medicina generale sia in ambiti specialistici come quello psichiatrico o geriatrico.

La multi-morbilità può essere concettualizzata come un sistema complesso che risulta dall'interazione di molte componenti, di tipo genetico, ambientale, socioeconomico e comportamentale, ciascuna delle quali presenta un'estrema variabilità nella popolazione. Proprio come nei sistemi complessi, l'interazione tra queste componenti non è lineare, non è cioè semplicemente il risultato della somma algebrica delle singole componenti, e vi sono proprietà emergenti che il medico dovrà considerare. Per esempio, alcune condizioni morbose possono coesistere in un paziente perché condividono una base genetica predisponente e determinati aspetti patogenetici, come nel caso dell'obesità, dell'insulino-resistenza e delle malattie cardiovascolari, mentre in altri casi hanno un peso maggiore i fattori socioeconomici e psicologico-comportamentali. Una tipica proprietà emergente del sistema complesso rappresentato dalla multi-morbilità è poi la possibile interazione tra i farmaci assunti per trattare ciascuna condizione. È stato per esempio stimato che, in base alle linee guida prevalenti, un paziente anziano affetto da osteoporosi, osteoartrosi, ipertensione arteriosa, diabete e insufficienza cardiaca, una condizione tutt'altro che infrequente, dovrebbe assumere almeno 12 diversi farmaci e sottoporsi a una decina di trattamenti non farmacologici, il che evidentemente crea problemi legati agli effetti collaterali di ciascun farmaco, alle interazioni tra farmaci e, non ultimo, alla disponibilità del paziente ad affrontare in modo continuativo un tale *tour de force*. È stato sottolineato che la medicina basata sull'evidenza, da cui scaturiscono linee guida piuttosto rigide alle quali il medico dovrebbe attenersi per formulare la diagnosi e attuare le conseguenti scelte terapeutiche, sottovaluta la frequenza e la complessità delle multi-morbilità. Per illustrare questo concetto possiamo considerare in che modo le condizioni di co-morbilità influenzano le decisioni su come trattare l'ipertensione arteriosa. Mentre la scelta di un farmaco anti-ipertensivo può essere relativamente semplice, in base alle linee guida correnti, quando un paziente non ha condizioni di co-morbilità, il processo decisionale diventa più complesso quando in un paziente coesistono due o più condizioni croniche, a causa dei potenziali rischi e benefici derivanti dalle interazioni tra farmaci. Per esempio, i diuretici tiazidici, spesso utilizzati nel trattamento iniziale del paziente iperteso,

possono essere dannosi in un paziente affetto da artrite gottosa perché riducono l'escrezione renale di acido urico e aumentano il rischio di attacchi di gotta, ma gli stessi farmaci possono essere benefici in un paziente con osteoporosi perché diminuiscono l'escrezione di calcio e possono aumentare la densità minerale ossea. Quindi sia la gotta sia l'osteoporosi contribuiscono alla complessità clinica della gestione dell'ipertensione arteriosa, perché influenzano le decisioni sui farmaci che andrebbero utilizzati in base alle linee guida prevalenti.

Per far fronte a questa complessità, alcuni hanno proposto ed elaborato linee guida specificamente dedicate alla diagnosi e alla gestione delle condizioni di multi-morbilità. Per esempio, "l'indice delle co-morbilità di Charlson", inizialmente pubblicato nel 1987 e recentemente aggiornato e revisionato, propone di classificare le co-morbilità secondo indici di gravità e di mortalità associati alle varie condizioni morbose, "pesate" singolarmente o qualora esse siano contemporaneamente presenti nel paziente. Questo e altri indici stabiliscono dei criteri di priorità che il medico dovrebbe seguire per attuare le proprie scelte terapeutiche, tenendo conto sia della gravità e del rischio di mortalità associati alle varie condizioni, sia del rapporto tra costi e benefici che derivano dall'impiego di uno o più farmaci nel paziente con multi-morbilità.

Nel prossimo futuro, l'integrazione dei vari fattori che contribuiscono alla complessità clinica delle condizioni di multi-morbilità sarà agevolata da sistemi di intelligenza artificiale basati su algoritmi di *deep learning*. Questi sistemi integreranno i dati genetici di popolazione, quelli clinici derivanti dalle cartelle cliniche elettroniche di centinaia di migliaia di pazienti, e quelli biologico-comportamentali ottenuti dai vari sistemi di rilevazione continua dei parametri fisici e metabolici, per dare al clinico indicazioni su scelte che non siano solo "reattive", cioè motivate dalla condizione clinica del paziente in un dato momento, ma anche "proattive", cioè volte a predire e prevenire la multi-morbilità agendo su quei fattori ambientali e comportamentali che concorrono nel predisporre il paziente allo sviluppo contemporaneo di molteplici condizioni morbose.

### MALATI FUNZIONALI E MALATTIE PSICOSOMATICHE

Se si cerca nell'indice di un libro di testo (e anche di questo stesso Manuale) un capitolo dedicato alle *malattie funzionali* non lo si troverà. Sentii per la prima volta impiegare questo termine, riferito in realtà a singoli pazienti piuttosto che a malattie, quando, da studente interno del quarto anno, cominciai a frequentare i reparti clinici della mia Università. In sostanza, un paziente viene definito "funzionale" quando lamenta dei sintomi ai quali non corrisponde alcuna alterazione patologica dimostrabile. Questo non basta. Occorre pure che il paziente (o la paziente, dato che si tratta più spesso di donne) abbia dei tratti psicologici particolari, che risultino evidenti anche a chi non è psichiatra, come è per lo più il medico che raccoglie l'anamnesi. Per esempio, questo risulta da una certa drammatizzazione del racconto, con molte divagazioni e riferimenti a eventi irrilevanti, o dalla coincidenza della

malattia lamentata con eventi personali, come difficoltà familiari o lavorative.

Si potrebbe obiettare che questa è una patologia psichiatrica o, comunque, psicopatologica, e che è di pertinenza specialistica, ma io non sono del tutto d'accordo. Secondo me, esiste una zona grigia tra medicina interna e psichiatria che non permette di stabilire con certezza dei confini definiti. Il fatto è che questi ammalati "travestono" i loro problemi psicologici con sintomi pertinenti alle malattie organiche non psichiatriche e cercano soccorso da chi ritengono sia competente di questa patologia. Se dovessi dire quali mi sembrano le più comuni motivazioni per questo atteggiamento ne indicherei due. La prima è una generica richiesta di aiuto. Nei secoli passati la malattia era vista come una menomazione della quale ci si poteva addirittura vergognare. Oggi per fortuna non è più così e il malato è persona alla quale sono attribuiti, giustamente, alcuni privilegi. Viene considerato meritevole di riguardi, deve essere aiutato e protetto dalle asperità della vita. Si può comprendere come una persona che non riesce a risolvere difficoltà esistenziali possa rifugiarsi nella malattia. E infatti, è comune che, in presenza di indagini cliniche negative che escludono malattie importanti, queste persone, invece di rallegrarsi, possano esprimere delusione e sconcerto. È da chiedersi se costoro siano dei simulatori o se percepiscano realmente i sintomi che accusano. Io credo che la seconda possibilità sia quella più comunemente in atto, ossia che questi pazienti siano per lo più in buona fede e spiegherò in seguito il perché.

La seconda motivazione è quella che in termini tecnici si chiama ipocondria, ma che io, in termini più accessibili, definirei un'acuta percezione della fragilità umana. Sono, cioè, persone che temono in maniera esagerata le malattie e la sofferenza. Non che queste possano piacere a qualsiasi soggetto normale. Ma, comunemente, intervengono meccanismi di difesa che portano a considerare queste evenienze sgradevoli come possibilità remote alle quali pensare solo qualora si dovessero presentare. Non è così in questi soggetti che, non appena apprendono della malattia di qualche persona a loro nota, o ne leggono notizia su qualche mezzo di comunicazione di massa, immediatamente se ne ritrovano addosso i sintomi. Spesso essi stessi sono consapevoli di esagerare, ma non possono resistere a questa pulsione. Se il medico li rassicura possono ascoltarlo nel breve periodo, per poi cadere nuovamente nelle consuete paure.

Anche in questo caso penso che gli ammalati percepiscano realmente i sintomi che depongono e qui vorrei dare una spiegazione che vale anche per i pazienti del primo tipo. Il nostro corpo è, infatti, sottoposto di continuo a una quantità di sollecitazioni sensitive che sono cancellate dalla coscienza. Quando parlo ad ammalati di questo tipo generalmente siamo seduti l'uno di fronte all'altro e, per spiegare loro la situazione, faccio il seguente esempio: "entrambi siamo seduti e perciò dovremmo percepire la pressione della sedia sulla nostra regione glutea, ma questo non avviene, a meno che non ci prestiamo attenzione". I malati avvertono allora, perché ho richiamato la loro attenzione, la sensazione della sedia contro il fondo schiena e possono riuscire a capire il possibile meccanismo dei loro sintomi. Si noti che, alle volte, esiste qualche alterazione organica di minore importanza che potrebbe

dare delle sensazioni giustificabili. Ma l'attenzione esasperata nei loro confronti le trasforma in sintomi patologici di grande rilievo.

Il problema della diagnosi nei malati funzionali è delicato perché gli elementi positivi relativi alla loro personalità, come appare al medico nel colloquio con il paziente, sono spesso sfumati e, comunque, non escludono, di per sé, una malattia organica. Più importanti sono gli elementi negativi connessi con la definizione stessa di questa condizione, ossia la normalità dell'esame obiettivo e di tutte le indagini strumentali e di laboratorio che vengono eseguite per accertare l'esistenza di una eventuale malattia organica. Ma anche su questo punto occorre attenzione: non essendo realistico eseguire tutte le indagini possibili, ma solo, come si dirà in seguito, soprattutto quelle connesse con le ipotesi diagnostiche, esiste sempre il rischio di lasciarsi sfuggire una malattia organica meritevole di riconoscimento. Questa è la ragione per cui io sono molto cauto nel definire un ammalato come "funzionale".

Tornando agli ammalati funzionali il loro trattamento non è facile. Ci sono medici che li considerano in qualche modo degli abusivi e li liquidano dicendo loro che i disturbi accusati sono originati dalla loro fantasia e che non hanno niente. Penso che non sia corretto perché, come ho detto, questi ammalati soffrono realmente e il compito del medico è combattere le sofferenze. Altri consigliano loro di rivolgersi a uno psichiatra o a uno psicoterapista. Non è escluso che, alla fine, lo facciano, ma per lo più la reazione a questo consiglio è negativa, con l'ammalato che protesta di non essere pazzo e non simulare i suoi disturbi (il che, nella maggior parte dei casi, è vero). Io credo che anche un medico dedito alle malattie organiche possa essere di giovamento, magari transitorio, per questi ammalati se adotta una strategia opportuna. Prima di tutto bisogna escludere tutte le malattie importanti e concentrarsi su qualche problema secondario di per sé lieve, ma realmente esistente. Questo, se ci si riesce, deve essere smontato gradualmente arrivando a rendere consapevole l'ammalato dell'irrelevanza dei disturbi depositi. Non è un percorso sempre coronato da successo, ma è dovere del medico fare qualcosa per ogni ammalato che gli si rivolge e credo che sia obbligatorio anche non sottrarsi alla sfida degli ammalati funzionali.

Un problema più complicato è quello delle malattie psicosomatiche, argomento sul quale invito a leggere il breve, ma interessante libretto di Vito Cagli, nel quale l'autore ritiene, come unica definizione accettabile per queste affezioni, quella di "malattie organiche da cause psichiche". Si noti la differenza dei pazienti che ne sono affetti da quelli che ho definito malati funzionali. Questi ultimi hanno sintomi (soggettivi) ai quali non corrisponde nessuna alterazione organica rilevabile, i primi, invece, hanno anche dei segni (oggettivamente rilevabili) che si ritiene siano dovuti a disagi psicologici e guaribili con la psicoterapia. L'epoca d'oro della medicina psicosomatica si è avuta tra la fine dell'Ottocento e la prima metà del Novecento e attualmente, almeno in Italia, questa branca della medicina ha rinverdito i suoi splendori grazie al successo televisivo di qualche medico. Ma, quando fu fondata, per molte malattie erano totalmente ignote l'eziologia e la patogenesi e quella psicosomatica sembrava una spiegazione plausibile. In particolare ci si riferiva a sette malattie

1



(asma bronchiale, artrite reumatoide, colite ulcerosa, ipertensione arteriosa essenziale, ipertiroidismo, ulcera gastroduodenale e neurodermatite) per le quali, però, in seguito sono state trovate spiegazioni soddisfacenti in fattori organici. A mio giudizio solo nella colite ulcerosa c'è una componente psicopatologica importante, mentre ammetto che può essere esclusivamente psicosomatica la sindrome dell'intestino irritabile. Non so pronunciarmi sulla neurodermatite.

Personalmente non escludo che un influsso della psiche ci sia in qualsiasi manifestazione organica e perciò in moltissime malattie, ma la domanda fondamentale è se malattie definite un tempo come psicosomatiche si trattino meglio con la psicoterapia o con i farmaci oggi disponibili. A me pare che la seconda possibilità sia incontrovertibile e che la medicina psicosomatica resti una speculazione non scientifica.

## DIAGNOSI

### Indicatori diagnostici

Formulare una diagnosi è riconoscere di quale insieme di ammalati, indicato secondo la classificazione della nosologia da tutti accettata in un dato periodo, è membro il soggetto nel quale la diagnosi viene fatta. Questo è della massima utilità pratica perché, essendo note la prognosi e, se possibile, la terapia che l'appartenenza a questo insieme implica, si può dedurre che queste informazioni pratiche si applichino anche al singolo paziente che, con la diagnosi, è riconosciuto membro della classe.

Perché si possa diagnosticare una classe nosologica in un particolare ammalato (o, nel linguaggio comune, una malattia o una sindrome; ma sia ben chiaro che nel discorso che segue con questi termini mi riferirò sempre a classi nosologiche) occorrono dei segnali che possano guidare il medico nel processo diagnostico. Questi sono collegati con gli elementi costitutivi della classe nosologica che deve essere riconosciuta e sono la base della semeiotica medica. Vari segnali sono forniti dallo stesso ammalato al medico nel corso dell'anamnesi, e tra questi alcuni sono fatti storici già spariti al momento del colloquio; altri, che sono ancora presenti e avvertiti soggettivamente dal paziente, sono chiamati, come è noto, sintomi. Altri ancora sono rilevati dal medico stesso nell'esame obiettivo della semeiotica classica e sono indicati con il termine di segni. L'anamnesi, i sintomi e i segni sono gli elementi costitutivi della semeiotica fisica. Vi sono sempre di più segni che possono essere procurati con indagini di laboratorio o strumentali, ma questi non differiscono, nel loro significato, dai sintomi e segni della semeiotica fisica e se ne distinguono non solo per la loro maggiore complessità, ma anche frequentemente per la loro più profonda capacità informativa. Questa è la ragione per cui preferisco unificare tutti questi segnali, anamnestici, fisici, di laboratorio e strumentali, con il termine omnicomprensivo di *indicatori diagnostici*.

Questo non significa che tali indicatori riguardino direttamente la diagnosi. Lo fanno più spesso indirettamente, chiarendo aspetti non immediatamente evidenti degli elementi costitutivi di una classe nosologica, come, per

esempio, un'emocultura per l'eziologia, un aumento della velocità di sedimentazione per la patogenesi, le prove di funzionalità respiratoria per la fisiopatologia, un'ecografia addominale per l'anatomia patologica. Questo vale anche per quegli indicatori particolari rappresentati dalla semeiotica fisica, che era tutto quello di cui disponevano i medici del passato: si pensi a un esantema cutaneo per l'eziologia, a una febbre per la patogenesi, al reperto auscultatorio di sibili sul torace per la fisiopatologia, a un'epatomegalia percepita alla palpazione dell'addome per l'anatomia patologica. La differenza con i più complessi indicatori delle indagini strumentali e di laboratorio della medicina contemporanea sta nel fatto che questi ultimi hanno allargato notevolmente il campo della loro significatività. Sarebbe bene che il medico, nel fare la diagnosi, avesse ben presente a quale degli elementi costitutivi di una classe nosologica si riferiscono gli indicatori che ha a sua disposizione.

Vi sono indicatori diagnostici diversi (per esempio, pertinenti alla semeiotica fisica o a indagini strumentali o di laboratorio) che hanno lo stesso significato (come è il caso del pallore della cute e delle mucose e della diminuzione dei valori di emoglobina nell'esame emocromocitometrico, entrambi significativi di anemia), ma comunemente uno dei due esami, più spesso il più complesso, dà qualche informazione in più. Per restare all'esempio precedente, l'esame emocromocitometrico può anche indicare se l'anemia è normocitica, microcitica o macrocitica. Un altro esempio è la presenza di ittero e la constatazione dell'aumento della concentrazione della bilirubina nel sangue; entrambi questi dati hanno lo stesso significato, ma, se non ci si arresta alla determinazione della bilirubinemia totale e si valuta anche qual è la quota glicuronata (diretta) e qual è la quota che non lo è (indiretta), si ricavano nuove e importantissime informazioni.

Esistono anche indicatori diagnostici che hanno l'identico significato; per esempio, la velocità di sedimentazione dei globuli rossi (VES) e la concentrazione della proteina C reattiva (PCR), se aumentate, indicano entrambe l'esistenza di un processo infiammatorio, anche se non sono perfettamente equivalenti. A questo proposito va menzionata un'altra caratteristica degli indicatori diagnostici e cioè la loro capacità d'informazione su scala quantitativa. Se il medico può diagnosticare un'anemia o un aumento della bilirubina nel sangue semplicemente guardando il paziente, e può anche distinguere dall'intensità delle alterazioni cutanee se il processo patologico sia più o meno grave, è anche vero che gli esami di laboratorio sono in grado di fornire dei valori numerici alle alterazioni patologiche, e questo è utilissimo per valutare non solo l'entità dei fenomeni morbosi, ma anche l'evoluzione della malattia in un singolo paziente. Tornando all'esempio precedente, è vero che gli aumenti della VES e della PCR hanno lo stesso significato, ma questo lo è solo dal punto di vista qualitativo, ossia dalla esistenza o meno di valori numerici aumentati per entrambe le indagini. Questo accade frequentemente, ma possono darsi anche dei casi nei quali uno dei due esami dia un risultato aumentato proporzionalmente più elevato dell'altro. Questo si osserva più spesso per la VES rispetto alla PCR e generalmente si verifica in corso di malattie immunopatologiche. Più raro è il contrario, ossia l'aumento della PCR in proporzione



superiore a quello della VES, e non è ben chiaro che cosa questo significhi, anche se ho trovato scritto che sarebbe più probabile in corso d'infezioni, ma su questo punto non ho reperito spiegazioni convincenti.

Ci sono due tipi di indicatori diagnostici particolarmente utili: quelli che, se positivi, indicano con certezza una particolare diagnosi, detti anche patognomonici, e quelli che, se negativi, la escludono, e per i quali potremmo creare il neologismo "patoescludenti". Tuttavia, comunemente, non mancano ambiguità. Vale a dire che l'indicatore utile per una certa malattia può non essere positivo in tutti i casi nei quali la malattia realmente c'è, ma solamente in alcuni (veri positivi); questo significa che esistono casi nei quali la malattia c'è e, nonostante questo, l'indicatore è negativo (falsi negativi). Viceversa possono esistere casi nei quali la malattia che si vuole diagnosticare non c'è (non necessariamente perché il soggetto in esame è sano, ma anche perché è affetto da una malattia diversa da quella che si intende diagnosticare) e, nonostante questo, l'indicatore considerato è positivo (falsi positivi). Naturalmente, sono comuni secondo la regola casi nei quali alla negatività dell'indicatore corrisponde l'assenza della malattia (veri negativi).

Questo implica alcune proprietà fondamentali degli indicatori diagnostici, che non sono valide in assoluto, ma solo in relazione alle singole malattie che sono oggetto del procedimento diagnostico. Queste sono la *sensibilità*, che corrisponde alla percentuale dei veri positivi tra tutti coloro che hanno la malattia, e la *specificità*, che è espressa dalla percentuale dei veri negativi tra tutti quelli che non l'hanno. Per esempio, una sensibilità del 100% di un indicatore per una determinata malattia significa che quando questa c'è si ha sempre un risultato positivo; se invece la sensibilità fosse, diciamo, del 70%, vorrebbe dire che in un 30% dei casi l'indicatore potrebbe essere negativo anche quando la malattia c'è e ciò indebolirebbe il suo valore ai fini della diagnosi. Se la sensibilità dell'indicatore per una malattia fosse del 100%, trovarlo negativo ne escluderebbe la diagnosi. Così pure, se la specificità di un indicatore per una determinata malattia fosse del 100%, significherebbe che tutti i soggetti indenni da quella forma morbosa sono negativi, e cioè non esistono falsi positivi. Una specificità inferiore implicherebbe la presenza di falsi positivi e renderebbe ambigua la positività dell'indicatore (si veda la Figura 1.1).

Sia chiaro che quanto sin qui detto vale non solo per le indagini strumentali e di laboratorio, ma anche per gli indicatori ricavati dalla storia clinica e dall'esame obiettivo. Per esempio, ai fini della diagnosi di una polmonite batterica, la velocità di eritrosedimentazione è un indicatore molto sensibile, ma pochissimo specifico, dato che può essere positivo in moltissime altre malattie infiammatorie. L'auscultazione di crepitii a una base polmonare è meno sensibile, ma molto più specifica. Così pure, nella malattia di Behçet la stomatite aftosa recidivante è molto sensibile, ma poco specifica, mentre la presenza di ulcere genitali è assai poco sensibile, dato che si verifica in un'esigua minoranza dei casi, ma molto specifica. Alla luce di queste considerazioni è evidente che un indicatore, quando è positivo, è patognomonico per una determinata malattia se ha una specificità del 100% e, quando è negativo, è patoescludente se per quella malattia ha una sensibilità del 100%.

Occorre tenere presente che, quando ci si riferisce alla sensibilità o alla specificità di un indicatore diagnostico, che siano espressi in valori numerici o con variabili linguistiche, si utilizzano dati storici di frequenze, determinati nel passato su campioni di ammalati nei quali la diagnosi era considerata certa con altri criteri, mentre al medico servono per valutazioni di probabilità relativamente a diagnosi da fare nel futuro. L'operazione di trasformare una frequenza in probabilità è perfettamente lecita, a patto che ci si riferisca allo stesso oggetto, ma è bene esserne consapevoli, come vedremo più avanti.

Queste considerazioni debbono essere tenute ben presenti nella diagnosi clinica e, per ogni ipotesi diagnostica, il clinico dovrebbe conoscere in anticipo quali indicatori sono patognomonici o patoescludenti, e la sensibilità e la specificità di tutti gli altri. Tuttavia, questo non è un compito facile: i dati relativi a sensibilità e specificità dei vari indicatori in relazione alle ipotesi diagnostiche sono spesso difficili da procurarsi con precisione e il medico deve spesso ricorrere a variabili linguistiche che implicano delle gradazioni di qualità (per esempio, bassissima, bassa, medio-bassa, media, medio-alta, alta, altissima) e rinunciare ai valori numerici. Questa è la base della cosiddetta "logica fuzzy", ossia "sfumata", che i clinici adoperano largamente, per lo più inconsciamente, in base alle informazioni parziali disponibili e all'esperienza personale. Il vantaggio di impiegare le variabili linguistiche è che queste sfumano l'una nell'altra, mentre quelle numeriche sono separate da confini netti che non corrispondono alle incertezze del pensiero. Il mio invito è di essere consapevoli di questa realtà, senza per questo ricorrere necessariamente alla teoria degli "insiemi fuzzy", che è stata sviluppata da alcuni matematici, ma che a me sembra eccessiva nel presente discorso. Quello che è importante è cercare, sulla base delle informazioni disponibili (e raccomando molta attenzione a questi dati per gli indicatori quando si studia la diagnosi delle singole malattie sui libri di testo), di attribuire una variabile linguistica, del tipo che ho sopra elencato, alla sensibilità e alla specificità di ogni indicatore, e a riconoscere quale sia patognomonico o patoescludente.

Questo significa ammettere una certa vaghezza del ragionamento clinico, ma non se ne può fare a meno, dato che, se sono reperibili valori numerici per la sensibilità e la specificità di alcuni indicatori (e frequentemente non lo sono), questi valori sono ricavati da campioni di ammalati diversi l'uno dall'altro e non sempre selezionati in modo adeguato per consentire generalizzazioni che vadano al di là di ambiti di valori espressi da limiti fidu-

	Indic. +	Indic. -
M+	Veri positivi	Falsi negativi
M-	Falsi positivi	Veri negativi

**Figura 1.1**  
Sensibilità e specificità di un indicatore diagnostico per una determinata malattia.

ciali di medie. Questi ambiti possono corrispondere alle variabili linguistiche sopra indicate, anche se non sono disponibili studi pianificati apposta per definire tali coincidenze. Qualcuno potrebbe ricordare la celebre battuta attribuita a Einstein: «Nella misura in cui le leggi della matematica si riferiscono alla realtà non sono certe, nella misura in cui sono certe non si riferiscono alla realtà». La conclusione è che, ammessa la vaghezza del ragionamento clinico, non per questo si è esentati dall'onere di renderlo il meno vago possibile, cercando di analizzarne, sia pure in modo approssimativo, la struttura. Perciò raccomandando di non dimenticare mai le caratteristiche di sensibilità e specificità degli indicatori diagnostici, anche se per farlo ci si debba accontentare di variabili linguistiche. Questo implica una certa fallibilità, che comunque sarebbe maggiore se non vi si ricorresse.

### Malattie orfane e ruolo della genetica\*

La definizione di malattia rara è strettamente epidemiologica. Si definisce rara (od orfana) una malattia con una prevalenza  $\leq 1:2.000$  nella popolazione o, secondo una definizione utilizzata dagli autori statunitensi, che affligga meno di 200.000 persone. L'opinione prevalente è che queste malattie, essendo di solito geneticamente determinate, mantengano un'incidenza e prevalenza molto basse nella popolazione perché interferiscono negativamente con la *fitness* riproduttiva dei soggetti affetti.

Si stima che esistano almeno 6-7.000 malattie rare, nell'80% circa dei casi dovute a mutazioni su singoli geni o, più raramente, di origine poligenica o causate da fattori ambientali (per esempio, agenti teratogeni). Pur essendo individualmente rare, queste malattie sono però collettivamente frequenti, e si stima che solo negli Stati Uniti ne soffrano 25-30 milioni di persone. La maggior parte delle malattie rare (50-75%) colpisce soggetti in età infantile, e si manifesta clinicamente in modo assai eterogeneo, almeno in parte a causa della variabile penetranza ed espressività delle mutazioni responsabili del fenotipo clinico.

Nel caso delle malattie rare, il normale approccio diagnostico utilizzato dal clinico, che si basa sul rilievo di un insieme di manifestazioni cliniche e di altri indicatori diagnostici e sulla conseguente attribuzione del paziente a una classe nosologica ben definita, è spesso fallace, e non di rado la diagnosi di queste malattie è tardiva (in media 5-6 anni dall'esordio) o incompleta. Le cause di questi insuccessi non vanno ricercate unicamente nel difetto di esperienza e di conoscenze specifiche da parte del medico generico o dello specialista, vista la rarità di queste condizioni, ma anche nell'estrema eterogeneità con cui esse si manifestano anche quando causate da mutazioni sullo stesso gene, oltre che dalla frequente progressività di insorgenza delle manifestazioni cliniche.

Poiché, come abbiamo visto, la maggior parte delle malattie rare ha origine genetica, l'approccio diagnostico tradizionale consiste nell'accurata descrizione del fenotipo clinico (con le citate difficoltà derivate dall'eterogeneità e gradualità di comparsa dei sintomi e segni di malat-

tia) e nella raccolta altrettanto dettagliata dell'anamnesi familiare, perché si presume che in questo modo possano essere rintracciate le prove di un'ereditarietà di tipo mendeliano dei tratti clinici di cui il paziente è affetto. Nei casi in cui l'indagine anamnestica dia esito positivo, il clinico può richiedere: (a) un'analisi genetica mirata, cioè limitata a un ristretto pannello di geni malattia le cui mutazioni siano candidate a determinare l'insieme delle manifestazioni cliniche rilevate nel paziente e, (b) un'analisi citogenetica, cioè la determinazione a bassa risoluzione del cariotipo del paziente, alla ricerca di alterazioni strutturali o segmentali dei cromosomi che possono essere all'origine di alcune malattie rare già conosciute. Come vedremo più avanti, non di rado mutazioni su geni diversi possono dare manifestazioni cliniche simili. Sfortunatamente, questo approccio conduce alla corretta diagnosi in meno del 15-20% dei pazienti affetti da una malattia rara, per varie ragioni: in primo luogo, per quanto si stima che nel 50-60% delle malattie rare il gene (o i geni) causale sia noto, la relazione tra genotipo e fenotipo è estremamente variabile (parliamo in questi casi di "fenocopie"), il che complica molto l'individuazione da parte del clinico dei geni "candidati" sui quali condurre l'analisi genetica. In secondo luogo, e sempre più spesso nel mondo occidentale, la numerosità delle famiglie è ridotta, e sia il numero di parenti di primo grado sia la profondità dell'analisi generazionale sono insufficienti per indagare a fondo l'ereditarietà del tratto clinico. Infine, una percentuale non trascurabile di malattie rare è dovuta a mutazioni *de novo* che compaiono nel probando (il paziente da cui parte l'indagine genetica) ma sono assenti nei genitori, oppure a situazioni di mosaicismismo causato da mutazioni post-zigotiche che sono rintracciabili solo in una frazione di cellule e/o in alcuni tessuti. Vediamo più nel dettaglio queste due condizioni perché sono spesso responsabili dell'insuccesso dell'approccio diagnostico tradizionale alle malattie rare.

Le mutazioni *de novo* sono presenti nel probando e non rintracciabili nei genitori. Tipicamente le mutazioni *de novo* sono presenti in eterozigosi e causano malattie autosomiche dominanti. In questi casi la malattia si presenta come un caso sporadico all'interno della famiglia e l'analisi genetica tradizionale spesso non viene richiesta, in quanto non si rintracciano casi simili nella famiglia d'origine. Non essendo soggette alla pressione selettiva cui è normalmente sottoposto un tratto ereditario, le mutazioni *de novo* possono avere gravi conseguenze sul fenotipo, e possono essere all'origine di malattie caratterizzate da ritardo mentale, epilessia, disturbi psichiatrici o neuromuscolari. Non di rado le mutazioni insorgono nella linea germinale maschile (gli spermatozoni sono prodotti lungo tutto l'arco della vita e questo comporta un elevato numero di mitosi, nettamente superiore a quello degli oociti, e quindi un maggior rischio di errori durante la duplicazione del DNA necessaria per la produzione degli spermatozoi e per il mantenimento della riserva di cellule germinali staminali) e sono correlate all'età paterna al momento del concepimento.

Il mosaicismismo somatico all'origine di una malattia rara è un'altra condizione che complica l'indagine genetica tradizionale. Per mosaico genetico, o mosaicismismo, si intende la presenza, in un individuo pluricellulare, di due

\* A cura di R. Pardi.



o più stipiti cellulari con patrimonio genetico diverso, ossia di cellule con differenze genomiche che sono state generate da mutazioni insorte dopo la formazione dello zigote. Nell'individuo con mosaicism coesistono due linee cellulari di cui una esprime il genotipo originario e l'altra il genotipo mutato. Il mosaicismo può essere variamente esteso in base al momento, durante lo sviluppo embrionale, in cui è avvenuta la mutazione. Più l'evento mutazionale è precoce, maggiore sarà il grado di mosaicism osservabile. Le mutazioni possono riguardare interi cromosomi, per esempio possiamo osservare soggetti con monosomia X a mosaico o trisomia 21 a mosaico, oppure riarrangiamenti di piccole dimensioni o mutazioni puntiformi. La presenza di mosaicism può spiegare una ridotta espressività del fenotipo, perché in un mosaico non tutte le cellule di quell'organismo hanno lo stesso corredo cromosomico o portano la stessa mutazione genica, e quindi possono esprimere il fenotipo in maniera variabile a seconda del tessuto interessato e del grado di mosaicism. Nei casi in cui si sospetti un mosaicism all'origine del fenotipo clinico, l'indagine genetica andrebbe eseguita, laddove possibile, nei tessuti affetti dalla patologia, perché presumibilmente è in questi tessuti che si concentra il grado più elevato di mosaicism e si determinano le conseguenze più gravi della mutazione genetica.

Fortunatamente, molte delle difficoltà nell'inquadramento diagnostico di un paziente affetto da una malattia rara saranno superate dall'avvento del Next Generation Sequencing (NGS), cioè dalla tecnologia di sequenziamento completo, rapido ed economico dell'intero genoma o di parti di esso. In molti centri avanzati questa tecnologia è già a disposizione del clinico che ne faccia richiesta per indagare in modo non mirato il genoma del proprio paziente, alla ricerca di mutazioni genetiche non predicibili sulla base delle manifestazioni cliniche e della storia familiare del paziente stesso. A oggi i tre approcci diagnostici basati sul NGS e più utilizzati nella diagnosi di malattie rare sono: (1) la sequenza completa, o delle sole regioni codificanti, di pannelli (comprendenti da poche decine a centinaia di geni) di geni malattia possibilmente in causa nel determinare il fenotipo clinico del paziente; (2) il Whole Exome Sequencing (WES), cioè la sequenza completa della parte codificante del genoma, che corrisponde all'1-2% dell'intero genoma; (3) il Whole Genome Sequencing (WGS), cioè il sequenziamento dell'intero genoma e l'allineamento delle sequenze del paziente con quelle di un certo numero di genomi normali di riferimento. Ciascuno di questi approcci ha dei vantaggi e dei limiti, che andrebbero attentamente valutati nel momento in cui l'indagine viene richiesta al laboratorio di genetica clinica. Vediamoli brevemente.

L'indagine condotta su pannelli di geni ha il vantaggio di essere molto rapida ed economica, ma espone al rischio di non arrivare alla diagnosi eziologica della malattia, in quanto come abbiamo visto le malattie rare si manifestano spesso con penetranza ed espressività variabili, ed è assai problematico inferire il possibile genotipo basandosi sul fenotipo clinico.

Il WES è una tecnologia potente ed efficace, perché la maggior parte delle mutazioni causali nelle malattie orfane si trova in regioni codificanti del genoma. Il limite del WES è che ogni individuo presenta decine di migliaia di

varianti geniche che lo rendono unico e diverso rispetto ai genomi di riferimento, rendendo complicato distinguere tra una variante del tutto silente dal punto di vista fenotipico e una mutazione patogena. In questi casi, qualora sia possibile, si allineano le sequenze dell'esoma del probando a quelle di genomi di altri pazienti affetti da manifestazioni cliniche simili. Un tipo di analisi WES particolarmente informativa è quella condotta contemporaneamente sul probando e sui genitori (si parla di WES-trio). L'allineamento degli esomi del paziente con quello dei genitori riduce a poche centinaia le varianti candidate ad avere un effetto sul fenotipo clinico, e permette di individuare sia mutazioni *de novo* (presenti nel paziente ma non nei genitori) sia mutazioni ereditate da uno o entrambi i genitori. L'ovvio limite del WES è che non consente di mappare mutazioni causali presenti su regioni non codificanti del genoma.

Infine, il WGS è in linea di principio l'approccio più sensibile per l'individuazione della o delle mutazioni all'origine di una malattia rara su base genetica. Oltre ai costi, che pur in costante decremento possono essere ancora elevati per condurre un WGS con gli opportuni controlli, il limite principale di questo approccio è che la mutazione causale può mimetizzarsi all'interno di milioni di varianti genetiche presenti nel genoma di ciascun individuo rispetto ai genomi di riferimento. Oltre a questo limite ve ne sono altri: si possono erroneamente attribuire delle conseguenze cliniche a mutazioni innocue, ed etiche, perché l'indagine a livello dell'intero genoma può svelare varianti che non hanno conseguenze cliniche immediate, ma che possono unicamente conferire un rischio elevato, seppur non la certezza, di sviluppare una malattia nel corso della vita.

Pur con questi limiti, l'avvento del NGS ha già prodotto notevoli risultati nel campo della diagnostica delle malattie rare. Nelle varie casistiche oggi disponibili la percentuale di successo nell'individuazione delle mutazioni causali è salita considerevolmente, e nei Centri in cui questi approcci sono disponibili, in più del 50% dei pazienti con malattie rare non solo si è giunti a una diagnosi eziologica, ma spesso si sono ottenute informazioni utili per l'individuazione di nuovi bersagli terapeutici. La disponibilità di questa tecnologia darà certamente armi efficaci al medico nell'approccio diagnostico a pazienti con manifestazioni cliniche inusuali, ma allo stesso tempo renderà necessaria sia una caratterizzazione molto accurata e strutturata del fenotipo clinico, sia una meticolosa indagine anamnestica, alla ricerca di evidenze utili a stabilire una correlazione informativa tra genotipo e fenotipo e a individuare altri membri della famiglia da sottoporre all'indagine genetica, sia per la diagnosi sia per la prevenzione di queste condizioni morbose.

## Generalità sulla diagnostica

Prima di affrontare l'interessante argomento di come fare le diagnosi occorre premettere qualche parola su un problema di grande importanza, esaminato e discusso con chiarezza dallo psicologo israeliano Daniel Kahnemann nel suo libro *Pensieri lenti e veloci* (Mondadori, 2012). Kahnemann, che è stato insignito del Premio Nobel per

1

L'economia nel 2002, distingue due tipi di pensieri: quelli da lui definiti di tipo 1, o intuitivi, e quelli di tipo 2, o analitici. I primi operano in fretta e automaticamente, con poco o nessuno sforzo e alcun senso di controllo volontario, derivano da predisposizioni innate o, più spesso, da riflessi condizionati acquisiti con l'esperienza, e sono messi in atto senza la necessaria consapevolezza di starlo facendo (un esempio appropriato è guidare un'automobile in rettilineo su una strada deserta). I secondi, invece, indirizzano l'attenzione verso le attività mentali impegnative che richiedono focalizzazione, come i calcoli complessi, e sono molto spesso associati all'esperienza soggettiva dell'azione, della scelta e della concentrazione (per restare in campo automobilistico, un esempio è parcheggiare una macchina in uno spazio ristretto, o curvare a sinistra in una strada trafficata). La diagnosi è spesso fatta con i pensieri rapidi e allora è detta intuitiva, e altre volte con i pensieri lenti e allora è detta analitica.

Queste due forme di diagnosi non si escludono vicendevolmente, ma possono essere applicate a uno stesso problema, magari in sequenza, prima l'intuitiva e poi, per verifica e approfondimento, l'analitica, anche se ciascuna ha pregi e difetti peculiari. La diagnosi intuitiva ha il pregio della rapidità e perciò è essenziale in condizioni d'urgenza, ma è più esposta a errori proprio perché comporta una certa approssimazione; quella analitica è più facilmente corretta, ma ha l'inconveniente di richiedere spesso l'acquisizione di nuovi indicatori che trasformano un processo, che invece intuitivamente può essere istantaneo, in un tragitto che richiede del tempo, quello del cosiddetto procedimento diagnostico. In questo sono spesso impiegati due meccanismi logici che comunemente tutti applicano inconsciamente, ma dei quali il medico, nella diagnosi analitica, farebbe bene a essere consapevole: la deduzione e l'induzione.

La *deduzione* consiste nel ricavare una verità particolare da una regola generale accettata per vera. Per esempio, è comunemente accettata come vera la regola che un aumento della velocità di sedimentazione (VES), in assenza di altri fattori che eccezionalmente possono influenzarla (per esempio, un'anemia), indica un processo infiammatorio in atto. Se ne può dedurre che, se in un ammalato si trova una VES elevata, vi sia un'infiammazione in atto. E questo vale per tutti gli indicatori diagnostici, dai quali si possono dedurre conoscenze non immediatamente evidenti (come, nel caso della VES, la patogenesi) su elementi di vario tipo, costitutivi di una classe nosologica e perciò utili per la diagnosi. Il clinico dovrebbe pensare in questi termini agli indicatori diagnostici, non solamente come segnalazioni di ciò che appare, ma anche di ciò che può essere dedotto dalla regola generale che esprimono. Per questo motivo la deduzione è un caso particolare di inferenza, intendendo con questo termine la conoscenza di qualcosa acquisita non direttamente, ma come conseguenza della conoscenza di qualcosa d'altro.

Comunemente, i meccanismi di pensiero del tipo della deduzione vengono illustrati con l'esempio di palline bianche o nere contenute in un sacchetto. Se si sa che in un sacchetto ci sono solo palline bianche si può dedurre che, estraendone una a caso, questa sarà bianca. Il modello elementare delle palline e del sacchetto ci sarà utile per sviluppare ulteriormente il nostro discorso.

È importante ricordare che la deduzione è vera solo a patto che sia vera la regola da cui discende. Per esempio, prima della nascita della scienza moderna, in medicina le regole erano stabilite dalla filosofia o considerate di per sé evidenti. Perciò, nella medicina antica si considerava la salute come un equilibrio nel corpo (eucrasia) di quattro elementi (sangue, flemma, bile gialla, atrabile) e, con una deduzione logicamente corretta, ma empiricamente erronea, si concludeva che la malattia di un singolo paziente dipendesse da un alterato equilibrio (discrasia) tra di loro. Nel secolo XVIII il medico scozzese John Brown, per spiegare il fenomeno della vita, enunciò la teoria della materia eccitata concludendo che le malattie dipendessero da scarsa o da eccessiva eccitazione. Ne fece le spese Cavour che, a 51 anni, affetto da una malattia intensamente febbrile (i nostri contemporanei hanno concluso che si trattasse di malaria), fu diagnosticato affetto da eccessiva eccitazione e per questo salassato così abbondantemente da rendere difficile trovare vene da incidere e perciò da indurre i curanti a fargli bagni caldi nonostante la sua temperatura fosse elevatissima. Il poveretto non poté fare a meno di morire; l'intera storia è raccontata da Giuseppe Remuzzi in un bell'articolo sul Corriere della Sera del 26 aprile 2011. Opposto al meccanismo della deduzione è l'*induzione*. Nella sua versione baconiana (da Francis Bacon, filosofo inglese vissuto tra il 1561 e il 1626) questa consiste nel passare dall'osservazione di uno o più singoli casi a una regola generale o, più comprensivamente, da fatti concreti a prodotti della mente. Tornando al modello delle palline e del sacchetto, si può dire che, se da un sacchetto del quale non si conosce la qualità del contenuto si estraggono ripetutamente palline bianche, si può indurre che tutte le palline in esso contenute sono bianche. Da questa regola si può dedurre che, alla prossima estrazione, si tirerà fuori una pallina bianca, evento che completerà l'inferenza. Questa contrapposizione tra deduzione e induzione è rilevante per la storia della scienza e perciò anche della medicina scientifica. Infatti, la scienza moderna nacque quando le regole da applicare nelle scienze della natura furono ricavate da eventi empiricamente osservabili. È evidente che la deduzione è sempre vera (posto che sia vera la regola), mentre l'induzione è incerta. Il meccanismo che abbiamo illustrato con l'esempio delle palline e del sacchetto è la cosiddetta "induzione per enumerazione", nella quale si assume che un fenomeno ripetuto più volte si ripeterà sempre, ma non esiste alcun impedimento a che, sia pure eccezionalmente, si verifichi un evento che lo smentisca (tipo la comparsa di un cigno nero dopo avere concluso che tutti i cigni sono bianchi). Quello per enumerazione non è il solo meccanismo d'induzione: ve ne possono essere altri, non tutti facilmente elencabili, ma alcuni rilevanti per la medicina clinica, come l'induzione per analogia, che spinge a diagnosticare in un ammalato una data malattia quando il medico ne ha già visto altri con una presentazione clinica simile e nei quali si era fatta la stessa diagnosi, o per aderenza al modello, quando ci si trova di fronte a un paziente nel quale si osserva lo stesso quadro clinico descritto per una classe nosologica. Questa incertezza dell'induzione spinse nel passato gli scienziati, e anche i medici, a fidarsi solo della deduzione nei loro ragionamenti. Questo propiziò lo sviluppo della matematica, che è un sapere solamente deduttivo con un

linguaggio proprio, ma che necessita per il suo sviluppo di assiomi (regole generali assunte preventivamente come vere, tipo i postulati di Euclide). Fino al termine del secolo XVI le regole alla base dei ragionamenti scientifici deduttivi erano ricavate dalla filosofia, principalmente da quella di Aristotele. Fu con la nascita della scienza moderna che la filosofia fu sostituita dall'osservazione della natura e dall'acquisizione di teorie derivate, per induzione, da questo studio. L'accettazione della fallibilità dell'induzione produsse uno sviluppo straordinario della scienza, perché una teoria smentita dai fatti poteva essere sostituita da un'altra che, sia pure provvisoriamente, tenesse conto delle incongruenze della prima. Questo non alterò l'affidabilità della deduzione e, anzi, il ruolo della matematica fu valorizzato, ma solo come mezzo strumentale per dedurre predizioni verificabili da leggi di natura stabilite con l'induzione. "Il gran libro della natura – sentenziò Galileo – è scritto in linguaggio matematico".

Resta da dire qualcosa su una forma particolare di induzione che è chiamata *abduzione* e che consiste nel passare da fatti singoli a regole generali grazie a processi immaginativi peculiari e distintivi per ogni singolo caso. Per restare in campo medico, a ogni clinico può capitare di confrontarsi con problemi mai visti prima e che richiedono immaginazione e profonda conoscenza della medicina, soprattutto dei suoi aspetti fisiopatologici. Come esempio, cito il caso a me capitato di una giovane donna i cui denti, sin dalla prima infanzia, avevano una colorazione azzurrina. La sola spiegazione fisiopatologica per questo fenomeno era (regola immaginata, ma del tutto plausibile) che questo potesse avvenire solo se la parte calcificata dei denti fosse stata tanto sottile da far trasparire il colore del sangue venoso della polpa. Fu perciò facile completare l'inferenza concludendo, con una deduzione dalla regola immaginata, che in questa paziente ci fosse un assottigliamento della parte calcificata dei denti che, unita ad altri dati clinici, condusse alla diagnosi di dentinogenesi imperfecta nell'ambito di una osteogenesi imperfecta, confermata da una storia di ripetute fratture ossee per minimi traumi. Non avevo trovato il segno "denti blu" sui testi di semeiotica medica che avevo sottomano, ma fui aiutato da un bravo dentista. Questo esempio è indicativo del metodo che bisogna seguire quando ci si trova di fronte a problemi clinici insoliti: occorre analizzare quali meccanismi fisiopatologici possano averli determinati e, attraverso questi, arrivare alla diagnosi. Nella vita quotidiana l'abduzione è comune per interpretare dei fatti strani, immaginando delle regole *ad hoc* (per esempio, se si vede qualcuno arrestarsi mentre cammina e tornare indietro, si può inferire con un'abduzione che ha dimenticato qualcosa, dato che le regola che chi ha dimenticato qualcosa torna indietro a prenderla è perfettamente plausibile), ma vale anche la pena di sottolineare che, in senso generale, l'abduzione è alla base della genesi di molte teorie scientifiche, che inizialmente sono solo delle regole immaginate per chiarire fatti altrimenti inesplicabili, e che sono verificate deducendo da esse dei fatti osservabili, tra i quali degli esperimenti, che mettono alla prova le conseguenze che implicano. Il filosofo Karl Popper ritiene perciò scientifiche solamente teorie che possano essere "falsificate" da verifiche sperimentali e perciò sostituite da altre teorie, accettabili provvisoriamente, ma comunque falsificabili.

Riguardo alla deduzione e all'induzione nella diagnosi, i filosofi della scienza si sono divisi tra quelli che la considerano derivata solo da un processo d'induzione e quelli che pensano che sia interamente prodotta da un meccanismo mentale di deduzione. Altri hanno ammesso che entrambe queste concatenazioni di pensiero possano entrare nel procedimento diagnostico, ma con modalità mutuamente esclusive, tanto da distinguere tra una diagnosi induttiva e una deduttiva. A me pare che queste discussioni siano oziose, in quanto l'impiego di entrambi questi strumenti logici, combinati, serve per fare le diagnosi. Per definizione, la diagnosi è un'induzione, dato che passa da un particolare paziente a una classe nosologica che è una costruzione del pensiero (lo stesso vale, ovviamente, per l'abduzione, della quale abbiamo già dato un esempio poco prima). Ma questo si può dire anche delle ipotesi diagnostiche, per le quali anche la deduzione è utilissima. Queste, infatti, debbono essere validate deducendone le conseguenze e verificando la presenza degli indicatori diagnostici che esse comportano. Non sfuggirà che questo è un processo analogo alla enunciazione e alla validazione sperimentale delle teorie scientifiche.

A questo proposito è importante ricordare un altro fatto pertinente alla diagnosi, cioè che spesso non è certa, ma solo probabile, con un livello che si confronta con la probabilità di altre diagnosi in quel processo che è detto diagnosi differenziale. È mia opinione che, di fronte a una diagnosi difficilmente decifrabile, il clinico non debba arrestarsi in una posizione negativa, ossia diagnosticare quella che gli americani chiamano scherzosamente "sindrome GOK" (God Only Knows), ma emettere delle ipotesi con le relative probabilità. Infatti, spesso le decisioni cliniche non sono rinviabili e sapere con quali incertezze ci si debba confrontare può essere essenziale.

Sul concetto di probabilità è stato scritto molto, ma io penso che sia pratico adottare la definizione del logico Bruno De Finetti, che la considera un dato soggettivo e la identifica con il grado di credenza razionale relativamente a un evento sconosciuto, o perché deve ancora accadere o perché già accaduto, ma ignoto. Naturalmente la credenza deve essere basata su dati oggettivi già noti a chi emette il giudizio probabilistico (dati da altri inclusi nel concetto stesso di probabilità). Tra questi vi sono una certa propensione a determinati risultati del sistema valutato (per esempio, aspettarsi maltempo se la pressione atmosferica cala), e la frequenza naturale di determinati eventi (per esempio, la prevalenza di una malattia in una popolazione). Il riferimento alla frequenza mi è utile per dissipare un equivoco, cui ho già fatto cenno a proposito degli indicatori diagnostici, che nasce dalla non rara confusione della frequenza con la probabilità. È ben vero che, se si esprime con un valore numerico la frequenza di chi contrae una particolare forma morbosa in un gruppo di persone, è corretto indicare con lo stesso numero la probabilità che un qualsiasi membro del gruppo contraiga quella malattia, ma è altrettanto vero che ci si riferisce a due concetti diversi: la frequenza è un fatto storico, già avvenuto, la probabilità è un giudizio di ciò che potrà avvenire nel futuro. Dirlo sembra una banalità, ma possono darsi casi particolari nei quali, per l'intervento di altri fattori, la probabilità di un evento non coincide con la sua frequenza.

1

Aggiungo che la probabilità di solito gestita dal medico raramente lo è in termini numerici, ma più spesso impiegando quelle varianti linguistiche di cui ho parlato prima. Anche in questi termini vaghi la valutazione della probabilità di una diagnosi resta molto utile dal punto di vista pratico. Tuttavia, essendo la valutazione di una probabilità un processo soggettivo, ne consegue che può differire, sia pure di poco, da un medico all'altro. Questo non toglie che quanto qui detto sia molto importante per le capacità diagnostiche del clinico, che deve abituarsi a emettere giudizi di probabilità, ovviamente basandosi sulle conoscenze a sua disposizione. È questo un esercizio che raccomandiamo ai principianti.

Nel testo che segue distingueremo la diagnosi, o l'ipotesi diagnostica, fatta dal medico al primo incontro con l'ammalato, da quella che è considerata definitiva al termine del procedimento diagnostico. Si noti che questa non è una distinzione temporale, ma strutturale, in quanto la prima è, in realtà, quella (per ipotetica che sia e affiancata, se necessario, ad altre possibilità diagnostiche) fatta utilizzando solo gli indicatori disponibili al primo incontro, e la seconda si ha quando l'iter diagnostico è considerato completato grazie agli altri indicatori, strumentali o di laboratorio, che il medico si è procurato.

### Diagnosi al primo incontro

Generalmente, al primo incontro, gli elementi diagnostici sono solo quelli relativi all'anamnesi e alla semeiotica fisica, o almeno un tempo era sempre così. Oggi è facile che, al primo incontro, il malato porti con sé anche i risultati di qualche esame strumentale e di laboratorio che arricchisce l'osservazione. Ho già spiegato perché il medico, dopo avere osservato l'ammalato e valutato gli indicatori diagnostici disponibili, debba comunque formulare una diagnosi o, almeno, un'ipotesi diagnostica. Si noti che, questo vale anche per i cosiddetti "ammalati immaginari", che debbono essere individuati come tali e non demonizzati, ma essi stessi attribuiti alla classe nosologica dei "malati funzionali" e trattati adeguatamente con la rassicurazione e, al limite, con la psicoterapia. Comunque, nella maggior parte dei casi, la necessità del riconoscimento di una malattia organica è reale e questo avviene attraverso la diagnosi, che assegna un particolare paziente a una sua propria classe nosologica. Raccomando perciò di raccogliere quante più informazioni è possibile, non solo ascoltando, ma anche osservando accuratamente il paziente. La tendenza attuale di saltare un esame obiettivo per prescrivere immediatamente una serie di indagini strumentali e di laboratorio è, a mio giudizio, deplorabile, perché trascura possibili informazioni rilevanti ed è rinunciataria nei riguardi di un pronunciamento istantaneo, che magari sarebbe possibile. Questo deve avvenire invece anche al primo incontro con l'ammalato quando, in genere, le informazioni significative sono poche. A parte il fatto che fare ipotesi è comunque un esercizio mentale utile al quale il principiante deve allenarsi, la necessità di un indirizzo diagnostico già al primo incontro è proficua, non solo per le decisioni mediche da prendere, soprattutto nella medicina d'urgenza, ma anche per comunicare il proprio orientamento e così attenuare l'ansia degli ammalati o dei loro parenti, dimostrando di essere in grado di padroneggiare razionalmente il problema.

In questa situazione, da parte del clinico i pensieri di tipo 1, e cioè di tipo intuitivo, sono particolarmente utili e molto spesso impiegati. Ciò avviene comunemente in quel processo definito *riconoscimento del quadro*. Per quadro s'intende quello della malattia o, per esprimersi in termini più corretti, quello che appare immediatamente evidente tra i criteri che definiscono la classe nosologica. Si noti che, in questo riconoscimento, il medico non sta a pensare analiticamente a tutti gli elementi costitutivi della malattia che è oggetto della sua diagnosi, ma ne fa, in gran parte inconsciamente, una sintesi che è l'oggetto della sua operazione mentale.

Curiosamente questo tipo di diagnosi corrisponde a ciò che, correntemente e al di fuori dell'ambito medico, si pensa della tecnica diagnostica. È, infatti, opinione comune che la diagnosi sia il riconoscimento di qualcosa che il medico deve individuare per operare correttamente. Ma il riconoscimento del linguaggio corrente si riferisce a un modello: un viso, assieme ad altre proprietà somatiche e comportamentali, se si tratta di riconoscere una persona; un'opera d'arte già vista o ascoltata, nell'originale o fedelmente riprodotta, se ci si trova in un museo o in una sala di concerti. In tutti questi esempi il modello è concreto, mentre nella diagnosi il modello è astratto ed è rappresentato da come viene definita una classe nosologica. Si aggiunga che, frequentemente, alcuni degli indicatori diagnostici che, uniti, rappresentano il modello, non hanno una sensibilità del 100% e perciò possono mancare in un singolo ammalato, con la conseguenza che la probabilità di coesistenza di più indicatori indipendenti l'uno dall'altro, anche molto sensibili, è data dal prodotto delle rispettive probabilità e può corrispondere a un valore piuttosto basso, il che spiega la difficoltà di imbattersi in casi "tipici". Un esempio di questa evenienza con un caso clinico immaginario è rappresentato nella Figura 1.2.

Perciò, vista la variabilità dell'espressione degli indicatori diagnostici nell'ambito di singole classi nosologiche, ne consegue che l'esperienza clinica ha una grande importanza. Infatti, il medico che abbia visto molti ammalati rappresentativi di una classe sarà portato, magari inconsciamente, a fondere queste esperienze in ciò che costituisce un modello più realistico di quello descritto sui libri di testo. Ne consegue che questo modello non è rigorosamente identico per tutti i clinici, dato che la consapevolezza derivata dall'esperienza implica un processo attivo, per inconscio che sia, da parte di quelli che la fanno, e costoro possono avere stili di pensiero differenti, altrimenti definiti con il termine di "occhio clinico".

Va da sé che in questo tipo di diagnosi si possono commettere molti errori. Per esempio, se il pediatra che, di fronte a un bambino con febbre e tipiche manifestazioni cutanee, diagnostica una malattia esantematica, difficilmente sbaglia, è anche vero che il medico che, vedendo nella stagione invernale un paziente sempre con febbre, ma senza chiari segni di riferimento, diagnostica un'influenza, può essere facilmente in errore: potrebbe trattarsi dell'esordio di un'altra malattia febbrile, infettiva (per esempio, addirittura una meningite), immunopatologica o neoplastica. Perciò il clinico, quando applica i pensieri intuitivi di tipo 1, dovrebbe essere ben consapevole del grado di probabilità della sua diagnosi al primo incontro e avere presente che un controllo del paziente (per conoscere il decorso o la



comparsa di segni nuovi) è tanto più necessario e a tempo più stretto quanto più bassa è la probabilità che la sua diagnosi al primo incontro sia corretta.

In conclusione, dopo il primo incontro con il paziente il medico ha davanti varie possibilità: o una singola diagnosi ragionevolmente certa (ma che può essere messa in dubbio dal decorso della malattia), o una singola diagnosi necessaria di verifica, o più di una possibilità diagnostica tra le quali scegliere quella corretta.

### Procedimento diagnostico

Mentre la diagnosi al primo incontro può essere fatta con i pensieri veloci, quella cui si arriva con il procedimento diagnostico è sempre conseguita con i pensieri lenti, ossia è necessariamente di tipo analitico e richiede del tempo, che può variare da qualche ora a diversi giorni. Quindi si tratta di un tragitto del pensiero sul meccanismo del quale dobbiamo soffermarci. Esistono meccanismi di questo tipo nei quali ogni passo è obbligato, detti algoritmici. Di algoritmi attualmente si parla spesso sulla stampa d'informazione, talora a sproposito, e perciò cercherò di darne una definizione precisa. Volgarizzando quanto su questo termine ho trovato scritto, in forma rigorosa, sull'Enciclopedia Einaudi, si può dire che si tratta di una procedura che può essere eseguita in maniera puramente meccanica, senza aiuto d'inventiva o intelligenza, applicabile a una classe di dati, in modo tale da trasformarli, con un numero finito di passi elementari, in un risultato desiderato. Gli algoritmi perciò, in teoria, potrebbero essere eseguiti anche da una macchina: ne sono esempi i calcoli numerici, del tipo di quelli che fa un ingegnere nel progettare un ponte. Una volta che questi ha immaginato che tipo di ponte intende costruire, fa bene a impiegare, per realizzarlo, gli algoritmi numerici necessari. Il procedimento diagnostico, tuttavia, non funziona così, almeno attualmente.

Esistono, contrariamente al caso precedente, tragitti di pensiero che rappresentano una scelta libera del soggetto pensante, ma nell'ambito di una serie di regole generali, che rappresentano una guida, ma non un prescrizione assoluta. Ne sono esempi quelli esercitati in alcuni giochi, come gli scacchi e il bridge, nei quali le mosse del giocatore sono libere, a patto di rispettare le regole (altrimenti non esisterebbe partita), ma con la limitazione che, se non si seguissero certe raccomandazioni, ci sarebbero elevate probabilità di perdita. I tragitti di pensiero di questo tipo sono detti euristici e il procedimento diagnostico ne è un caso particolare. È perciò interessante considerare quali sono le raccomandazioni che in gergo sono chiamate "euristiche", che debbono incanalare per così dire questo secondo tipo di svolgimento del pensiero.

In diagnostica, prima di tutto, conta ciò che è stabilito dalle scienze mediche, che sono l'equivalente delle regole del gioco. Se, per esempio, in un soggetto con calcemia normale, si trova un aumento del paratormone nel sangue, si è obbligati a pensare prima di tutto a una carenza di vitamina D piuttosto che a un adenoma paratiroideo, perché, in quest'ultimo caso, la calcemia sarebbe aumentata. Ma, all'atto pratico, anche raccomandazioni empiriche più semplici possono essere utili nel ragionamento euristico e sono definite, nella letteratura anglosassone, con una terminologia sconosciuta per gli italiani, come

"le regole del pollice". Nella medicina clinica sono state accettate da tempo tre regole del pollice per la diagnostica differenziale. La prima è la *regola della frequenza*, ossia si deve considerare più probabile la diagnosi della malattia più frequente (in termini più corretti, della classe nosologica che ha il numero più elevato di membri) e questa è una ragionevole concessione al buon senso. La seconda, detta *regola della unificazione*, è che è preferibile diagnosticare in un ammalato una sola classe nosologica piuttosto che due o più coesistenti. A questo riguardo, qualche commento è appropriato: infatti, alla base di tale regola c'è la considerazione che la probabilità dell'esistenza di una sola condizione morbosa è comunemente più alta del prodotto di due o più probabilità, come sarebbe il caso se uno stesso soggetto fosse contemporaneamente affetto da due o più malattie. Comunemente, ma non sempre. Infatti il prodotto della probabilità dell'esistenza di due malattie con frequenza elevata in uno stesso individuo può essere più alto della probabilità della presenza di una sola malattia rara: bisogna ricordarsene quando si applica questa regola. Infine, la terza euristica è detta dell'*aderenza al modello* e stabilisce che, tra due o più alternative diagnostiche, occorre preferire quella i cui indicatori corrispondono meglio al modello che definisce una classe nosologica. Fatta questa premessa, è evidente che il processo diagnostico implica la necessità di procurarsi altri indicatori, che sono poi quegli esami strumentali e di laboratorio così comunemente impiegati nella medicina contemporanea. Ma le possibili indagini di questo tipo sono numerosissime e perciò il problema sta nell'individuare quali indicatori procurarsi e in quale sequenza. Una raccomandazione preliminare (di altre parlerò più avanti) è che occorre dare la precedenza agli esami meno costosi. Quando parlo di costo non mi riferisco solo al loro significato economico (che pure conta perché il denaro inutilmente dissipato è certamente sottratto a impieghi più utili), ma anche ai disagi, o addirittura ai pericoli che l'esecuzione di un esame può infliggere al paziente. Una velocità di eritrosedimentazione, o una semplice radiografia del torace sono poco costose, in tutti i sensi, rispetto alla ricerca nel siero di autoanticorpi o a una tomografia assiale computerizzata con mezzo di contrasto. Con quest'ultimo esame, sia pure eccezionalmente, c'è il rischio di una reazione anafilattica, che è un prezzo pesante da far pagare al paziente.



Caso di malattia con 4 indicatori diagnostici indipendenti con buone probabilità

- Sintomo **A** 80%
- Sintomo **B** 70%
- Sintomo **C** 60 %
- Sintomo **D** 90%

**A+B+C+D 30,24 %**

**Figura 1.2**

Probabilità di coesistenza di quattro indicatori diagnostici indipendenti, indicati con lettere dell'alfabeto (in un caso clinico immaginario).

Pur essendo la sensibilità di ciascun indicatore piuttosto buona, la probabilità della loro coesistenza nella costituzione del modello della classe nosologica è inferiore al 50%.

E non parliamo delle indagini invasive come le biopsie o certe tecniche strumentali. Questo significa che gli esami costosi dovrebbero essere eseguiti con indicazioni forti, come dopo gli esiti incerti di accertamenti più economici, o di fronte a ipotesi che comportino, senza ritardi, la necessità di decisioni che dipendono dalla loro esecuzione. Ossia nel caso che, tra le ipotesi fatte, ve ne sia qualcuna nella quale un intervento terapeutico è urgente. Questo è comune buon senso ben presente nel clinico esperto. Non è raro che, di fronte a problemi diagnostici complicati, il medico prescriva molti esami clinici, per così dire "a tappeto", nella speranza che, tra i risultati, ne salti fuori uno che indichi la diagnosi. È questa una pratica deplorabile che può essere evitata se alla prescrizione degli esami si fanno precedere delle ipotesi: in base a queste, e alla loro probabilità, si possono decidere i passi da seguire nel procedimento diagnostico. Qualche eccezione può essere ammessa per l'esecuzione non mirata di indagini poco costose, non tanto alla ricerca di una diagnosi, quanto per assicurarsi che il paziente sia esente da condizioni patologiche molto comuni che sarebbe bene non sfuggissero a una verifica clinica, anche se non connesse con il problema sottoposto dal paziente al medico. È questo il caso dei cosiddetti esami di routine che vengono solitamente eseguiti nei ricoveri ospedalieri. Comunemente, a tutti i ricoverati, vengono valutati la velocità di eritrosedimentazione e la proteina C reattiva (utili per accertare se c'è un processo infiammatorio in atto), l'esame emocromocitometrico (per verificare la presenza di qualche malattia del sangue o di reazioni a infezioni o a infiammazioni di altra origine), la glicemia (potrebbe esserci un diabete non riconosciuto), la creatininemia e l'esame standard delle urine (per valutare lo stato e la funzione dei reni), le transaminasi del siero (per eventuali epatiti croniche ignorate), la radiografia del torace (vi sono neoplasie polmonari che, all'inizio, non provocano sintomi) e un elettrocardiogramma (molte cardiopatie non sono rilevate nella pratica corrente). In alcuni ospedali si fa di routine qualche indagine in più, in altri qualcuna in meno, ma questa resta una pratica molto diffusa. In uno studio statunitense si è sostenuto che diagnosi impreviste fornite dagli esami di routine si hanno solo in circa l'1% di casi; tuttavia, resto dell'opinione che queste siano di qualche utilità.

Faccio notare come sia importante, anche in questa fase del procedimento diagnostico, la valutazione della probabilità delle varie ipotesi, anche se non possono essere espresse in termini numerici, ma con le variabili linguistiche della "logica fuzzy" di cui ho già parlato a proposito della sensibilità e specificità degli indicatori. Queste probabilità, prima che vengano eseguiti ulteriori accertamenti, sono definite *a priori*. È chiaro che tra due ipotesi, se la prima appare molto probabile, la seconda dovrà esserlo meno; se le ipotesi fossero tre di pari probabilità, sarebbero tutte di entità medio-bassa e così via. Se volessimo verificare invece una sola ipotesi prossima alla certezza, bisognerà comunque tenere sempre presente che si trova in alternativa a un'altra ipotesi che potremmo definire "altra diagnosi" e la cui probabilità è assai bassa. Ma da che cosa nascono queste probabilità? Evidentemente da suggerimenti acquisiti al primo contatto con il paziente nel quale non sia stato possibile un riconoscimento

del quadro, o che si presenta ambiguo, o addirittura non riferibile ad alcuno dei modelli nosologici.

È chiaro che la probabilità che un'ipotesi sia confermata è tanto più elevata quanto meno la diagnosi alla quale si pensa si discosta dal quadro che fa da modello, e il contrario se si discosta molto. Anche quando la diagnosi appare completamente irriducibile a qualsiasi modello, occorre rifarsi a considerazioni fisiopatologiche (come indicato nell'esempio fatto precedentemente dei denti azzurri), e tentare delle ipotesi. Anche nel caso di classi nosologiche riconoscibili solo con indicatori generalmente non disponibili al primo incontro con i pazienti, le ipotesi possono essere fatte, anche prima di ogni approfondimento diagnostico, riferendosi al problema clinico per il quale il paziente si è rivolto al medico e, anche se questo non fosse ben delineato, riflettendo sulla prevalenza di varie classi nosologiche in assoluto, o sulla presenza di particolari fattori di rischio. Naturalmente, le ipotesi possono anche cambiare durante il processo di approfondimento, in conseguenza dei risultati dei nuovi indicatori che vengono procurati. In questo senso la sensibilità dell'indicatore è importante perché, se positivo, corrobora la supposizione e, se negativo, la falsifica tanto più quanto più è sensibile, fino a essere patoescludente se la sensibilità è del 100%. Così pure la specificità di un indicatore è importante per dare peso a una positività, ed è maggiore quanto più questo è specifico, fino a rendere patognomonico un indicatore con una specificità del 100%. Questa mia insistenza sulla formulazione di probabilità diagnostiche dopo il primo contatto con il paziente e nel corso di esecuzione di approfondimenti seguenti può sembrare eccessiva. Perché darsi tanta pena, potrebbe eccepire qualcuno, se poi in seguito, anche con indagini non mirate (come le cosiddette analisi "a tappeto") è possibile che siano procurati degli indicatori che chiariranno il problema? Vorrei spiegare perché la probabilità *a priori* dell'appartenenza di un paziente a certe classi nosologiche è importante.

In primo luogo perché gli indicatori che la medicina moderna mette a disposizione dei clinici sono numerosissimi e non possono essere ricercati a casaccio, ma in base a un ordine razionale che, oltre ai problemi del costo, dia la precedenza a quelli con maggiore sensibilità e specificità per confermare o smentire le ipotesi singole, o discriminare tra ipotesi alternative. Ma anche perché il valore pratico di un indicatore non dipende solo dalla sua sensibilità e specificità relativamente a particolari diagnosi, ma deriva anche dalla combinazione di queste caratteristiche con la probabilità *a priori* di ciascuna di esse. Trascurare questo fatto è una comune fonte di errori cognitivi in medicina dal momento che trascura il problema della logica bayesiana.

### TEOREMA DI BAYES E LOGICA BAYESIANA

Lo scopritore di questa logica fu Thomas Bayes, pastore inglese vissuto tra il 1702 e il 1761, il quale elaborò un teorema, che da allora porta il suo nome, per calcolare la probabilità che ci sia un evento X se è presente un altro evento E, che ha una probabilità P1 di essere associato a

X e una probabilità P2 di essere associato a eventi diversi da X. Il teorema non fu enunciato per impieghi medici, ma non sfuggì, a quelli che vi erano interessati, che sarebbe tornato assai utile in clinica per calcolare come si modificherebbe in un paziente la probabilità *a priori* di una determinata diagnosi (X) in una *a posteriori* se vi fosse positività di un indicatore (E) con una data sensibilità (veri positivi: P1) e specificità, dalla quale ricavare il suo valore complementare (falsi positivi: P2).

Nel discorso che segue adopererò i numeri solo per spiegare la logica del teorema di Bayes, ma avendo ben presente che è impossibile applicarlo in questo modo nella pratica clinica. Nonostante questo, dalla consapevolezza del teorema di Bayes può derivare un modo più corretto nell'interpretare la positività degli indicatori impiegati per fare le diagnosi, come cercherò di dimostrare alla fine di questa esposizione. Bisogna ricordare che, frequentemente, non tutte le indagini cliniche che si eseguono nel processo diagnostico sono patognomiche o patoesclusive, mentre ve ne sono molte che danno dei risultati ambigui. È di queste che, nel discorso che segue, vogliamo parlare. Comunemente, ci si ferma ai valori di questi due parametri (sensibilità e specificità) valutando il rapporto tra possibili veri e falsi positivi, giudicando generalmente buona per la diagnosi la positività di un indicatore con un rapporto elevato tra questi due valori per una data ipotesi. Questo modo di ragionare è sbagliato. Occorre infatti ricordare che sensibilità e specificità di un indicatore sono espresse come percentuali, e queste possono essere comparate tra di loro solo se sono percentuali di uno stesso numero in assoluto, ma la situazione cambia se si riferiscono a numeri diversi. Ebbene, stando così le cose, i veri e i falsi positivi di un indicatore diagnostico, espressi come percentuali, valgono poco. Infatti quello che conta sono i loro valori assoluti e, per ciò che riguarda questi, va considerato che, generalmente, la popolazione di coloro che non hanno una malattia ipotizzata è molto più numerosa di quella di coloro che ne sono affetti. Ne consegue che pure un indicatore con elevate sensibilità e specificità può essere facilmente positivo anche in assenza di malattia, perché la popolazione dei non malati è ben più numerosa di quella dei malati e perciò, anche con basse percentuali, fornisce valori assoluti di falsi positivi che possono essere anche molto più elevati di quella dei positivi veri. Perciò, sarebbe certamente imprudente considerare utile per una diagnosi solamente la positività di un indicatore con buone sensibilità e specificità.

Come si è già detto, il problema fu risolto da un punto di vista generale nel secolo XVIII dal reverendo Thomas Bayes, che affrontò il problema della probabilità condizionata, che ha un valore generale, ma che, per quanto riguarda la medicina, affronta il problema di come la probabilità *a priori* dell'esistenza di una malattia possa essere modificata da un evento (in questo caso il risultato di un indicatore) che ha una probabilità *x* di essere associato con la malattia e una probabilità *y* di essere associato con altre condizioni morbose o addirittura con nessun processo patologico. Non sfuggirà che *x* è la sensibilità del test e *y* un valore complementare alla sua specificità, ossia tanto più alto quanto minore è la specificità.

Per spiegare la struttura del ragionamento che è alla base della logica bayesiana ricorrerò a uno schema che ho tratto da un lungo articolo di P. Sedlmeier e G. Gigerenzer

dedicato all'apprendimento di questo stile di pensiero rappresentato nella Figura 1.3. In questo caso, seguendo la raccomandazione degli autori, il ragionamento è sviluppato utilizzando le frequenze naturali in un certo numero di soggetti.

A questo punto merita un cenno la relazione tra frequenze e probabilità. Le prime si riferiscono a eventi noti verificatisi nel passato, mentre le seconde esprimono il grado di convincimento razionale sull'accadimento di eventi ignoti, o perché non ancora verificatisi, o perché sconosciuti. Ma è anche lecito trasformare le frequenze (fatto storico) in probabilità (previsione per il futuro o giudizio su fatti ignoti). Per esempio, se si sa che la frequenza degli uomini italiani che fumano la pipa è, immaginiamo per comodità di discorso, dello 0,05%, non sbaglieremo concludendo che un italiano qualsiasi, del quale non sappiamo niente, ha la stessa probabilità (in altri termini uno su duemila) di essere un fumatore di pipa. Perciò possiamo convertire le frequenze della Figura 1.3 in probabilità. In questo caso la distinzione iniziale tra malati e non malati si trasforma nella probabilità *a priori* che un particolare soggetto abbia la malattia e il risultato finale (incorniciato nella Figura 1.3) esprime la probabilità *a posteriori* che il soggetto sia affetto dalla malattia nel caso che il test sia positivo.

Perciò, convertendo le frequenze in probabilità, la Figura 1.3 si trasforma come indicato nella Figura 1.4.

C'è, però, una differenza importante tra le Figure 1.3 e 1.4. Infatti, cambiando meccanicamente le frequenze in probabilità, ne consegue che la probabilità *a priori* dell'esistenza della malattia che s'intende diagnosticare sia necessariamente coincidente con la sua prevalenza, ma nella realtà le cose non vanno così. Infatti, in base a considerazioni cliniche, tra le quali la positività di altri indicatori, il medico può esprimere probabilità *a priori* ben più elevate. Introducendo queste nel calcolo indicato dalla Figura 1.3 si ottiene una probabilità *a posteriori* più realistica dell'esistenza della malattia che si vuole diagnosticare.

Da un punto di vista generale il calcolo della probabilità *a posteriori* che esista la malattia con un indicatore diagnostico (che per comodità di discorso abbiamo anche chiamato test) positivo può essere fatto con le percentuali che indicano sensibilità e specificità e applicando la formula elaborata nel 1761 dallo stesso Bayes, riportata qui di seguito:

$$P_{\text{post}} = \frac{P_{\text{pri}} \times P_{\text{test+ mal+}}}{(P_{\text{pri}} \times P_{\text{test+ mal+}}) + [(1 - P_{\text{pri}}) \times P_{\text{test+ mal-}]}$$

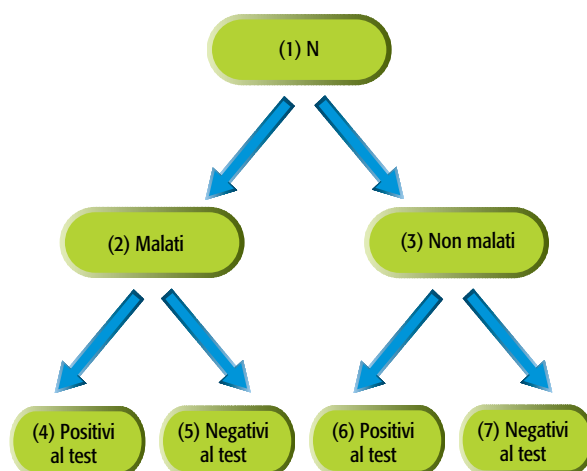
dove:

- $P_{\text{post}}$  è la probabilità *a posteriori*;
- $P_{\text{pri}}$  è la probabilità *a priori*;
- $P_{\text{test+ mal+}}$  è la probabilità che il test sia positivo se esiste la malattia, il che corrisponde alla sensibilità del test;
- $P_{\text{test+ mal-}}$  è la probabilità che il test sia positivo quando non c'è la malattia, che è tanto più bassa quanto più elevata è la specificità del test;
- tutte le probabilità sono espresse con denominatore 1.

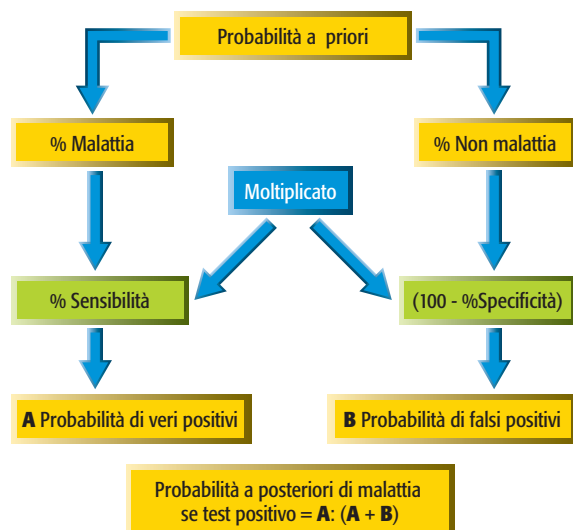
Qualche esempio renderà più chiara l'utilità del teorema di Bayes. Immaginiamo il caso della positività degli anticorpi antinucleo in un paziente ai fini della diagnosi di

1

**Figura 1.3**  
Probabilità di malattia se il test risulta positivo =  $(4) : [(4)+(6)]$ .



(1) Un numero sufficientemente grande per evitare decimali nel numero di soggetti risultante dai calcoli seguenti; (2) il numero N moltiplicato per la prevalenza (%) di una malattia nella popolazione in esame; (3) il numero N meno il numero risultante in (2); (4) il numero risultante in (2) moltiplicato per la percentuale dei veri positivi con un indicatore diagnostico (test) per la malattia considerata; (5) il numero risultante in (2) meno il numero dei soggetti risultante in (4); (6) il numero dei soggetti risultante in (3) moltiplicato per la percentuale dei falsi positivi; (7) il numero risultante in (3) meno il numero dei soggetti risultante in (6).



**Figura 1.4**  
Trasformazione delle frequenze della Figura 1.3 in probabilità.

lupus eritematoso sistemico. Non abbiamo dati numerici precisi, ma l'esperienza medica suggerisce che la sensibilità di questo test sia molto elevata (ai fini dell'esempio la calcoleremo del 98%, ossia 0,98 con denominatore 1) e la specificità pure elevata, ma molto meno (infatti, l'esame può essere positivo in altre malattie immunopatologiche, oltre che in persone anziane in assenza di ogni malattia). Per comodità di calcolo potremmo attribuire al test, per questa diagnosi, una specificità del 90% (ossia 0,90 con denominatore 1).

Immaginiamo in primo luogo il caso che un medico, tra gli esami di laboratorio di una giovane donna con una febbricola, trovi una positività degli anticorpi antinucleo. In questo caso, in assenza di altre informazioni, la

probabilità a priori che la paziente sia affetta da lupus non può che essere quella della prevalenza della malattia in una giovane donna, che è più alta che nella popolazione generale, ma sempre bassa e che, per comodità di calcolo indicheremo dell'1%. Perciò, tenuto conto della sensibilità e della specificità del test e applicando il teorema di Bayes, la probabilità *a posteriori* che la paziente sia affetta da lupus eritematoso sistemico risulta appena del 9% circa.

Diverso è il caso che la stessa positività degli anticorpi antinucleo venga trovata nel sangue di un paziente per il quale il medico curante sospetta, in base a dati clinici, che sia affetto da lupus con una probabilità (*a priori*) del 30%. In questo paziente, in base al teorema di Bayes, se fossero positivi gli anticorpi antinucleo, la probabilità *a posteriori* risulterebbe dell'80% circa. Se poi la probabilità *a priori* fosse del 70%, la positività del test salirebbe a circa il 96%.

Questi esempi servono ad alcune conclusioni molto istruttive. Prima di tutto, gli indicatori diagnostici non danno quasi mai un responso definitivo, ma vanno valutati nel contesto della situazione clinica globale dell'ammalato e, in particolare, della probabilità *a priori* di una diagnosi, che, per il medico, è più spesso soggettiva e costruita in base a una pluralità di valutazioni cliniche che includono l'anamnesi e un esame obiettivo accurato. Inoltre, il guadagno che si fa nella valutazione probabilistica di una diagnosi, data la positività di un indicatore, anche con buone sensibilità e specificità, è tanto maggiore quanto più la probabilità *a priori* è prossima al 50%. Se la probabilità *a priori* è più elevata, si arriverà a valori anche molto alti di probabilità *a posteriori*, ma l'incremento dovuto alla positività dell'indicatore è minore che nel caso precedente, e il test appare meno utile. Se, invece, la probabilità *a priori* è molto bassa, la positività dell'indicatore lascia bassa anche la probabilità *a posteriori* e i risultati positivi debbono essere valutati con cautela. È invece un errore cognitivo molto comune balzare a delle conclusioni ingiustificate di fronte alla positività di un indicatore con buone sensibilità e specificità, anche quando la probabilità *a priori* di una diagnosi è molto bassa.

Negli esempi sopra riportati abbiamo usato dei numeri applicando il teorema di Bayes, ma avvertiamo il lettore che non si pretende che un'analisi matematica di questo tipo venga fatta all'atto pratico nel corso di un processo diagnostico, ma che i fondamenti di questo teorema siano compresi per padroneggiare le sue basi logiche ed evitare errori cognitivi. Il problema è quello di come, nel corso di un processo diagnostico, l'acquisizione dei risultati di un indicatore, eseguiti sulla base di una ipotesi, possa modificare la probabilità che era stata attribuita originariamente alla diagnosi ipotizzata. Il processo diagnostico non è perciò altro che la conversione di probabilità *a priori* in probabilità *a posteriori*, che divengono a loro volta *a priori* quando si considera un indicatore successivo (purché riferito a un diverso elemento costitutivo della malattia ipotizzata), e così fino alla valutazione finale che appare certa o quasi.

La logica bayesiana non vale solo per la medicina e perciò si può sostenere che il teorema di Bayes rappresenta il modo più ragionevole di incorporare nuovi dati nella comprensione del mondo, come affermato da W.H. Jefferys e J.O. Berger in un articolo pubblicato nel 1992.



È importante che tutto questo venga ricordato. È possibile dimenticare la formula del teorema di Bayes, ma non la logica che vi è sottesa.

## DECISIONI IN MEDICINA

Uno degli aspetti più delicati dell'attività medica è dovere prendere decisioni diagnostiche (fare o non fare una determinata indagine) o terapeutiche (somministrare o no un certo trattamento). Per eseguire questo compito l'ipotesi diagnostica e la diagnosi stessa sono importanti, ma non sono sufficienti. Occorre anche tenere conto di altri fattori quali le particolari predisposizioni dell'organismo del paziente, influenzate dalla sua individualità genetica, dall'ambiente in cui vive e dal suo stile di vita. In pratica occorre avere elementi che consentano di prevedere, entro certi limiti, che cosa può avvenire in futuro. La ragione è che ogni decisione comporta teoricamente non solo dei vantaggi, ma anche dei costi (intesi non in senso economico, ma in senso medico, e cioè rischi di eventi sfavorevoli) e bisogna attentamente ponderare il bilancio tra questi due fattori. Quante volte i medici sono stati rimproverati, se non anche contestati legalmente, per avere preso o no certe decisioni.

In linea di massima si può enunciare una regola generale, e cioè che, di fronte a una decisione tra due o più alternative, il medico deve prendere quella che presenta il bilancio più favorevole tra costi e benefici, ossia, come si usa anche dire, la maggiore utilità; il problema è come calcolarla. Questo vale soprattutto per incertezze che riguardano decisioni terapeutiche, per esempio la scelta tra un procedimento chirurgico e una terapia medica, o la decisione di ricorrere o no a una terapia medica gravata da importanti effetti collaterali. Il punto importante è che la decisione va presa in riferimento al singolo paziente e a questo vanno adattate le regole generali.

Consideriamo, per esempio, che si intenda prescrivere a un paziente una terapia cortisonica. Si sa che questo trattamento comporta vari effetti collaterali (costi): disturbi gastrici, ipertensione, osteoporosi, sviluppo di diabete, obesità di tipo cushingoide.

È chiaro che i costi sono maggiori in pazienti affetti da ulcera peptica, ipertesi, donne post-menopausa, diabetici o almeno soggetti con diminuita tolleranza al glucosio. Occorre bilanciare accuratamente questi costi con i benefici che sono attesi da questa terapia e ciò dipende dalla diagnosi per la quale si prende in considerazione una terapia di questo tipo.

Prendiamo il caso di un paziente affetto da polimialgia reumatica. Come è noto, questa malattia colpisce soggetti anziani, per lo più dai 70 anni in su, che, per la loro età e sesso (nel caso si tratti di donne), sono sicuramente affetti in misura più o meno grave da osteoporosi. Eppure, la sola terapia per questa condizione morbosa è la somministrazione di un cortisonico, anche se per lo più a dosi moderate. Questa è la ragione per cui non si può fare a meno di utilizzare questa terapia, ma alle dosi utili più piccole, per limitare i possibili danni da osteoporosi. Ma, nel caso di un'altra malattia che colpisce soggetti anziani e che è spesso associata alla polimialgia reumatica – l'arterite gigantocellulare di Horton – dosi basse di cortisonico non

bastano e bisogna ricorrere a dosi più elevate: in questo caso non si può fare a meno di attuare una terapia di questo tipo perché il paziente, se non trattato, corre gravi rischi di diventare cieco. Lo stesso vale, a maggior ragione, per altre malattie che, in assenza di una terapia cortisonica, possono addirittura mettere a rischio la vita dell'ammalato, come, per esempio, un lupus eritematoso sistemico con interessamento renale o neurologico.

Al contrario, si può anche rinunciare al cortisonico in forme molto lievi di lupus, o nelle cosiddette connettiviti indeterminate\*, quando una terapia con idrossiclorochina è ritenuta sufficiente. Ma, anche in questo caso, bisogna prima assicurarsi che non esistano controindicazioni oculistiche, perché questo farmaco può avere una tossicità retinica.

Il problema delle decisioni in medicina è perciò molto importante. I medici esperti imparano a valutare il bilancio tra costi e benefici delle decisioni che prendono, ma per i principianti le scelte sono più complicate. Sono comparsi nella letteratura medica articoli che affrontano in maniera rigorosa questo argomento (valga per tutti quello di S.G. Pauker e J.P. Kassirer del 1987), ma, prima di parlare di questo, vorrei premettere qualche formalismo più semplice. Questo non per suggerire al lettore di applicare delle formule, ma per chiarire i meccanismi di analisi che, sia pure in forma approssimativa e tenendo conto di probabilità soggettive, possono aiutare a prendere decisioni difficili. Il bilancio tra costi e benefici di una decisione può essere espresso con la seguente formula:

$$U = (P_b \times B) - (P_c \times C)$$

dove U è la utilità della decisione,  $P_b$  e  $P_c$  sono le probabilità che possano verificarsi i benefici e i costi corrispondenti, B è il valore dei benefici, C è il valore dei costi.

La difficoltà con questa formula è che, mentre  $P_b$  e  $P_c$  sono valutabili in termini numerici come probabilità soggettive che possono essere suggerite non solo dall'esperienza, ma anche da dati esistenti nella letteratura, lo stesso non si può dire di B e C. Eppure, per benefici e costi occorre indicare un valore assoluto che esprima il loro "peso", *qualora essi si verificassero*. Pauker e Kassirer suggeriscono alcune scale empiriche, basate, per esempio, sull'aspettativa di vita, un'altra sulla qualità della vita (ovviamente inserendo nei benefici un aumento di questa aspettativa o un miglioramento della sua qualità, e il contrario nei costi). Io non trovo queste scale praticamente utilizzabili, ma sono rimasto colpito da quello che, alla fine, concludono questi autori, che pur si sforzano di essere rigorosi: «Anche quando dati obiettivi non sono disponibili dalla

\* Mi si consenta una piccola glossa a questo proposito. Questo gruppo di malattie fu inizialmente definito, per ragioni che non ho spazio per spiegare, "malattie del collagene". Questo termine viene ancora adoperato da molti e addirittura trasformato in "collagenopatie". Si tratta di un errore perché le collagenopatie sono malattie che riguardano anomalie nella sintesi del collagene, come la malattia di Ehlers-Danlos e altre. La letteratura anglosassone usa il termine *connective tissue disease* o *inflammatory connective tissue disease*, che può essere correttamente tradotto, come si usa in Italia, in "connettiviti".

# 1

letteratura o dalla esperienza locale – scrivono testualmente – le probabilità e le utilità [costi e benefici, N.d.A.] nondimeno debbono essere quantificate per preservare la logica del processo decisionale e per fare un uso ottimale di qualsiasi dato sia disponibile». A mio parere basta avere in mente, di fronte a una particolare decisione, oltre a Pb e Pc, anche se B è maggiore, uguale o minore di C, e, se diverso, in quale misura. Anche se le valutazioni che seguono sono largamente approssimative, io trovo che pensare ordinatamente nel prendere una decisione sia molto utile.

Deve, però, anche essere considerato il caso di una decisione per la quale C sia superiore a B e nondimeno la sua utilità appaia positiva. Questo avviene quando Pb è nettamente superiore a Pc. Per esempio, esistono farmaci che, con una bassa probabilità, in alcuni casi anche eccezionalmente, possono dare effetti collaterali molto gravi (per esempio, tossicità ematologica), mentre i benefici sono molto importanti, non rinunciabili e, soprattutto, con una probabilità di verificarsi elevata. In questi casi è corretto decidere di impiegare questi farmaci, se indicati, ma il medico deve essere consapevole dei rischi ed effettuare regolarmente i controlli appropriati. Bisogna anche considerare la situazione opposta, e cioè il caso di una decisione in cui sia B superiore a C, ma con una utilità negativa perché Pb è nettamente inferiore a Pc. In questo caso la decisione non deve essere presa.

C'è da aggiungere qualcosa a proposito del lavoro di Pauker e Kassirer. Questi autori spiegano perché una decisione non è semplicemente binaria (sì o no), ma in realtà sottenda un albero decisionale. Vale a dire che, dopo avere preso la decisione iniziale, bisogna considerare, con le corrispondenti probabilità, anche le evenienze che possono verificarsi nei due casi, ciascuna delle quali può, a sua volta dare origine ad altre evenienze, e via dicendo. Un albero decisionale di questo tipo è verosimilmente analizzabile con la stessa logica che abbiamo descritto per decisioni più semplici, ma in realtà, con i limiti della mente umana, questo non avviene quasi mai, e le evenienze subordinate sono generalmente incorporate, per così dire sinteticamente, nel giudizio sui benefici e rischi relativi a una singola decisione. Diverso potrebbe essere il caso con l'impiego di un computer.

A prima vista quanto ho appena scritto sulle decisioni in medicina può sembrare da un lato eccezionalmente complesso e dall'altro molto impreciso perché affidato largamente a valutazioni soggettive. L'esperienza dimostra che non è così e, se il principiante si abitua a pensare ordinatamente, potrà costruire in maniera proficua la sua esperienza.

### Intelligenza artificiale\*

Nella situazione attuale gli errori, nel formulare le diagnosi e nel prendere le decisioni, sono non rari nella medicina clinica ed esiste una copiosa letteratura in proposito. Secondo P. Croskerry, in un articolo pubblicato nel 2013 sul "New England Journal of Medicine", gli errori nel campo della medicina interna, e in quella d'urgenza o di famiglia, sono dell'ordine del 10-15%. Lo stesso autore riporta i risultati di uno studio *post-mortem*, effettuato su soggetti deceduti per embolia polmonare, che hanno evidenziato

che nel 55% dei casi questa importante diagnosi era stata mancata. Significa questo che molti medici sono negligenti e incompetenti, come affermato vigorosamente da quelli che se la prendono con la cosiddetta "mala medicina" con le conseguenze legali del caso? I medici sono esseri umani e, come tutti i membri della nostra specie in qualsiasi attività, includono anche negligenti e incompetenti, ma in misura certamente minore di quanto si possa sospettare. La ragione di tanta fallibilità è un'altra, e chiarisce perché errori possono essere commessi anche da medici ben preparati e con elevate capacità razionali. Lo spiegano bene Obermeyer e Lee in un articolo pubblicato sempre sul "New England Journal of Medicine" del 2017. La verità, sostengono gli autori, è che la complessità della medicina odierna supera le capacità della mente umana. La speranza è perciò che, con l'aiuto dell'informatica e le tecniche di *machine learning*, l'impiego delle informazioni digitali possa aiutare a superare questi limiti.

La grossa mole di dati elettronici denominata "big data" e utilizzati tanto anche in biomedicina deve il suo nome al termine originariamente introdotto dagli scienziati della NASA nel 1997 in seguito alla difficoltà di visualizzazione e memorizzazione di una mole di dati troppo estesa. I Big Data oggi sono caratterizzati dalle 4 'V': Volume, Velocità, Varietà, Veridicità. In particolare in biomedicina rappresentano una grossa opportunità per migliorare il "processo decisionale" dei clinici e ridurre le probabilità di errore grazie alle tecniche di integrazioni dei dati e di apprendimento disponibili con l'intelligenza artificiale. Nelle scienze biomediche i fattori che hanno portato a una crescita della dimensionalità dei dati più rapida rispetto ad altri settori sono principalmente tre: sviluppo della diagnostica di immagini grazie a nuove tecnologie diagnostiche digitali; sviluppo delle scienze "omiche" (cioè che implicano nuove classificazioni a livello molecolare); sviluppo delle tecniche di reportistica digitale per la costituzione di EHR (Electronic Health Records).

Tuttavia, per migliorare il processo decisionale del clinico e aiutare la gestione dei Big Data sono necessarie tecniche statistiche e informatiche che permettano di estrarre "conoscenza" dai Big Data, in quanto una grande quantità di informazione necessita di essere tradotta in "sapere" biomedico.

Quando un clinico si confronta con un ammalato dispone generalmente di un numero limitato di variabili predittive raramente superiore alla decina, di cui riesce a elaborarne l'informazione.

Per variabili predittive si intendono non solo gli indicatori diagnostici classici, ma, come già detto, anche altri fattori, importanti non solo per la diagnosi, ma anche per le decisioni, come la costituzione genetica, l'ambiente e lo stile di vita (includendo perciò anche fattori personali legati alla propensione verso certe classi nosologiche, ma con sensibilità in questo senso che, da sole, in assenza di altre evidenze, sarebbero troppo basse per essere utili). Tuttavia, la numerosità delle informazioni disponibili da sola non basta, occorre anche comprendere le relazioni tra i dati, cosa che il medico, abituato oggi alla scarsità delle

\* Con la collaborazione di C. Di Serio.

variabili predittive disponibili, fa di solito “a occhio”, ma che la statistica tenta di compiere non tanto accumulando elementi, quanto cercando di chiarire le relazioni tra di loro. L'era dei Big Data ha permesso di disporre di una quantità di informazioni che non è solo enorme quantitativamente, ma anche di facile accesso e veloce fruibilità. Come tradurre quindi la quantità di informazione in una buona conoscenza è alla base del miglioramento delle capacità di diagnosi di un clinico e questo può avvenire grazie alle nuove tecniche di apprendimento automatico, *machine learning*, (termine che esprime meglio il significato di questo concetto, perché, in questo caso, chi apprende è lo stesso computer e non chi lo adopera).

L'apprendimento automatico è perciò una nuova disciplina scientifica basata sull'intersezione della statistica e dell'informatica, con la sua enfasi su algoritmi di calcolo efficienti. Una distinzione di principio fondamentale tra approccio statistico tradizionale e apprendimento automatico risiede nel tipo di logica, che nel primo caso è puramente “induttivo”, mentre nel secondo “induttivo-deduttivo”. Infatti l'inferenza statistica classica è tipicamente un ragionamento induttivo nel senso che la verifica di ipotesi parte dall'indagine sul “campione particolare”, e dopo aver verificato alcune assunzioni, “generalizza” le conclusioni alla popolazione per generale, portando al rifiuto o meno dell'ipotesi di lavoro di partenza.

La logica del *machine learning* è di tipo induttivo-deduttivo: partendo dal riconoscimento di pattern “generale” di relazioni tra le variabili, ovvero dalle regolarità nei dati che permettono di classificare determinate situazioni e di ricondurle a specifici esiti (per esempio, outcome clinici, come il peggioramento di una patologia, l'emergere di complicanze o altro), si “deduce” un sistema di dipendenze “specifiche” per una certa patologia e per un certo gruppo di pazienti. Questa logica deduttiva ha permesso anche l'evolversi del concetto di medicina “personalizzata” rivolta a trovare cure non “di popolazione” ma per gruppi omogenei di pazienti, quindi “individualizzate”. D'altro lato però gli algoritmi di *machine learning* si automodificano in base ai dati in input ridefinendo il loro comportamento, a seconda delle informazioni acquisite e “apprendendo” quindi dalle informazioni sulla base della simulazione di ragionamenti di tipo anche “induttivo”. La parte più complessa degli algoritmi di *machine learning* risiede nella loro interpretazione a livello “predittivo”. Infatti non essendo basati su un “modello” la loro interpretazione “predittiva” potrebbe essere limitata.

La tecnica dell'apprendimento automatico è divenuta ubiquitaria e molto utilizzata per risolvere problemi complessi, come è avvenuto in astrofisica, ed è di grande efficacia, perché è in grado di gestire un numero elevatissimo di variabili predittive, combinandole in modi non lineari e considerandone le interazioni. Come notato da Obermeyer ed Emanuel, in un articolo del 2016 sul “New England Journal of Medicine” (che all'argomento ha dedicato recentemente più articoli nella sua sezione “Perspective”), in passato la maggior parte degli algoritmi applicati con computer in medicina erano sistemi esperti. Cioè una serie di regole che includevano le conoscenze su un determinato argomento, utilizzate per ricavare conclusioni relativamente a vari problemi clinici. L'apprendimento automatico, sostengono gli autori, non è questo, ma agisce

come un medico che acquisisce una buona pratica, e cioè apprende le regole dai dati che ha occasione di osservare. Ma vediamo come funziona, all'atto pratico, l'apprendimento automatico, cominciando con la tecnica più comunemente impiegata in medicina, denominata “apprendimento automatico supervisionato” (*supervised machine learning*). Il termine supervisionato sta a indicare che preliminarmente debbono essere forniti all'algoritmo di apprendimento degli esempi che indicano i valori della variabile esaminata (detta anche *outcome*, in ambito clinico) che vogliono essere previsti utilizzando i dati di un certo numero di variabili predittive. Successivamente si chiede al computer di definire i parametri ottimali da impiegare all'interno della funzione statistica scelta. Tra le funzioni statistiche impiegate a questo scopo ho trovato citate (ma non ha importanza che il lettore di questo testo ne conosca il significato e le menzioniamo solo a scopo dimostrativo) la regressione logistica, l'albero decisionale, le reti neurali, i modelli grafici e altri. Per parametri da impiegare indichiamo dei valori numerici: per esempio, nel caso della regressione i parametri da cercare sono i coefficienti della retta. Alcuni algoritmi sono in grado anche di provare varie tecniche statistiche e di confrontare i corrispondenti modelli ottimali così ottenuti sulla base degli esempi forniti inizialmente. Quello più aderente viene accettato e il procedimento adottato per arrivarvi rappresenta un algoritmo valido da applicare ad altri casi in cui si cerca qualcosa della stessa classe degli esempi, impiegando dati analoghi, pur se quantitativamente differenti, come variabili predittive. Questo risultato è possibile grazie alla quantità di dati che possono essere gestiti rapidamente da un computer e dal fatto che questa macchina lavora ininterrottamente, giorno e notte, senza tenere impegnato per tutto il tempo l'operatore. Inizialmente, l'apprendimento automatico supervisionato è stato impiegato per problemi pratici, come il riconoscimento della grafia nei manoscritti, la classificazione di immagini di oggetti e la valutazione dell'autenticità di documenti. In medicina promette risultati di grande importanza nell'interpretazione automatica degli elettrocardiogrammi, da riferire a un numero definito di diagnosi (un problema di classificazione), o in radiologia nella individuazione automatica della significatività di un nodulo in una radiografia del torace. Tutti questi sono compiti che possono essere eseguiti anche da un esperto cardiologo o da un bravo radiologo. Ma esistono anche aspetti dell'autoapprendimento supervisionato – rileva R.C. Deo, un autore che a questo argomento ha dedicato un esauriente articolo – nel quale il computer può fare più che semplicemente sostituirsi all'abilità clinica, e questo dipende dal fatto che è in grado di cogliere delle nuove relazioni, non facilmente apparenti agli esseri umani. Questo è soprattutto il caso della valutazione dei rischi e delle previsioni prognostiche.

A mio giudizio ancora più interessante è l'apprendimento automatico non supervisionato. In questo caso, al computer non vengono forniti esempi e vengono immessi nel sistema solamente delle supposte variabili predittive, delle quali non si sa in anticipo di che cosa. L'informazione importante che si attende è che l'algoritmo identifichi, per così dire spontaneamente, un raggruppamento (o una struttura nascosta di organizzazione) delle osservazioni, che debba corrispondere a qualcosa di meritevole d'ap-

# 1

profondimento. In genere, le informazioni ottenute con questa tecnica sono sottoposte a una verifica con l'apprendimento supervisionato, nel quale le entità suggerite da quello non supervisionato fungono da esempi, ma non può sfuggire l'importanza di questo procedimento nella individuazione di meccanismi patogenetici generati dall'interazione di più processi che non possono essere collegati linearmente. Non è un caso che l'apprendimento automatico non supervisionato sia stato molto importante nella cosiddetta "medicina di precisione", nella quale contano gli effetti combinati di fattori eterogenei, quali gli agenti eziologici esterni o interni, la costituzione genetica, l'ambiente e lo stile di vita di un ammalato.

Con l'apprendimento automatico la medicina clinica ha già acquisito alcuni algoritmi e molti altri ne acquisirà in avvenire. Si tratta dei primi interventi dell'intelligenza artificiale dei quali l'apprendimento automatico è una sezione. A sua volta, negli ultimi tempi si è imposta come di particolare interesse una sezione dell'apprendimento automatico denominata "apprendimento profondo" (*deep learning*). Questa è molto importante quando le variabili esaminate con l'apprendimento automatico sono particolarmente complesse e richiedono multipli livelli di astrazione, come può essere il caso di un'immagine. Un esempio riportato da LeCun et al. (2015) è particolarmente esplicativo. Si riferisce a una qualsiasi immagine che può essere indicata come una serie di valori derivati dalla sua scomposizione nei suoi piccolissimi componenti (pixel) così che un suo primo livello di rappresentazione riguarda la presenza o l'assenza di bordi con loro particolari orientamenti e localizzazioni. Ma, evidentemente, questa è una descrizione estremamente approssimativa di un'immagine e un secondo livello di rappresentazione può svelare dei particolari arrangiamenti dei bordi (motivi) indipendentemente da piccole variazioni delle loro posizioni. Il terzo livello può assemblare i motivi in combinazioni più grandi che corrispondono a parti di oggetti familiari, e i livelli successivi possono rilevare degli oggetti come combinazione di queste parti. Si vede così che la definizione di un'immagine può corrispondere a una gerarchia di astrazioni, così come avviene nel linguaggio nel quale si passa dai suoni ai fonemi, da questi alle sillabe e successivamente alle parole e alla proposizioni.

L'apprendimento automatico inizialmente non disponeva delle tecniche di analisi e di calcolo indispensabili per eseguire operazioni di questo tipo, per così dire su più "strati", ma gli strumenti d'indagine adeguata sono stati sviluppati successivamente e hanno dato origine all'apprendimento profondo. Questo è stato reso possibile dal perfezionamento di una delle funzioni statistiche impiegate nell'apprendimento automatico che è quella delle reti neurali (non è questa la sede per spiegare di che cosa si tratta, per il lettore basti sapere della sua esistenza). Con lo sviluppo di più penetranti meccanismi di calcolo, di nuovi strumenti d'indagine (come quelli detti reti neurali computazionali) e di macchine in grado di utilizzarli, si è riusciti a sviluppare un procedimento nel quale i modelli in uscita (output) da uno strato di livello inferiore siano inseriti all'entrata (input) dello strato di livello superiore immediatamente successivo. È stato detto che questa analisi può arrivare a interessare fino a 150 strati.

È perciò comprensibile come l'apprendimento profondo

abbia una capacità discriminativa notevolissima per una macchina (per esempio, imparare a distinguere un pedone da un segnale stradale) e possa individuare anche delle differenze che possono sfuggire ai sensi umani. Un esempio può essere un problema di classificazione. Con l'apprendimento automatico le classi da distinguere sono introdotte dall'operatore nel computer, con l'apprendimento profondo è la macchina stessa che indica le discriminazioni. Questa non è la stessa cosa dell'apprendimento automatico non supervisionato, perché questo serve a scoprire qualcosa che potrebbe essere meritevole di essere classificato, mentre l'apprendimento profondo esegue la classificazione di qualcosa a cui si è interessati.

In medicina l'apprendimento profondo ha dato origine a molte iniziative interessanti, come è documentato dal libro di Eric Topol del 2019 intitolato *Deep medicine* e più ancora ne promette per l'avvenire. Al di fuori della medicina, il campo d'applicazione più popolare dell'apprendimento profondo è la guida automatica degli autoveicoli, ma ve ne sono moltissimi altri.

Questi progressi dell'intelligenza artificiale implicano che la clinica perderà il suo carattere euristico e potrà essere gestita interamente dalle macchine? Da un certo punto di vista, si può dire che stiamo attraversando una fase di grande evoluzione del pensiero scientifico e della professione medica, siamo passati dal medico generalista, ai diversi specialisti, per arrivare al iper-specialista dei giorni nostri, che per alcune specialità è estremamente tecnologizzato. Quindi sono cambiati i paradigmi della medicina con l'evoluzione del tipo di dato, essendo storicamente la decisione del medico *evidence based* ovvero basata sull'evidenza. Infatti comprendere la distinzione tra dati, informazioni e conoscenza è necessario per colmare il divario tra Big Data e medicina basata sulle prove (EBM).

Le tecniche di intelligenza artificiale riescono a non "attendere" l'acquisizione del dato tipica dell'EBM per arrivare alla decisione clinica, ma "guidano" la decisione clinica sulla base di dati già acquisiti e messi in "relazione". Quindi entrambi gli approcci sono finalizzati al miglioramento delle cure, ma l'apprendimento automatico ha un limitato potere esplicativo e predittivo: l'algoritmo può identificare associazioni e correlazioni ma difficilmente evidenziare nessi causali, i quali possono essere ipotizzati – in un ambiente non controllato – solo con le conoscenze del medico unite alle acquisizioni delle evidenze. È quindi solo dalla "integrazione" dei due approcci che ne deriverà un vero arricchimento reciproco. L'apprendimento "automatico" in medicina non può sostituire il processo decisionale ma deve essere un supporto che contribuisca a processare in modo "supervisionato" le informazioni disponibili in una medicina così complicata da superare la complessità della mente umana. Questa impostazione permetterà di liberare il medico del tempo che può essere dedicato alla relazione col paziente.

Ciò è importante perché da molti si teme che l'intelligenza artificiale possa condurre a una completa disumanizzazione della medicina clinica.

Io non credo che questo avverrà, perché le macchine obbediscono a istruzioni suggerite dagli umani ed è dubbio che potranno mai avere immaginazione. Per ora possiamo considerare l'intelligenza artificiale come uno strumento analogo a una bicicletta o qualsiasi altro mezzo di trasporto.



Questi mezzi aiutano a muoversi, ma non dicono dove bisogna andare. Finora l'azione del clinico è stata considerata efficace per fronteggiare degli ostacoli adeguati alla sua intelligenza naturale. Con i progressi della medicina odierna ci si è accorti invece che la sua attività tradizionale è analoga a quella di un guerriero che combatte con arco e frecce contro i carri armati. È auspicabile che i computer possano dotarlo di armi migliori resuscitando gli interessi, ora languenti, sul metodo clinico.

## NOTE SULLA TERAPIA

In questo paragrafo si parlerà esclusivamente delle terapie mediche che non sono le sole possibili, esistendo anche le terapie chirurgiche, fisioterapiche ecc.

Tra il vasto pubblico è diffuso un pregiudizio sulla terapia medica che potrebbe essere definito "di linearità", ossia si pensa che, data una diagnosi, ne consegua obbligatoriamente una terapia definita. Da ciò il termine, diffuso nel passato, di allopatia, a indicare che un fenomeno morboso può essere curato con qualcosa che rappresenti il suo opposto. Oggi questa definizione non è più in uso, se non dai fautori della medicina omeopatica, ed è facile spiegare perché sia superata. Basti qui dire che la terapia deve essere confezionata sulle esigenze individuali dell'ammalato, che variano da un caso all'altro anche a parità di diagnosi. La farmacologia fornisce delle regole generali, ma sta poi al clinico applicarle.

Sono stati compiuti tentativi di collegare la logica dei trattamenti medici a quella del processo diagnostico (si veda in proposito il lavoro di Bissessur et al. 2009), ma chi scrive non è persuaso della validità di questi modelli. Vengono perciò avanzate alcune considerazioni preliminari per poi discutere più analiticamente il problema.

In primo luogo, riteniamo che è sempre meglio, se possibile, impiegare pochi farmaci contemporaneamente. Questo semplifica il programma terapeutico e riduce per i pazienti il rischio di effetti collaterali e di interazione tra farmaci. È opinione diffusa che il paziente che si rivolge a un medico e non riceve una prescrizione medicamentosa sia deluso e, in qualche modo, si ritenga defraudato. C'è del vero in questo, ma si ritiene che il medico non debba mai prescrivere un farmaco che non reputa necessario solo per far contento il paziente, ma debba invece spiegarli la ragione per cui si astiene dal suggerirgli delle terapie medicamentose. Per esempio, capita spesso che i pazienti chiedano dei "ricostituenti", ma occorre spiegare che questa classe di farmaci non esiste sui testi di farmacologia e che, se uno è astenico o deperito occorre la terapia specifica per la malattia, se c'è, che è alla base di tutto questo. Il termine "ricostituente" ha in effetti ancora una certa popolarità dato che era largamente prescritto nel passato, e anche chi scrive, da bambino, ne ha fatto uso.

In secondo luogo, quando un farmaco è necessario, è importante preliminarmente fare un bilancio del rapporto costi-benefici di questa terapia per quel particolare paziente al quale viene consigliata, come è stato spiegato a proposito delle decisioni in medicina. Questo significa conoscere bene non solo i possibili benefici che il farmaco può dare, ma anche i possibili effetti collaterali e le controindicazioni di quel particolare trattamento. Dato che

i farmaci disponibili sono numerosissimi e la memoria umana ha dei limiti, non c'è nulla di male a consultare l'Informatore Farmaceutico (che il medico dovrebbe sempre possedere), o qualche buon testo di farmacologia, per informarsi sulle cautele da osservare.

Un'altra raccomandazione, quando si inizia una terapia, è individuare in anticipo un dato obiettivo che ne documenti l'efficacia. Non basta che il paziente dica di sentirsi meglio, perché questo può derivare dal cosiddetto "effetto placebo" (del quale si parlerà in seguito). Come è noto questo effetto è prevalentemente, se non esclusivamente, psicologico e indotto dalla fiducia nel farmaco.

Così come devono essere considerati i benefici di una terapia medica, debbono essere attentamente monitorati i costi. Questo è necessario in modo particolare per certi trattamenti per i quali sono raccomandati controlli clinici o di laboratorio periodici. Purtroppo sono pochi i farmaci veramente efficaci, che non hanno effetti collaterali. Questi effetti sono riportati sui foglietti illustrativi delle confezioni farmaceutiche, generalmente senza che siano precisate le probabilità con cui si verificano (che abbiamo visto essere della massima importanza per calcolare i costi della prescrizione), causando pertanto "terrore" in molti pazienti che si rifiutano di assumerli.

Anche a questo riguardo esiste il corrispondente dell'effetto placebo, chiamato dall'autore "effetto displicebo", ovvero l'attribuzione a una nuova terapia di qualsiasi fenomeno negativo che il paziente percepisca. Capita spesso che il paziente attribuisca a un farmaco effetti collaterali che il medico non trova descritti in alcun testo o altra forma di informazione, e che, verosimilmente, sono da attribuire alla diffidenza nei riguardi della terapia. Anche il medico che continua, magari con modi autoritari, a insistere su una prescrizione, può compromettere il rapporto con il paziente (si tenga presente che l'effetto displicebo è molto difficile da eliminare) e perciò, a meno che non si tratti di un trattamento di vitale importanza e non sostituibile, è meglio non insistere e cambiare la prescrizione.

Si deve anche considerare che talora, per ragioni di urgenza, una terapia deve essere somministrata anche in condizioni di incertezza diagnostica. Infatti, ritardare un trattamento essenziale per una diagnosi possibile, ma non ancora accertata (e per la quale occorre del tempo), potrebbe pregiudicare la salute del paziente. In questo caso vale la regola che bisogna calcolare i benefici del trattamento indicato per una diagnosi possibile, comparandoli, secondo le regole che abbiamo espresso a proposito delle decisioni in medicina, con i costi non solo per quella diagnosi, ma anche per tutte le altre alternative. Naturalmente, in questo caso entrano nel calcolo non solo le probabilità dei costi, ma anche quelle tra le varie diagnosi. Può sembrare un procedimento complicato, ma un semplice esempio può chiarire questo procedimento. Immaginiamo che in un paziente febbrile si sia incerti tra un'infezione e una malattia immunopatologica: la prima richiederebbe una terapia antibiotica, la seconda un trattamento cortisonico. Quale applicare? La terapia antibiotica potrebbe essere utile in un'infezione, ma non servirebbe nella malattia immunopatologica, senza costi significativi in entrambi i casi. La terapia cortisonica sarebbe utile nella malattia immunopatologica, ma inutile e con costi gravi nella malattia infettiva, dato che i cortisonici riducono la resistenza

# 1

dell'organismo alle infezioni. La scelta dovrebbe essere per la terapia antibiotica, a meno che le probabilità di un'infezione non siano bassissime. Per tale motivo vale anche per la terapia la regola suggerita per le indagini diagnostiche: *nessuna decisione terapeutica senza un'ipotesi*.

Venendo alla sostanza del problema, il medico, quando prescrive una terapia, dovrebbe avere ben presente qual è la componente della malattia del paziente sulla quale il farmaco può agire. Naturalmente si sta parlando di malattia in termini riduzionisti che, come già spiegato, non dicono tutto sui disagi esistenziali della persona, ma che è utilissimo trattare per salvaguardare il benessere fisico e, in certi casi, addirittura la stessa sopravvivenza del paziente. Da questo punto di vista si possono considerare vari tipi di terapie. Le migliori sono le *terapie eziologiche*, cioè quelle che mirano a eliminare le cause della malattia, rappresentate essenzialmente dalle terapie antibiotiche per le malattie infettive. Infatti, per grave che sia un'infezione, il paziente che guarisce grazie a un trattamento antibiotico viene restituito alla salute senza bisogno di assumere in seguito altri farmaci. Ci si può chiedere perché sia tanto difficile mettere in atto terapie eziologiche di durata limitata nel caso di altre malattie (anche mangiare poco per curare l'obesità può essere considerata una terapia eziologica, che deve però essere mantenuta nel tempo). La ragione non risiede tanto nel fatto che di molte malattie non si conoscono le cause, quanto piuttosto nell'evidenza che sono determinate da una combinazione di cause diverse, che prese singolarmente non sono in grado di provocare la malattia. Tra queste spesso sono implicati fattori costituzionali, geneticamente determinati, sui quali ogni intervento è impossibile.

Esistono, inoltre, le *terapie sostitutive* (per esempio, la levotiroxina per il trattamento dell'ipotiroidismo, o l'insulina per il diabete o il trattamento di altre malattie endocrine): si tratta in genere di terapie croniche i cui effetti devono essere monitorati nel tempo per giudicarne l'appropriatezza. Non vengono generalmente classificate quelle definite *terapie ablative*, termine adottato per indicare trattamenti volti a distruggere cellule nocive, come quelle tumorali. I chemioterapici antineoplastici sono i protagonisti di questi trattamenti.

Vanno citate infine le *terapie patogenetiche*. In questa categoria rientrano i trattamenti con cortisonici che spesso, erroneamente, sono considerati sintomatici in quanto, di solito, le manifestazioni morbose che questi farmaci controllano si manifestano nuovamente alla loro sospensione. Si ritiene comunque che i cortisonici agiscano veramente sulla patogenesi delle malattie infiammatorie per cui sono prescritti, come testimoniato non solo dal benessere conseguito dai pazienti, ma anche dalla normalizzazione, o almeno dal miglioramento, degli indici di laboratorio di regola alterati nei processi infiammatori. Se così non fosse, non si spiegherebbe perché, dopo una dose di attacco, sia possibile mantenere un buon risultato con dosi di mantenimento molto ridotte. Naturalmente, quando si inizia una terapia di questo tipo bisogna prevedere di proseguirla molto a lungo. Sono perciò discutibili i trattamenti cortisonici a termine (2-3 settimane) che solitamente debbono essere ripresi, con una nuova dose di attacco, alla loro sospensione. Se si inizia un trattamento cortisonico bisogna essere preparati a mantenerlo per molto tempo e, in alcuni

casi, almeno allo stato delle conoscenze attuali, per tutta la vita. Sono patogenetiche anche le terapie con farmaci immunosoppressori nei trapianti d'organo o di cellule staminali, o nelle malattie autoimmuni. Ci sono anche le *terapie fisiopatologiche*, come quelle anti-ipertensive e per lo scompenso cardiaco.

Infine, citiamo le *terapie sintomatiche*, che agiscono sulle tappe terminali del processo patogenetico, quelle che provocano i sintomi. Sono terapie spesso abusate e che possono confondere il processo diagnostico e talvolta essere nocive. Ne sono esempi le terapie antipiretiche, che possono mascherare l'andamento di una febbre che sarebbe significativo per la diagnosi, o i sedativi delle tosse che possono ostacolare l'espettorazione (è noto l'aforisma: "nessuno è morto per aver tossito troppo, mentre molti sono morti per avere tossito troppo poco"). In realtà, le terapie sintomatiche più giustificate sembrano essere quelle antidolorifiche, una volta accertata la causa del dolore. Può essere considerato scoraggiante il fatto che tutti questi tipi di terapia, con l'eccezione delle terapie eziologiche e delle terapie sintomatiche, debbano essere di lunga durata. Tuttavia è bene tenere presente che molte malattie sono autolimitanti e praticamente possono guarire da sole. Perciò, nella maggior parte dei casi, è sufficiente che il medico prescriva trattamenti di durata limitata nel tempo.

Un accenno va fatto infine ai trattamenti basati su medicine alternative o, come si preferisce dire oggi, complementari (l'idea è che non sostituiscano quelli consigliati dalla medicina ufficiale, ma che possano collaborare con questi in maniera, appunto, complementare). Il problema di queste medicine è che non sono concordanti con le nozioni rese disponibili dalla scienza ufficiale e, per accettarle con la stessa convinzione, occorrerebbe ammettere che esistono meccanismi naturali diversi per la fisica e la chimica degli organismi umani e per la fisica e la chimica di tutto il resto. Difficile credere a questo, consci che esiste una unitarietà della scienza. In termini semplici, per fare un esempio, non è possibile credere tanto nella teoria della relatività di Einstein quanto nella omeopatia! Si è citata l'omeopatia perché, tra tutte le medicine complementari, è quella di maggior successo e di più ampia diffusione. Per esperienza personale, ho conosciuto molti pazienti che asserivano di sentirsi meglio con i rimedi omeopatici, ma non ha mai visto regredire un'alterazione organica con questi trattamenti. L'atteggiamento del terapeuta nei confronti di questi pazienti è di essere sincero e di esprimere francamente i dubbi su queste medicine complementari, ma nello stesso tempo di non ostacolare il desiderio del paziente di ricorrervi, sempre che questo non interferisca con terapie scientificamente fondate e giudicate necessarie. D'altro canto, molti pazienti sono diffidenti nei riguardi della scienza perché questa offre molte opportunità, ma pone anche dei limiti, e ciò avviene tanto più spesso quanto meno il medico è capace di comunicare efficacemente con i suoi pazienti. Riteniamo infatti che il successo della medicina omeopatica derivi dal fatto che, per prescrivere i rimedi adatti, i medici che la praticano debbano necessariamente parlare dettagliatamente con i pazienti. Un aspetto che, purtroppo, molti medici che praticano la medicina scientificamente fondata non considerano.

In questo capitolo non sono stati utilizzati termini quali "medicina ufficiale" (che fa pensare a un'autorità burocrata-

tica), o “medicina tradizionale” (dato che la tradizione è la preservazione di un sapere del passato, mentre la medicina scientificamente fondata è in continuo rinnovamento). Resta un interrogativo interessante, e cioè se le cosiddette “medicine complementari” ottengano i loro risultati grazie all’effetto placebo, e se questo possa agire non solo con meccanismi psicologici, ma anche influenzando le funzioni organiche. Chi scrive non si pronuncia su questo punto, ma afferma di non aver mai prescritto qualcosa sperando nell’effetto placebo; crede nella ragione e, per citare Wittgenstein: «su ciò di cui non si può parlare bisogna tacere».

### Rapporti tra medici e malati. La comunicazione

Come già detto, la malattia ha due aspetti: il primo è puramente una vicenda personale che ha un’importanza più o meno rilevante nell’esistenza di una persona; il secondo è invece una realtà oggettiva razionalmente analizzabile dal medico. È questo secondo aspetto l’obiettivo degli studi di medicina (senza oggettivazione non sarebbe possibile nessuna generalizzazione), ma non bisogna dimenticare che questo è un mezzo e non il fine ultimo dell’attività terapeutica, che ha come meta definitiva la risoluzione dei problemi esistenziali creati al paziente dalla malattia. Il riconoscimento di questa realtà è attinente ai rapporti tra medico e paziente e va al di là degli obiettivi di questa opera parlare in modo esaustivo di un tale argomento. Qui si vuole solamente dare qualche modesto consiglio pratico suggerito dalla nostra esperienza.

È opinione comune che i medici debbano essere gentili e umani con i loro pazienti e questa è certamente una raccomandazione opportuna, ma, a mio parere, non è sufficiente. Apprezzo molto le iniziative di alcuni valorosi colleghi in collaborazione con gli psicologi, tese a far acquisire ai loro pazienti la cosiddetta “resilienza” nei confronti della loro condizione, e comunque valuto positivamente qualsiasi iniziativa che promuova l’umanizzazione della medicina. Ma queste sono esortazioni difficili da tradursi in prescrizioni nei riguardi di una classe di esseri umani, per appunto i medici, che non sempre sono mossi da motivazioni missionarie e che, per lo più, non sono esenti dalle debolezze della nostra specie. È questa la ragione della mia diffidenza nei riguardi della parola “empatia”, che, letteralmente, significa condivisione di sentimenti. Mi è stato fatto osservare che può anche significare comprensione dei sentimenti degli altri e, nel caso dei medici, dei sentimenti degli ammalati. Ma, se possiamo definire empatia quello che debbono sentire i medici nei confronti degli ammalati, come potremmo chiamare ciò che provano i familiari dei pazienti o comunque le loro persone care? Quando ero più giovane e meno attrezzato nei riguardi delle asperità della vita, qualche volta l’empatia, come condivisione di sentimenti, l’ho veramente avvertita e ne sono stato tanto provato da ricordarla a distanza di decenni. Perciò, se questo tipo d’empatia, che credo sia quella autentica, venisse sentita correntemente dai medici, la loro vita sarebbe impossibile. Invece, ai medici si chiede lucidità nei loro ragionamenti, il che implica un certo disimpegno personale, e credo che sarebbe sufficiente che provassero simpatia umana e fossero gentili nei riguardi dei loro pazienti, il che li aiuterebbe anche a far bene il loro lavoro. Il punto importante, invece, è trasformare le raccoman-

dazioni di umanità in prescrizioni definite, da studiare come tutti gli aspetti tecnici della medicina. Umano e gentile può essere chiunque, ma ci sono cose che solo un medico può fare, e queste sono attinenti a problemi di comunicazione. Il primo è, quando possibile, spiegare con parole semplici al paziente la sua malattia. La precisazione “quando possibile” è importante, perché ci sono pazienti che rifuggono da questi discorsi e non bisogna forzarli ad affrontarli. Ma, per esperienza personale, la maggior parte dei pazienti è soddisfatta da queste spiegazioni, che spostano la percezione della malattia da una maledizione di misteriose forze irrazionali a quella di un fenomeno naturale che il medico è in grado di capire e di affrontare. Mi capita ogni tanto di vedere degli ammalati per i quali risulta chiaro che è già stata fatta correttamente da altri la diagnosi ed è pure già stata prescritta la terapia adatta. In questi casi, mi limito a spiegare con parole semplici in cosa consiste la malattia diagnosticata e a rassicurare questi pazienti che la terapia già consigliata è opportuna. Un approccio che, in genere, non era mai stato considerato in precedenza, e queste persone se ne vanno molto soddisfatte, convinte di avere speso bene i soldi dell’onorario, pur non avendo io modificato nulla del trattamento già in atto. Naturalmente, per raggiungere questo obiettivo occorre scegliere un linguaggio semplice e spogliarsi della cattiva abitudine dei medici di esprimersi nel loro gergo tecnico anche quando non parlano tra di loro.

Ecco, per fare un esempio, come spiegherei a un paziente l’esistenza di una malattia autoimmune:

Tutti noi viviamo in un ambiente ostile pieno di microbi che possono provocarci terribili malattie, ma se questo avviene solo eccezionalmente è perché siamo dotati di un sistema, detto immunitario, che ci protegge. Ne è una prova il fatto che, quando questo sistema è difettoso, come succedeva prima delle attuali terapie nei pazienti affetti da AIDS (malattia della quale avrete letto sui giornali e che è caratterizzata da un grave danneggiamento del sistema immunitario), si verifica una successione di gravissime infezioni provocate da microbi che alle persone normali di solito non fanno nulla di male. La strategia del sistema immunitario è aggressiva solo verso i microbi, danneggiandoli o uccidendoli con delle sostanze disciolte nel sangue, gli anticorpi, e con l’azione di particolari cellule che vengono mobilitate per l’occasione. Ora, lei ha una situazione opposta a quella dell’AIDS, nel senso che il suo sistema immunitario non è inerte e funziona con piena efficienza, ma ha sbagliato bersaglio. Invece di aggredire dei microbi ostili, sta aggredendo delle strutture del suo stesso organismo e questo provoca la sua malattia.

A questo punto è inevitabile che il paziente ponga la domanda: «Come è potuto succedere tutto questo, quale è la causa di questa malattia?». Si può rispondere così:

La causa non è completamente nota, ma esistono elementi che fanno pensare che la malattia nel suo caso sia stata provocata dalla casuale coesistenza di vari fattori: costituzionali (e cioè ereditari, anche se la malattia non è ereditaria in senso stretto), ormonali (se si tratta di una giovane donna affetta da lupus), ambientali (esposizione solare, infezioni). Perciò, non possiamo curare la sua malattia come faremmo con una malattia infettiva, nella quale, una volta che sia stato eliminato il microbo che l’ha causata con un antibiotico, il paziente guarisce una

1

volta per tutte. In questo caso dobbiamo somministrare farmaci che riducono l'infiammazione e l'iperattività del sistema immunitario.

E, se il paziente chiede: «Ma dovrò prendere queste medicine per tutta la vita?». La risposta può essere:

Questo non si può dire con certezza, ma molto a lungo sì, con il vantaggio che le dosi più elevate dei farmaci saranno necessarie solo in una prima fase, nella quale occorre dominare la malattia. In seguito sarà possibile mantenere gli stessi risultati con dosi di mantenimento molto più piccole, meglio tollerate e compatibili con uno stile di vita quasi normale. C'è anche da sperare che in un futuro non lontano vengano trovate delle cure migliori.

Faccio notare che questo modo di spiegare le cose, ossia una volgarizzazione del sapere medico, è ben diverso dalla cattiva abitudine di usare termini tecnici, incomprensibili all'ammalato, allo scopo di marcare la distanza tra la superiore sapienza del medico e la manifesta inferiorità di chi ricorre alle sue cure. Questo è un modo di praticare ancora, pur nell'epoca dei trionfi scientifici e tecnologici, quella stessa medicina magica che è propria degli sciamani dei popoli primitivi. È chiaro che io sono molto contrario a questo tipo di rapporti e credo che il medico riesca a esprimersi con semplicità tanto meglio quanto più padroneggia il suo sapere tecnico.

Ho fatto l'esempio di una malattia autoimmune non solo per la mia particolare esperienza in materia, ma anche perché questo mi sembra un esempio abbastanza difficoltoso di spiegazione con parole semplici di una malattia a un paziente che ne è affetto. Penso che spiegare uno scompenso cardiaco o un diabete sia molto più semplice. Tuttavia, ci sono altri problemi.

È, infatti, vero che non tutti i pazienti sono in grado di accettare la notizia di una malattia molto grave e il medico deve essere cauto nel comunicare con franchezza certe diagnosi. Ma mentire non è una buona soluzione. È meglio arrivare alla verità per gradi e comunque dare delle speranze quale che sia la diagnosi, senza forzare il paziente ad accettarla. Questo vale comunque quando bisogna comunicare al paziente delle cattive notizie, per esempio dei peggioramenti o una cattiva prognosi. Immaginiamo il caso di un individuo con un tumore maligno per il quale non sia possibile una guarigione allo stato attuale delle conoscenze mediche. Il paziente ha letto su Internet che per questa situazione clinica la sopravvivenza mediana a 1 anno è del 10% e si rivolge angosciato al medico. Come può fare il medico a dare ancora delle speranze al suo ammalato? Si noti bene, il malato chiede solo delle speranze e non delle certezze rassicuranti. Quasi trenta anni fa il grande giornalista americano Stewart Alsop si ammalò di una leucemia acuta per la quale alla fine morì, ma, durante il periodo della sua malattia, scrisse un libro che fu pubblicato nel 1973, descrivendo il suo caso. Quello che mi colpì, leggendo questo libro, è che Alsop lamentava che tutte le speranze che gli nascevano per transitori miglioramenti venivano sempre stroncate dai suoi curanti, che lo richiamavano all'amara realtà dell'impossibilità, a quell'epoca, di guarire la sua malattia. Eppure, senza una speranza, scriveva Alsop, è impossibile vivere.

Come si sarebbe potuto dare una speranza ad Alsop senza dirgli delle menzogne?

La prima era di ordine statistico. Il tempo di sopravvivenza delle malattie neoplastiche è solitamente espresso come mediana e non come media. Questo si fa quando la sopravvivenza dei pazienti studiati non segue una distribuzione normale e la media sarebbe influenzata, in maniera fuorviante, da singoli casi di sopravvivenza particolarmente breve o anche lunga. La mediana esprime il valore centrale di tutte le osservazioni ed è perciò meno influenzata da queste anomalie. Sarebbe stata una bugia dire ad Alsop di trovarsi tra i casi eccezionali di sopravvivenza più lunga?

Anche così la prognosi infausta era segnata, ma qui poteva intervenire un altro argomento. E cioè che, guadagnando tempo, potevano essere trovate cure risolutive per la sua malattia che, al momento, mancavano. Che poi le cose siano andate così è provato dal fatto che oggi le leucemie acute possono essere guarite con tecniche che prevedono il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I curanti di Alsop, che certamente non ignoravano gli sviluppi sperimentali del trattamento delle leucemie acute, avrebbero mentito se gli avessero detto che c'era speranza che in futuro sarebbero state trovate nuove e più efficaci terapie per la sua malattia? È difficile rispondere, ma ho citato questo esempio per sostenere che è possibile dare delle speranze, senza mentire, anche a pazienti che si presentano con prognosi infausta in relazione alle conoscenze mediche di un dato momento.

C'è un'altra raccomandazione da fare ai medici. Spesso, di fronte a un caso dubbio e per il quale possono essere avanzate varie ipotesi diagnostiche, non si esclude la possibilità che tra queste vi siano malattie a prognosi infausta, per esempio dei tumori maligni. È bene che di queste ipotesi, finché restano tali, non si parli all'ammalato, per evitare di spaventarlo, magari inutilmente.

Esiste un altro aspetto della comunicazione ed è quella che va dall'ammalato verso il medico. Questa avviene, prima di tutto, nel momento della raccolta dell'anamnesi, che è il primo passo del contatto iniziale tra medico e paziente. Oggi un'anamnesi accurata non è più di moda e questo dipende anche da alcuni formalismi che la medicina del passato aveva sopravvalutato. Quando cominciai a frequentare i reparti clinici, mi fu insegnato che dovevo raccogliere l'anamnesi secondo uno schema rigoroso che prevedeva l'anamnesi familiare, quella fisiologica e personale, la patologica remota e, infine, la patologica prossima. Esistono altre varietà di questo schema, ma la struttura è, in ogni caso, la stessa. Il risultato è spesso una pletora di notizie irrilevanti, mentre molte importanti sono omesse. Il fatto è che raccogliere una buona anamnesi in un tempo ragionevole richiede una buona conoscenza della medicina, in maniera da chiarire i particolari importanti e tralasciare ciò che non serve. Per questo considero una pratica errata fare raccogliere l'anamnesi ai principianti. Infatti, le domande debbono essere filtrate e poste con una certa economia, che tenga conto delle ipotesi che emergono dallo svolgimento del colloquio con l'ammalato. In questo senso ha una grande importanza la prima domanda che si rivolge all'ammalato. Io generalmente esordisco chiedendo: «Per quale motivo è venuto da me?». Questa, che tradizionalmente sarebbe l'anamnesi patologica pros-



sima, deve perciò essere raccolta per prima e, facendolo, non bisogna trascurare nessun dettaglio, ponendo all'ammalato le domande appropriate. Queste sono suggerite dalla conoscenza dei quadri clinici che corrispondono al problema che è emerso dal racconto del paziente. Ma per farle bene è necessario conoscere questi quadri clinici e, in qualche modo, farsi guidare anche da ipotesi diagnostiche che emergono raccogliendo sempre nuove informazioni. Perciò, la mia opinione è che un'anamnesi sistematica, neutra, come documento per l'interpretazione successiva, è un ideale irrealista, mentre un'anamnesi intesa come primo passo verso il procedimento diagnostico è quella che più è utile. Naturalmente, bisogna mantenersi imparziali e guardarsi dal volere far dire al paziente, a tutti i costi, quello che conferma la diagnosi che più piace al medico, ed è anche bene non trascurare le altre informazioni previste dall'anamnesi canonica perché può corroborare o modificare le prime impressioni che il medico ha avuto in questo colloquio.

Ma la comunicazione tra ammalato e medico va ben al di là dell'anamnesi. Già in questa prima fase è possibile farsi un'idea della personalità del paziente e regolarsi nella comunicazione successiva. Questo è di un'utilità preziosa in tutti i rapporti tra medico e malato, perché, come ho detto, il pieno successo dell'attività medica è riuscire a curare la malattia in tutti i suoi aspetti, non solo quelli fisici, ma anche esistenziali.

Un'appropriata comunicazione è utile non solo sul piano umano, ma anche su quello tecnico perché serve a migliorare le prestazioni mediche evitando al paziente interventi diagnostici o terapeutici inutili o pericolosi. Per questo motivo è stata creata nel 1989 la ABIM (American Board of Internal Medicine) Foundation, che ha, tra vari altri scopi, anche quello di promuovere conversazioni tra medici e pazienti, che aiutino questi ultimi a scegliere l'assistenza più appropriata. Per tale s'intende un'assistenza (1) che abbia a suo favore un'evidenza correttamente dimostrata, (2) che non duplichi test o procedure già eseguiti, (3) che

sia esente il più possibile da pericoli, (4) che sia veramente necessaria. Da questi presupposti è nata una campagna denominata "Choosing Wisely", volta a coinvolgere medici e pazienti in scelte razionali. Sottolineo l'importanza della comunicazione in questa iniziativa, dato che molte decisioni irrazionali dipendono da pregiudizi dei pazienti, come l'esecuzione di indagini inutili eseguite per soddisfare le loro richieste. Naturalmente, in questo dialogo il medico deve fondarsi su argomenti forti e, a questo fine, l'iniziativa Choosing Wisely ha acquisito il parere di 70 società mediche su questioni pertinenti alla loro specializzazione e per le quali sia stimato necessario discuterne con i pazienti prima di prendere le decisioni che ne derivano. Si tratta certamente di un'iniziativa molto importante e in grado non solo di cambiare profondamente l'esercizio della medicina clinica, ma anche di ridurre i costi.

1

*Not every patient can be saved, but his illness may be eased by the way the doctor responds to him – and in responding to him, the doctor may save himself.*

*But first he must become a student again; he has to dissect the cadaver of his professional persona; he must see that his silence and neutrality are unnatural.*

*It may be necessary to give up some of his authority in exchange for his humanity, but as the old family doctors knew, this is not a bad bargain.*

*In learning to talk to his patients, the doctor may talk himself back into loving his work. He has little to lose and much to gain by letting the sick man into his heart. If he does, they can share, as few others can, the wonder, terror and exaltation of being on the edge of being, between the natural and the supernatural.*

Da: Broyard A. Doctor Talk to Me. The New York Times 26 agosto 1990, e Intoxicated by my illness. New York: Clarkson Potter Publishers; 1992, p. 57.

## Bibliografia

- Alsop S. Stay of execution; a sort of memoir. Milano: Mondadori; 1974.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
- Belkin BM, Neelon FA. The art of observation: William Osler and the method of Zsigmondy. *Ann Intern Med.* 1992;116:863-6.
- Bissessor SW, Geijteman ECT, Al-Dulaimy M et al. Therapeutic reasoning: from hiatus to hypothetical model. *J Eval Clin Pract* 2009;15:985-9.
- Bowen JJ. Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. *New Eng J Med* 2006;355:2217-25.
- Cagli V. La crisi della diagnosi. Roma: Armando Editore; 2007.
- Cagli V. L'equivoco psicosomatico. Causalità fisica e causalità psichica nella genesi delle malattie. Roma: Armando Editore; 2002.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- Chen JH, Asch SM. Machine learning and prediction in Medicine – Beyond the peak of inflated expectations; *N Engl J Med* 2017;376:2507-9.
- Corazza GL, Formagnana P, Lenti MV. Bringing complexity into clinical practice: An internistic approach. *Eur J Intern Med* 2019;61:9-14.
- Cosmacini G, Rugarli C. Introduzione alla medicina. Roma-Bari: Laterza; 2007.
- Croskerry P. From mindless to mindful practice – Cognitive bias and clinical decision making. *New Engl J Med* 2013;368:2445-8.
- Crupi V, Gensini GF, Motterlini M. La dimensione cognitiva dell'errore in medicina. Milano: Franco Angeli; 2006.
- De Finetti B. Decisione. In: *Enciclopedia Einaudi*, vol. IV; 1978.
- De Finetti B. Probabilità. In: *Enciclopedia Einaudi*, vol. X; 1980.
- Delvecchio G. Decisione ed errore in Medicina. Torino: Centro Scientifico Editore; 2005.
- Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation* 2015;132:1920-30.
- Editorial. Artificial intelligence in health care: within touching distance. *Lancet* 2018;390:2739.
- Giaretta P, Federspil G. Il procedimento clinico. Analisi logica di una diagnosi. Padova: Piccin; 1998.
- Goh KL, Kusick ME, Valle D et al. The human disease network. *PNAS* 2007;104:8685-90.
- Grize JB. Induzione-deduzione. In: *Enciclopedia Einaudi*, vol VII; 1979.

- Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21<sup>st</sup> century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012;7:992-1001.
- Jefferys WH, Berger JO. Ockham's razor and bayesian analys. *American Scientist* 1992;80:64-73.
- Kahneman D. *Pensieri lenti e veloci*. Milano: Mondadori; 2012.
- Kassirer JP. Diagnostic reasoning. *Ann Intern Med* 1989;110:893-900.
- Kell DB, Oliver S. In Here is the evidence, now what is the hypothesis? The complementary roles of inductive and hypothesis-driven science in the post-genomic era. *BioEssays* 2003; 26:99-105.
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521: 436-44.
- Loscalzo J, Barabasi AL. System biology and the future of medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Med* 2011;3:619-27.
- Nisbett RE, Fong GT, Lehman DR et al. Teaching reasoning. *Science* 1987;238:625-31.
- Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future – Big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216-9.
- Obermeyer Z, Lee TH. Lost in thought – the limits of the human mind and the future of medicine. *N Engl J Med* 2017;377:1209-11.
- Odifreddi P. *Il diavolo in cattedra*. Torino: Einaudi; 2003.
- Pauker SG, Kassirer JP. Decision analysis. *New Eng J Med* 1987;316:250-8.
- Poli E. *Metodologia medica. Principi di logica e di pratica clinica*. Milano: Rizzoli; 1965.
- Quan H, Li B, Fushimi K et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676-82.
- Rijken M, Hujala A, van Ginneken E et al. Managing multimorbidity: Profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe. *Health Policy* 2019;122:44-52.
- Rugarli C. *L'ABC del metodo clinico*. Milano: Elsevier; 2011.
- Russell B. *Storia della filosofia occidentale*. Milano: Longanesi; 1958.
- Scandellari C. *La diagnosi clinica. Principi metodologici del procedimento decisionale*. Milano: Masson; 2005.
- Scandellari C, Federspil G. *Scoperta e diagnosi in medicina. Discussioni sul metodo della indagine biomedica*. Padova: Piccin; 1983.
- Sedlmeier P, Gigerenzer G. Teaching Bayesian reasoning in less than two hours. *J Exp Psychol Gen* 2001;130:380-400.
- Topol E. *Deep medicine*. New York: Hachette Book Group; 2019.
- Van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006;367:550-1.
- Weinstein MC, Fineberg HV, Crupi V et al. *L'analisi della decisione in medicina clinica*. Milano: Franco Angeli; 2008.
- Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R. *Filosofia della medicina*. Milano: Cortina; 1995.
- Yeung S, Downing NL, Fei-Fei L et al. Bedside computer vision – Moving artificial intelligence from driver assistance to patient safety. *N Engl J Med* 2018;378:171-3.
- Zulman DM, Asch SM, Martins SB et al. Quality of care for patients with multiple chronic conditions: the role of comorbidity interrelatedness. *J Gen Int Med* 2013;29:529-37.