

10. Ho cercato di illustrare questo punto in: *La teoria aristotelica della dimostrazione nella tractatio omonima di Galilei*. In: CILIBERTO M., VASOLI C. (eds.), *Filosofia e cultura. Per Eugenio Garin*. Roma, Editori Riuniti, 1991, vol. I, pp. 327-350.
11. A questo proposito mi permetto di rinviare alla mia relazione *Galileo di fronte alla tradizione aristotelica*, compresa nel volume *Omaggio a Galilei*, in corso di stampa a cura dell'Università di Padova.
12. Cfr. BUTTERFIELD H., op. cit. nota 1, pp. 54-57.
13. ARISTOT. *De sensu et sensibilibus* 1, 436 a 17-b 1, trad. di LANZA D. (leggermente modificata) in: ARISTOTELE, *Opere biologiche*. Torino, Utet, 1971, p. 1080.
14. ARISTOT. *De respir.* 21, 480 b 23-30, trad. cit. pp. 1237-1238.
15. SCHMITT C. B., in: OLIVIERI L., op. cit. nota 5, p. 97, il quale elenca tutti gli studiosi di Harvey che hanno sottolineato il suo aristotelismo, da Leski a Plochmann, da Wilkie e Webster a Pagel.
16. Ivi, p. 98.
17. Ivi, p. 100.
18. ALESSIO F., *Motivi harveyani*. In: OLIVIERI L., op. cit. nota 5, pp. 405-413, spec. 409.
19. Ivi, pp. 411-412.
20. PREMUDA L., *La presenza aristotelica nell'anatomia di Alessandro Benedetti*. In: OLIVIERI L., op. cit. nota 5, pp. 887-895, spec. 887.
21. Ivi, p. 895.
22. Per un'illustrazione del metodo della biologia secondo Aristotele, si veda ARISTOT. *De partibus animalium*, I 1.
23. CARTESIO, *Opere*. A cura di E. e M. GARIN, Bari, Laterza, 1967, vol. I, pp. 163-164.
24. Ivi, pp. 161-166.
25. BUTTERFIELD H., op. cit. nota 1, pp. 52-53.
26. Ivi, pp. 63-64.
27. HARVEY W., *Opere*. A cura di F. ALESSIO, Torino, Boringhieri, 1963, p. 57.
28. GILSON E., *Discours de la méthode. Texte et commentaire*, IV éd., Paris, Vrin, 1966, (riportato da GARIN in: CARTESIO, op. cit. nota 23, p. 165, n. 1).
29. BUTTERFIELD H., op. cit. nota 1, pp. 64-65.
30. A questo proposito mi permetto di rinviare alla relazione da me tenuta al Congresso mondiale di filosofia svoltosi a Mosca nell'agosto 1993: BERTI, 1994, pp. 26-37.

Correspondence should be addressed to:
Enrico Berti, Istituto di Filosofi Università di Padova, Piazza Capitanato, 3 - 35100, Padova, I.

Articoli/Articles

LA PREDICIBILITA' DELLA MEDICINA SCIENTIFICA. 1.
IL RUOLO DEI PROCESSI CAOTICI ED EVOLUZIONISTICI

GIOVANNI FELICE AZZONE

Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali
Università di Padova, I

SUMMARY

PREDICIBILITY OF SCIENTIFIC MEDICINE. 1.
THE ROLE OF CHAOTIC AND EVOLUTIONARY PROCESSES

The deterministic processes, whether mechanistic or statistic but not chaotic, have a high degree of predicability in contrast with evolutionary processes. Following the methodological principle of C. Bernard of diseases as alterations of biochemical and physiological processes, medicine has been assigned to the area of the functional biological, i.e. to the area of the deterministic processes. However in many cases the evolution of pathological processes is hardly predictable due to many reasons. The first is the exponential evolution of many physiological processes, a reason for which the evolution tends to become chaotic. The second is that, although deterministic, frequency and distribution of diseases require a statistical approach. The third and most important reason is that a large number of pathological processes are of evolutionary nature and are therefore accompanied by the continuous generation of new information. Some examples of evolutionary processes, such the tumor transformations and the autoimmune diseases are discussed but it is suggested that the field of evolutionary medicine will rapidly expand.

Introduzione

Scopo della scienza è non soltanto la descrizione delle osservazioni ma la formulazione di relazioni tra le osservazioni. Mediante tali relazioni la scienza giunge a generalizzazioni ed a teorie quanto più possibile universali. La formulazione di teorie è la caratteristica principale della scienza in quanto soltanto sul-

Key words: Evolutionary Processes in Medicine - Predicability in Scientific Medicine - Deterministic and Indeterministic Processes in Medicine

la base di teorie è possibile prevedere l'andamento dei fenomeni naturali. L'eventualità di contraddizioni tra predizioni ed osservazioni permette la confutazione delle teorie e rappresenta pertanto la condizione per la sostituzione di teorie vecchie con teorie nuove più congrue con le osservazioni sperimentali. Definire la medicina moderna come medicina biologica, o fisiologica, o scientifica significa caratterizzarla come una scienza dotata di una capacità predizionale non difforme da quella delle altre scienze naturali. Accade però spesso che la medicina scientifica fallisca nelle sue capacità di predizione. Anzi il fallimento viene adoperato per proporre un'equivalenza tra la medicina scientifica e quella non-scientifica o alternativa, la medicina che non avendo alcuna pretesa di scientificità, rinuncia alla funzione di predizione. Poiché è utile rendere consapevoli i cultori della medicina scientifica delle difficoltà e dei limiti derivanti dalle caratteristiche obbiettive dei fenomeni biomedici, discuterò di alcuni problemi relativi alla predicibilità nella medicina scientifica. Ciò eviterà che i fallimenti, o anche le semplici incertezze di predizione, siano considerati fallimenti della medicina scientifica.

1. *La distinzione tra le scienze della vita e le altre scienze naturali.*

Una prima, antica e classica, obiezione sollevata contro la limitata predicibilità della medicina scientifica è basata sull'idea che i fenomeni biologici, ed ancora di più quelli patologici, obbediscano a leggi diverse da quelle degli altri fenomeni naturali. L'obiezione risale ancora al secolo scorso e fu confutata da C. Bernard¹ il quale chiarì che le scienze della vita differiscono dalle altre scienze naturali per il fatto di obbedire ad un tipo particolare di leggi naturali ma non nel metodo: i principi delle leggi a cui obbediscono i fenomeni delle due scienze sono gli stessi.

La questione della estrapolazione delle leggi fisico-chimiche alla biologia ed alla patologia cela in realtà tre diverse questioni, della *applicabilità*, della *sufficienza* e della *deducibilità*²: a) l'*applicabilità* delle leggi chimico-fisiche alla biologia, b) la *sufficienza* delle leggi chimico-fisiche a spiegare i fenomeni biologici e c) la *deducibilità* delle leggi dei fenomeni biologici dalle leggi chimico-fisiche.

La medicina scientifica o biologica parte dall'idea che le leggi della fisica e della chimica si applichino sempre ai fenomeni biologici e patologici e quindi che non esistano fenomeni biologici e patologici che sfuggano all'*applicazione* delle leggi chimico-fisiche, che non rispettino le leggi chimico-fisiche. La risposta alla domanda sulla *sufficienza* è anche positiva sempre che nelle leggi chimico-fisiche vengano incluse non soltanto le leggi che riguardano le interazioni degli atomi e delle molecole ma anche quelle che riguardano i fenomeni fisici e chimici dei fenomeni naturali ai livelli più elevati di complessità. La conseguenza del principio di *sufficienza* è che le leggi fisiche e chimiche sono valide rispetto a tutti i fenomeni fisici e chimici sia del mondo inorganico che di quello organico, biologico o patologico, e che non esistano fenomeni naturali che possano contraddire quanto previsto dalle leggi fisico-chimiche. La risposta alla questione della *deducibilità* è invece negativa. In quanto il mondo dei fenomeni biologici include strutture e funzioni *specifiche* esso da origine a leggi chimico-fisiche che possono essere dedotte soltanto dallo studio dei fenomeni biologici: tali leggi quindi non sono in contrasto con le altre leggi chimico-fisiche ma non sono deducibili da queste³.

2. *I vari tipi di processi deterministici ed i processi evolutivisti.*

Il *determinismo*. Il *determinismo* ha un carattere ontologico e sarebbe meglio chiamarlo *causalismo* in quanto investe ogni sfera del reale. Il *determinismo* alla Laplace implica l'accettazione a priori del principio di causalità ed è stato spesso ed a lungo considerato la condizione del pensiero scientifico. Per Planck il pensiero scientifico non è altro che pensiero causale. Per Schlick la validità del principio di causalità è la condizione *sine qua non* della conoscenza della natura. Per Enriques il determinismo non è un dato d'esperienza ma esprime un'esigenza *a priori* che sta alla base di ogni esperienza possibile. Il *causalismo* ha motivazioni metafisiche. Il *causalismo* di Laplace è espressione dell'idea che la natura sia una macchina cieca governata da leggi universali senza presenza divina. Il determinismo traduce semplicemente il postulato che esista una scienza capace di procurarci una rappresentazione razionale della realtà⁴.

È opinione comune che l'ipotesi, o concezione, deterministica del mondo implichi una predicibilità completa dei fenomeni naturali. Ma questo modo di pensare non è corretto. Mentre l'ipotesi deterministica concerne il modo con cui le cose sono, la predizione è invece una facoltà umana che dipende dalla precisione degli strumenti e dall'esattezza della trattazione. Il matematico tende a pensare ad una identità perfetta tra la metafora del demone ed il teorema dell'esistenza dell'unicità delle soluzioni di un'equazione differenziale (una volta note le condizioni iniziali esiste un'unica soluzione). Il teorema però ha carattere locale mentre il principio causalista implica una determinazione globale. L'esistenza di soluzioni singolari non mette in crisi il principio causalista ma solo il carattere locale del teorema⁵.

Le descrizioni *meccanicistiche e statistiche*. I fenomeni deterministici sono soggetti a tipi diversi di descrizioni: *meccanicistico, statistico, caotico*. Le descrizioni di tipo meccanicistico sono in genere applicabili a processi macroscopici semplici o regolati da variabili controllabili. Al contrario le descrizioni di tipo statistico sono più spesso applicate a processi molecolari o submolecolari o popolazionali (movimenti browniani, termodinamica statistica, evoluzione delle popolazioni, distribuzioni delle malattie etc.). La predicibilità è diversa nelle due descrizioni: a livello di ogni singolo componente o evento in quelle *meccanicistiche* e soltanto a livello dell'insieme dei componenti in quelle *statistiche*.

Il *caos deterministico*. La scoperta dei fenomeni caotici non ha portato né ad una crisi della concezione deterministica dei fenomeni naturali e né ad una critica della capacità della matematica di interpretarli. I lavori di Poincaré ed Hadamard indicarono che in alcuni casi l'impossibilità di predizione dell'evoluzione di un sistema dipendeva dalla limitate informazioni sulle condizioni iniziali del sistema stesso e dall'andamento del processo. Questo è il caso dei sistemi caratterizzati da un'evoluzione esponenziale e per i quali esiste una finestra finita d'informazione. In questi sistemi è sempre possibile identificare un tempo sufficientemente lungo in cui la limitatezza dell'informazione ed il carattere dell'evoluzione portano ad una situazione di

impredicibilità. L'esistenza di fenomeni a *caos deterministico* indica soltanto i limiti di trattazione matematica di alcuni sistemi: l'esistenza di sistemi naturali che conducono a conclusioni matematiche non utilizzabili. Ma questo non ha niente a che fare con l'ipotesi ontologica del determinismo.

L'evoluzionismo. La caratteristica dei sistemi deterministici è una quantità costante di informazione. Sia o no interamente disponibile o sufficiente questa informazione, l'essenziale è la sua costanza: nel corso dell'evoluzione dei sistemi deterministici non compare nuova informazione⁶. Se nel sistema compaiono invece eventi casuali poi soggetti a selezione naturale e se la memoria degli eventi selezionati viene trasmessa alle generazioni successive il sistema acquista caratteristiche *evoluzionistiche*.

Vi sono così due tipi di sistemi o fenomeni naturali. Un primo tipo comprende i fenomeni naturali determinati, cioè i fenomeni dove tutti gli eventi sono riconducibili alle cause, alle premesse del sistema: gli effetti possono essere dedotti dalle premesse secondo i principi del pensiero causalista. I sistemi di questo tipo possono anche essere definiti come caratterizzati da un progetto chiuso e dotato di confini. Un secondo tipo comprende i fenomeni naturali *indeterminati*, dove gli eventi non sono riconducibili alle cause, dove gli effetti non possono essere dedotti dalle premesse. I sistemi di questo tipo sono caratterizzati da progetti aperti e senza confini. Solo i progetti aperti e senza confini possano essere creativi. La sequenza degli eventi di un progetto aperto e senza confini viene inventata momento per momento ed è condizionata soltanto dagli eventi precedenti. Il prodotto di un progetto aperto e senza confini è una creazione continua. L'epistemologia *evoluzionistica* pone il caso al centro dei fenomeni evoluzionistici. I fenomeni *evoluzionistici* sono impredicibili proprio perché caratterizzati dalla continua creazione di *novità*. Evoluzione temporale e comparsa di eventi impredicibili rendono i processi naturali di tipo *evoluzionistico* simili ai processi storici.

In conclusione: 1) La concezione *deterministica* della natura implica la predicibilità dei fenomeni naturali. Esistono però diversi tipi di predicibilità: singolare nei processi *meccanicistici* e popolazionale nei processi *statistico-stocastici*. 2) L'impredicibi-

lità dei fenomeni del *caos deterministico* è legata a motivi non ontologici ma empirici o matematici. Un sistema deterministico può diventare *caotico* perché ha un andamento fortemente esponenziale, o le sue condizioni iniziali non sono ben definite, o ancora per altre cause. La *predicibilità* è molto limitata nell'ambito del *caos deterministico*. L'impredicibilità dei fenomeni del *caos indeterministico* può essere gradualmente ridotta mediante la formulazione di equazioni sempre più esatte sul processo, mediante una conoscenza sempre più precisa delle condizioni iniziali del fenomeno e mediante l'uso di calcolatori sempre più potenti. 3) I processi *evoluzionistici* sono aperti e senza programma e generatori di nuova informazione. Sono pertanto ontologicamente *indeterministici* ed impredicibili.

3. La descrizione meccanicistica della malattia.

La grande maggioranza dei fenomeni fisico-chimici si comporta come previsto dalla concezione determinista, è in generale riconducibile ad una descrizione o *meccanicistica* o *statistica*. Poiché in base ai principi di *sufficienza* e di *applicabilità* anche i fenomeni biologici sono compatibili con le leggi deterministe fisico-chimiche ne consegue che anche ai fenomeni biologici sono riconducibili alle descrizioni *meccanicistiche* o *statistiche*. Questo ha una grande importanza per la descrizione dei processi patologici.

Il postulato di C. Bernard era che la malattia non fosse altro che un'alterazione funzionale e che ad ogni funzione alterata corrispondesse una funzione normale. L'idea delle malattie come alterazioni di processi biochimici o fisiologici, di processi cioè essenzialmente riconducibili a descrizioni *meccanicistiche* o *statistiche*, ha fortemente favorito le classificazioni delle malattie su basi fisiopatologiche. Le classificazioni fisiopatologiche riflettono strettamente le descrizioni *meccanicistiche* delle malattie. L'idea di fondo di questo tipo di classificazioni è che ad una varietà di perturbazioni corrisponda una varietà di specifiche malattie secondo un rapporto di *causa* ed effetto.

Un esempio di descrizione *meccanicistica* è la teoria dell'origine microbica delle malattie: il microbo patogeno come causa *specifico*, *necessario* e *sufficiente* di una particolare malattia in-

fettiva. Esaminiamo i 4 postulati di Koch: 1) il germe deve essere sempre presente, 2) il germe deve essere assente nei soggetti sani, 3) il germe isolato dai soggetti ammalati e poi reinoculato deve riprodurre la malattia, 4) il germe si moltiplica nel soggetto affetto dalla malattia. In base all'applicazione dei 4 postulati di Koch le malattie infettive diventano processi rigorosamente interpretabili in base a descrizioni *meccanicistiche*. Una conferma della validità delle descrizioni meccanicistiche è fornita dal successo delle terapie con antibiotici che rimuovono i germi e con ciò eliminano le *cause* delle malattie. Un altro esempio di descrizione *meccanicistica* è quello dell'etiopatogenesi delle malattie da carenza vitaminica: la malattia da carenza vitaminica riflette l'alterazione di un processo metabolico la cui funzionalità dipende dalla presenza di una determinata vitamina. La somministrazione della vitamina ristabilisce l'attività del processo metabolico e con ciò rimuove la causa della malattia.

La descrizione *meccanicistica* della malattia è passata dalla medicina sperimentale alla clinica: l'idea è che la rimozione della causa specifica ristabilisca la salute o impedisca la malattia. Il compito del clinico è quello di identificare le cause capaci di ristabilire la salute o di prevenire la malattia. Ciò significa per il clinico: 1) trattare la malattie come un esperimento della natura a cui applicare l'interpretazione fisiopatologica, e 2) intervenire mediante un approccio analogo a quello dello scienziato sperimentale: cambiare l'evoluzione della malattia mediante farmaci dei processi biochimici e fisiologici.

4. Il problema della causalità multifattoriale nella descrizione meccanicistica della malattia.

Nell'etiopatogenesi di tipo *meccanicistico* le *cause* di malattie sono divise in due gruppi: esterne ed interne. Per *cause* esterne si intendono gli agenti, tangibili, separati dall'organismo la cui interazione con l'organismo da inizio ad una risposta dell'organismo. Le *cause* interne sono le condizioni dell'organismo entro cui svolgono i loro effetti le cause esterne: una risposta interna aspecifica attivata da *cause* esterne specifiche. L'idea originata dalle concezioni di Pasteur, Bernard e Virchow è quella di una risposta interna aspecifica attivata da *cause* esterne specifiche.

L'aspecificità della risposta interna tende a trasformare le cosiddette *cause* interne in meccanismi cioè in processi mediante cui l'azione delle *cause* esterne si trasforma in malattie. Secondo Grmek l'idea di C. Bernard era quella di capire non tanto le concatenazioni causali, secondo la concezione Laplaciana, ma piuttosto le condizioni di esistenza⁷. Mediante l'idea del *milieu interieur* C. Bernard in realtà poneva dei limiti sia allo stretto determinismo che alla spontaneità o alla casualità dei fenomeni biologici.

Lo sviluppo dell'indagine sui meccanismi etiopatogenetici delle malattie ha portato gradualmente a sostituire la causalità semplice con la causalità multifattoriale^{8,9,10}. Nella causalità multifattoriale sono state a loro volta introdotte diverse classificazioni. In alcune delle più recenti le cause di malattia sono state anche distinte tra più prossime e più specifiche e più remote e meno specifiche. Queste ultime tendono ad essere considerate più come fattori di rischio più che come cause di malattie.

Sorge il problema se la concezione deterministico-meccanicistica della malattia sia superata dalla concezione multifattoriale della causalità. Ma non è così. La multifattorialità riflette il fatto che nella malattia, così come nella vita reale, i fattori generalmente chiamati *cause* di un evento, sono *né necessari e né sufficienti ma soltanto componenti non ridondanti di un complesso causale effettivo*: la selezione di una *causa* è il risultato di scelte che riflettono gli interessi della persona che la compie¹¹.

Un esempio di causalità multifattoriale in cui le diverse cause sono componenti ridondanti di un complesso causale effettivo è quello dell'aumento del rischio di setticemia e di meningite pneumococcica in seguito ad asportazione della milza e la necessità di una vaccinazione antipneumococcica preventiva. L'insorgenza della setticemia ha tre concause: l'infezione pneumococcica, la splenectomia e l'omessa vaccinazione. Nessuna delle tre *cause* è *necessaria o sufficiente*. Gli pneumococchi non sono gli unici responsabili della meningite, e l'infezione da pneumococco raramente determina meningite. Inoltre con una vaccinazione i rischi da infezione pneumococcica vengono molto ridotti.

L'attenzione sulle *cause* genetiche delle malattie è un'espressione del prevalere della concezione deterministico-meccanicistica.

stica. L'idea delle *cause* genetiche è che ogni individuo sia predisposto ad alcune malattie o gruppi di malattie dal possesso di certi geni. Ma l'idea di una causalità multifattoriale delle malattie è destinata a modificare profondamente anche l'approccio genetico. Infatti se la predisposizione alle malattie non dovesse essere legata ad un singolo gene e fosse invece di origine poligenica lo studio dei geni fornirebbe, a differenza del caso delle malattie unigenetiche, soltanto informazioni indirette sulle predisposizioni alle malattie.

5. La descrizione statistica della malattia.

Dopo un pasto con frutti di mare inquinati un soggetto sviluppa una epatite virale che lascia come esito un danno epatico permanente. In seguito ad un viaggio in un'area di malaria endemica un soggetto sviluppa un'infezione malarica che lascia come esito danni permanenti del sistema nervoso centrale. A seguito di un trauma cranico si sviluppa un diabete insipido. Questi processi sono caratterizzati dall'unicità: non era predicibile l'evento unico del contatto con il virus dell'epatite o con il plasmodio della malaria, della lesione ipotalamica. È possibile una predizione *statistica*, cioè predire la percentuale di individui (in una certa area e ad una data età) soggetta ad un certo tipo di eventi, ma non i singoli soggetti colpiti dall'evento. L'impredicibilità degli eventi unici è diversa da quella dei sistemi a *caos deterministico*. Nel caso degli eventi unici la catena degli eventi che conduce all'evento iniziale è dominata dalla casualità (non è possibile sapere in quale momento o situazione o luogo si verificherà un certo evento). Tuttavia una volta avvenuto l'evento la sequenza successiva è suscettibile di descrizione *meccanicistica*.

La malattia originata da eventi unici è descrivibile a livello *statistico*. La predicibilità è simile a quella dei risultati della roulette. Gli eventi sono deterministici in natura e casuali nella distribuzione. L'approccio epidemiologico, pur rimanendo sempre nell'ambito della concezione deterministica, consente di integrare la descrizione *meccanicistica* con quella *statistica*, in quanto da una parte rispetta la concezione fisiopatologica della malattia e dall'altra tende a stabilire una relazione tra le sequenze di eventi biochimici e fisiologici e le distribuzioni della malattia.

In questo modo i meccanismi fisiopatologici sono integrabili con la distribuzione e con l'andamento reale della malattia (frequenze, evoluzioni, complicazioni, sensibilità ai farmaci, risposte individuali e via dicendo) a livello clinico¹².

Tra la descrizione *meccanicistica* e quella *statistica* di un fenomeno naturale non vi è contrasto: sono livelli diversi di descrizione. La termodinamica classica descrive le proprietà ed il comportamento di un gas a livello macroscopico. La termodinamica statistica descrive invece le proprietà ed i comportamenti dei gas a livello molecolare. La descrizione *meccanicistica* spiega il meccanismo etiopatogenetico della malattia ma non predice la sua distribuzione. Invece la descrizione *statistica* spiega la distribuzione della malattia tenendo conto sia del meccanismo etiopatogenetico che di altre caratteristiche epidemiologiche. La distinzione tra la descrizione deterministico-*meccanicistica* e la descrizione deterministico-*statistica* della malattia è particolarmente importante per la valutazione della predicibilità, rispettivamente a livello individuale ed a livello popazionale¹³.

6. La malattia come processo caotico.

Nei sistemi non lineari è spesso impossibile prevedere con precisione l'evoluzione: una variazione infinitesima delle condizioni iniziali porta a esiti diversi¹⁴. I sistemi non lineari sono aperti al cosiddetto *caos deterministico* (contraddizione tra finestra finita di informazione e predizione a tempi lunghi). I processi caratterizzati da un alto grado di imprevedibilità e di casualità sono stati definiti ad effetto farfalla: *Una farfalla che sbatte le ali nel mar dei Caraibi può provocare una incertezza nelle condizioni metereologiche a Boston.*

Il *caos deterministico* è caratterizzato dalla sproporzione tra causa ed effetto, dalla casualità dell'evento iniziale, dalla necessità di condizioni critiche perché l'evento casuale determini un'instabilità cospicua e non una semplice fluttuazione. Il *caos deterministico* è un processo in cui ogni evento è determinato dall'evento precedente, è cioè deterministico, ma con una relazione esponenziale: ad una *causa* minuscola e casuale può seguire, ad adeguata distanza di tempo, un effetto gigantesco. Non

è possibile sapere se una farfalla sbatterà le ali in un certo momento e se questo battito di ali provocherà un effetto trascurabile o un'incertezza delle condizioni atmosferiche. La dimensione degli effetti è amplificata da fenomeni di autoorganizzazione. Pur restando costante l'energia totale del sistema cambia la sua distribuzione: una parte dell'energia può concentrarsi in alcune aree a spese di altre. Le strutture create dai processi di autoorganizzazione tendono ad espandersi ed a stabilizzarsi. I fenomeni del caos deterministico danno origine a biforcazioni: processi che in un punto critico si biforcano (o si ramificano), così che per un certo valore di x si possono avere due o più valori di y . Molti processi patologici vanno incontro a biforcazioni e la scelta di uno dei rami della biforcazione dipende da eventi di entità trascurabile. L'inizio di una degenerazione del sistema nervoso, un'alterazione dell'intima di un'arteria possono essere determinati da eventi di entità trascurabile. La difficile predicibilità dell'evoluzione temporale delle malattie deriva in larga misura dalla presenza di biforcazioni: sono storie di biforcazioni.

Lo shock. Il collasso cardiocircolatorio è causato da un ristagno di sangue alla periferia. Diminuisce il ritorno venoso, il riempimento del cuore, la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. Non è facile prevedere né la comparsa dello shock e né la sua evoluzione verso l'irreversibilità. La difficoltà di predizione dipende dalla frequente comparsa di fenomeni di *feedback* positivo in parte legati all'ischemia periferica ed alla sofferenza cellulare. La sofferenza cellulare causa alterazioni delle membrane, svuotamento delle vescicole lisosomiali, liberazione di enzimi proteolitici, produzione ed immissione in circolo di peptidi di basso peso molecolare con azione vasoattiva, aumento della permeabilità capillare e così via.

Consideriamo ora la terapia dello shock. Da una parte bisogna far aumentare la pressione arteriosa e dall'altra far ritornare il sangue dalla periferia al centro. Per lungo tempo lo shock è stato trattato mediante la somministrazione di vasocostrittori. La vasostrizione del sistema arterioso fa aumentare la pressione arteriosa ma produce anche conseguenze negative e cioè diminuzione dell'afflusso di sangue ai tessuti con ischemia periferica. L'ischemia causata dalla vasostrizione si aggiunge a quella

già causata dalla diminuzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa e, se prolungata, determina sofferenza e degenerazione cellulare. La farmacologia moderna rovesciando i concetti precedenti tende attualmente a favorire la vasodilatazione allo scopo di facilitare il rifornimento di ossigeno ai tessuti e di evitare la degenerazione cellulare, causa di immissione in circolo di prodotti tossici aggravanti lo shock.

In alcuni casi l'imprevedibilità deriva dal fatto che i fenomeni patologici hanno una natura in parte caotica ed in parte evolutiva. Un esempio di questa doppia natura è rappresentata dall'arteriosclerosi, un processo complesso le cui tappe ed i cui meccanismi sono ancora largamente oscuri. Il processo arteriosclerotico si sviluppa molto lentamente ed inizia già alla nascita. Alla deposizione di materiale lipidico nella parete arteriosa seguono le deposizioni di calcio e la formazione delle placche arteriosclerotiche. Sono stati identificati numerosi fattori, denotati come fattori di rischio, la cui presenza tende a favorire la frequenza delle lesioni arteriosclerotiche. Tra questi fattori sono: l'alimentazione, il livello ed il tipo di lipoproteine, la concentrazione plasmatica di colesterolo, il fumo, lo stress, gli agenti capaci di generare i radicali dell'ossigeno e via dicendo. A questi fattori di rischio si aggiungono poi i fattori costituzionali e genetici.

Una volta generato un certo grado di ipercolesterolemia non è possibile prevedere se quella ipercolesterolemia produrrà o no deposizioni di esteri del colesterolo nelle pareti arteriose. La deposizione è un fenomeno del tutto casuale, dipendente sia da fattori generali, il tasso di ipercolesterolemia, che da fattori locali, quali ad esempio un rallentamento locale del circolo o una condizione particolare della parete vasale. Non è prevedibile il futuro della deposizione: se verrà riassorbita, se tenderà ad allargarsi, se darà origine placche arteriosclerotiche. Non è prevedibile se su queste placche avverrà un'aggregazione piastrinica e se l'aggregazione sarà di dimensioni tali da produrre la formazione di trombi e coaguli, e se tali trombi o coaguli saranno di dimensioni tali da produrre un'ostruzione del circolo. L'evoluzione del processo arteriosclerotico è aperto all'incertezza in tutte le sue tappe.

In conclusione l'evoluzione delle malattie avviene spesso secondo i principi dei processi del *caos deterministico* per due motivi: a) La linearità limitata dei processi fisiologici. b) La frequente variabilità delle condizioni iniziali. La multifattorialità del meccanismo etiopatogenetico aumenta la variabilità delle condizioni iniziali.

7: *La malattia come processo evolutivo: dal drive entropico alla generazione di nuova informazione.*

La concezione evolutiva ha avuto scarso impatto sul pensiero medico e le *malattie* sono state interpretate esclusivamente nell'ambito dei processi deterministici¹⁵. Anche la concezione di Simpson¹⁶ e di Mayr¹⁷, della biologia funzionale come risposta alle domande del *come* e la medicina come parte della biologia funzionale, rientra nello stesso paradigma. Ma questo paradigma può essere, se non incorretto, fortemente incompleto. È proprio vero che l'insorgenza di tutte le *malattie* o la loro evoluzione obbedisca a procedimenti strettamente deterministici? Non è possibile che alcuni gruppi di *malattie* o alcuni aspetti del processo patologico possano avere una migliore spiegazione nell'ambito dei processi evolutivi¹⁸?

La prima considerazione è che nella vita di un vivente i processi casuali sono la regola e non l'eccezione¹⁹. Terminata la decodificazione del genoma nell'ontogenesi, acidi nucleici, proteine, organuli subcellulari e cellule, iniziano un continuo *turnover* - un processo di degradazione e di ricostituzione - durante il quale la trasmissione dell'informazione non è mai esente da errori. Infatti la fedeltà dei processi di autoduplicazione dipende durante la trasmissione dell'informazione, dal rapporto tra l'energia di interazione e l'energia dell'agitazione termica, un rapporto molto vicino ad 1. La seconda considerazione è che nei viventi gli eventi casuali possono essere selezionati. In alcuni casi le cellule modificate possono avere un vantaggio riproduttivo rispetto alle cellule normali. Inizia la selezione delle cellule modificate.

La trasformazione tumorale è dovuta ad eventi casuali, sia dominanti (proto-oncogeni) che recessivi (geni soppressori ed anti-oncogeni). Sono eventi casuali: mutazioni puntiformi, dele-

zioni, traslocazioni cromosomiche, amplificazioni di regioni di DNA relative ai proto-oncogeni, trasposizioni etc. Una crescente instabilità genetica accompagna la progressione del tumore: perdita o guadagno di interi cromosomi o di intere regioni all'interno dei cromosomi, aumentata suscettibilità alle mutazioni, aumentata frequenza di amplificazioni geniche. La trasformazione tumorale *in vitro* richiede spesso la cooperazione di due o più oncogeni indipendenti a causa della molteplicità dei meccanismi di regolazione della crescita e della differenziazione, e della necessità di modifica indipendente dei meccanismi. L'evoluzione del tumore è un processo di selezione naturale²⁰. L'ospite sopravvive se prevalgono i meccanismi difensivi e muore se prevalgono i processi invasivi.

L'idea che lo sviluppo tumorale sia il risultato di un processo a molti stadi è in accordo con l'aumento esponenziale della frequenza con l'età. La trasformazione tumorale *in vitro* richiede spesso la cooperazione di due o più oncogeni indipendenti, laddove l'azione di ciascuno dei due separati è insufficiente. La necessità di cooperazione dipende dalla molteplicità dei meccanismi di regolazione della crescita e della differenziazione, e quindi dalla necessità di modifica indipendente di ognuno di essi per giungere alla trasformazione tumorale. Oncogeni diversi cooperano attivando ognuno una via diversa di trasmissione di segnali, per cui alla fine origina una convergenza, una cooperazione, di effetti nella induzione di alcuni geni e nella soppressione di altri. La cellula tumorale uscita dalla *stazionarietà* in seguito alla catena di eventi mutazionali inizia una crescita permanente, utilizzando, come un agente patogeno esterno, le risorse dell'organismo per la propria riproduzione.

L'evoluzione di un processo tumorale ha le caratteristiche di un processo di selezione naturale. Se i meccanismi difensivi dell'organismo riescono a neutralizzare le cellule tumorali, o per le insufficienti capacità riproduttive o invasive di queste ultime o per l'intervento di processi immunitari, è possibile una sopravvivenza dell'ospite. Se invece le mutazioni spontanee conducono alla produzione di cellule più efficienti ed invasive, in grado di superare le difese dell'organismo, si ha la morte dell'ospite.

Come i tumori le malattie autoimmuni sono conseguenza di errori nella trasmissione dell'informazione. La produzione di cellule immunocompetenti dirette contro gli antigeni propri dell'organismo è dovuta ad una generazione casuale di cellule anticorpali ed alla loro successiva selezione.

Qual'è la differenza tra un processo deterministico a causalità multifattoriale ed un processo evolucionistico? La concezione multifattoriale si limita soltanto a suddividere la causalità della malattia tra una molteplicità di agenti o fattori. Alla base di alcune malattie infettive vi può essere un'etiologia multimicrobica oppure la concorrenza di più fattori alcuni dipendenti dal germe ed altri dall'ospite, ma è sempre l'insieme di questi fattori o agenti la causa della malattia. La suddivisione della *causa* della malattia tra più agenti non contrasta con il principio che la malattia sia l'effetto di una *causa* determinata. Nella concezione deterministica l'informazione per determinare il processo patologico è già tutta scritta, anche se suddivisa, nelle proprietà dell'agente di malattia e di quelle biochimiche e fisiologiche dell'organismo. Al contrario nella concezione evolucionistica non vi è una relazione *causa-effetto* ma la comparsa continua di eventi casuali i quali vengono valutati e poi selezionati dall'ambiente: il processo patologico non ha una reale *causa* ma è il prodotto del *caso*. Il processo di variazione-selezione conduce alla continua generazione di nuova informazione. I processi evolucionistici hanno una natura aperta e senza programma: è ontologicamente impossibile predire i processi patologici di tipo evolucionistico.

8. I fenomeni evolucionistici nel decorso delle malattie.

Sorge la domanda se anche all'interno di processi patologici di tipo deterministico non possano esservi aspetti evolucionisti. Consideriamo i processi riparativi nel corso di una risposta infiammatoria o di un infarto.

La risposta infiammatoria è suscettibile di una descrizione *meccanicistica* e la sua natura dipende da una parte dalle caratteristiche della *noxa* e dall'altra dalle condizioni del *milieu interieur*. Eppure il suo esito finale non è predicibile quando la *noxa* ha determinato vasti fenomeni di necrosi tissutale. A che cosa è dovuta questa variabilità di evoluzione? Al fatto di essere una ri-

sposta non completamente programmata nel genoma e dipendente invece dal comportamento di una popolazione di cellule. È programmato nel genoma il comportamento delle singole cellule infiammatorie - leucociti, macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali - ma non è programmato il comportamento della popolazione di cellule responsabile della riparazione. La riparazione dipende in parte dalla secrezione di fattori di crescita da altri tipi di cellule ed in parte dalle interazioni tra le cellule. Sebbene ogni cellula faccia soltanto ciò che è scritto nel suo programma è l'insieme del processo, la sua architettura, i tempi della sua evoluzione temporale che non sono programmati.

Consideriamo ora la riparazione di un infarto. Come nel caso della risposta infiammatoria la variabilità della riparazione dipende dal comportamento della popolazione di cellule (fibroblasti, cellule endoteliali, macrofagi) presenti nel tessuto infartuato. Sebbene il processo riparativo possa essere considerato come una riattivazione dell'organogenesi embrionale vi sono due fattori che rendono l'esito parzialmente imprevedibile. Il primo è che, mentre durante l'organogenesi embrionale l'informazione è tutta contenuta nella stessa cellula, con la differenziazione e la maturazione l'informazione viene frammentata tra più cellule ed in parte inattivata. Il secondo è che la struttura e l'architettura della riparazione tissutale è il risultato non solo del comportamento della popolazione di cellule ma anche di un ambiente variabile. Varia la disponibilità dei fattori di crescita, l'irrorazione sanguigna e via dicendo. Inoltre dieta, equilibrio ormonale, mobilitazione, possono far variare irrorazione sanguigna e risposta cellulare e con ciò velocità e completezza del processo riparativo.

Il settore della patologia dove i successi della medicina scientifica moderna sono stati più clamorosi è stato quello delle malattie infettive. La scoperta dei chemioterapici e degli antibiotici ha drasticamente ridotto la morbilità da agenti batterici e vitali in età infantile e senile. Il più grande fenomeno della società moderna, l'allungamento della vita media e la parallela esplosione demografica, è in gran parte legato al successo degli antibiotici e dei chemioterapici. Ma questo grande successo rischia ora di produrre conseguenze negative per l'intervento dei feno-

meni evolucionistici. La diffusione sempre più frequente di malattie antibiotico-resistenti, la comparsa di virus prima ignoti, alla cui alta invasività si contrappone una scarsa reattività, dimostrano che nel futuro, a causa dei fenomeni evolucionistici, la medicina dovrà cambiare radicalmente l'approccio al trattamento delle malattie infettive²¹. Per quasi un cinquantennio le popolazioni batteriche e virali sono state dominate dagli antibiotici e dai chemioterapici e di conseguenza selezionate. I meccanismi di variazione-selezione hanno permesso alle popolazioni batteriche e virali di selezionare linee resistenti ad antibiotici e chemioterapici. La resistenza prima limitata solo ad alcune molecole si sta ora estendendo. Si sviluppa così un contrasto senza fine: da una parte l'elaborazione di sempre nuove molecole per arrestare l'invasione batterica e virale e dall'altra l'evoluzione di batteri e virus diretti a generare nuove specie sempre più resistenti alle nuove molecole. Un contrasto non solo sempre più costoso ma anche sempre più difficile a causa della memoria genetica delle popolazioni batteriche e virali selezionate. Questa lotta avrà probabilmente conseguenze drammatiche di carattere socio-economico. Come la riduzione della mortalità da malattie infettive ha prodotto l'esplosione demografica così l'aumento della mortalità avrà probabilmente l'effetto opposto. L'adattamento delle popolazioni batteriche e virali ad antibiotici e chemioterapici produrrà effetti tanto più gravi quanto maggiori sono i limiti del sistema sanitario ad impedire la diffusione delle epidemie.

9. La distinzione tra medicina scientifica e medicina alternativa.

I numerosi fenomeni caotici ed evolucionistici in patologia creano un vasto spettro di imprevedibilità. Ciò genera dubbi sull'effettiva capacità della medicina scientifica di predire l'evoluzione delle malattie. In primo luogo l'imprevedibilità sembra mettere sullo stesso piano la medicina scientifica e quella cosiddetta alternativa. Quanto più i fenomeni patologici sono imprevedibili tanto più si riduce la distanza tra la medicina scientifica, basata sull'applicazione delle leggi chimico-fisiche e sul controllo intersoggettivo dei fenomeni, e la medicina alternativa. In secondo luogo quanto più estesa è l'imprevedibilità tanto più il

progresso della scienza medica è rallentato perché il ricercatore è privato di quella possibilità di confronto tra predizione ed osservazione che rappresenta lo strumento principale per una rapida evoluzione delle teorie scientifiche.

È da sottolineare la diversità di atteggiamento verso l'imprevedibilità adottato dai cultori della medicina scientifica e da quelli della medicina alternativa. Per i primi l'imprevedibilità è un limite intrinseco dei fenomeni biomedici gradualmente riducibile con teorie sempre più precise nel caso dei fenomeni caotici e da considerare nel caso dei fenomeni evolutivisti per elaborare una strategia interpretativa e terapeutica adeguata. L'obiettivo resta quello di ridurre l'imprevedibilità mediante la distinzione tra le varie fasi deterministiche, caotiche ed evolutivistiche del fenomeno patologico. Per i secondi l'imprevedibilità è il segno della natura incontrollabile dei fenomeni dei viventi ed in particolare di quelli patologici. Questo riguarda in particolare la medicina omeopatica, basata sulla soggettività, sulla individualizzazione e su ipotesi pseudoscientifiche, in realtà vere e proprie costruzioni metafisiche. La stessa terminologia adoperata dalla medicina omeopatica²² tende ad escludere la possibilità di comprensione delle cause delle malattie e della loro evoluzione: *La causa più probabile è l'influsso della causa come sostanza immateriale, invisibile che radicata all'interno dell'uomo, fluisce dal centro alla periferia dell'unità organica, creando ulteriore disordine.* L'imprevedibilità diventa strumento di ignoranza.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. AZZONE G. F., *Biologia e Medicina tra molecole informazione e storia*. Laterza, Roma-Bari, 1991.
2. AYALA F. J., *Biology as an Autonomous Science*. American Scientist 1968; 56, 3: 207-221.
3. *Ibidem*.
4. ISRAEL G., *Il dibattito su caos, complessità, determinismo e caso: crisi della scienza o miseria della filosofia?* Nuova Civiltà delle Macchine 1993; 3/4:102-116.
5. *Ibidem*.
6. AZZONE G. F., *Il senso della vita*. Laterza, Roma-Bari, 1994.
7. GRMEK M. D., *Claude Bernard entre le matérialisme et le vitalisme: la nécessité et la liberté dans le phénomène de la vie*. In: MICHEL J., *La nécessité de Claude Bernard*. Paris, 1991.
8. MACKIE J. L., *Causes and Conditions*. Am. Phil. Quart. 1965; 2: 245-264.
9. FLETCHER R. FLETCHER S. and WAGNER E. *Clinical Epidemiology- the Essentials*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1982.

10. SCHAFFNER K. F., *Theory Structure of Biomedical Science*. J. Med. Phil. 1980; 5: 57-97.
11. Cfr. nota 8.
12. WULFF H. K. PEDERSEN S. A. and ROSENBERG R., *Philosophy of Medicine*. Blackwell, 1968.
13. VINEIS P., *Cause e meccanismi dell'insorgenza delle malattie: la prospettiva dell'epidemiologia*. L'arco di Giano 1994; 6: 141-150.
14. AZZONE G., op. cit. nota 1.
15. WILLIAMS G. C. and NESSE R. M. *The Dawn of Darwinian Medicine*. Quart. Rev. Biol. 1991; 66: 1-22.
16. SIMPSON G. G., *The meaning of evolution*. Yale University Press, New Haven, 1949. SIMPSON G. G., *Biology and the Nature of Science*. Science 1963; 139: 181-188.
17. MAYR E., *The Growth of Biological Thought*. Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1981.
18. AZZONE G. F., *La concezione biologica della malattia: dai meccanismi specifici ai principi generali: dal determinismo all'evoluzionismo*. Nuova Civiltà delle Macchine, in stampa.
19. AZZONE G. F., *L'eziopatogenesi delle malattie ed il ruolo del caso*. La medicina internazionale 1994; 7: 47-80.
20. Cfr. nota 18.
21. KONNER M. A *Dose of Dr. Darwin*. Nature 1955; 375: 641-642.
22. FEDERSPIEL G. e MACOR C., *Sulla storia del pensiero omeopatico*. KOS 1993; 91: 9-14.

Correspondance should be addressed to:

G.F. Azzone, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali, Università di Padova, Via Trieste 75 - 35100 Padova, I.