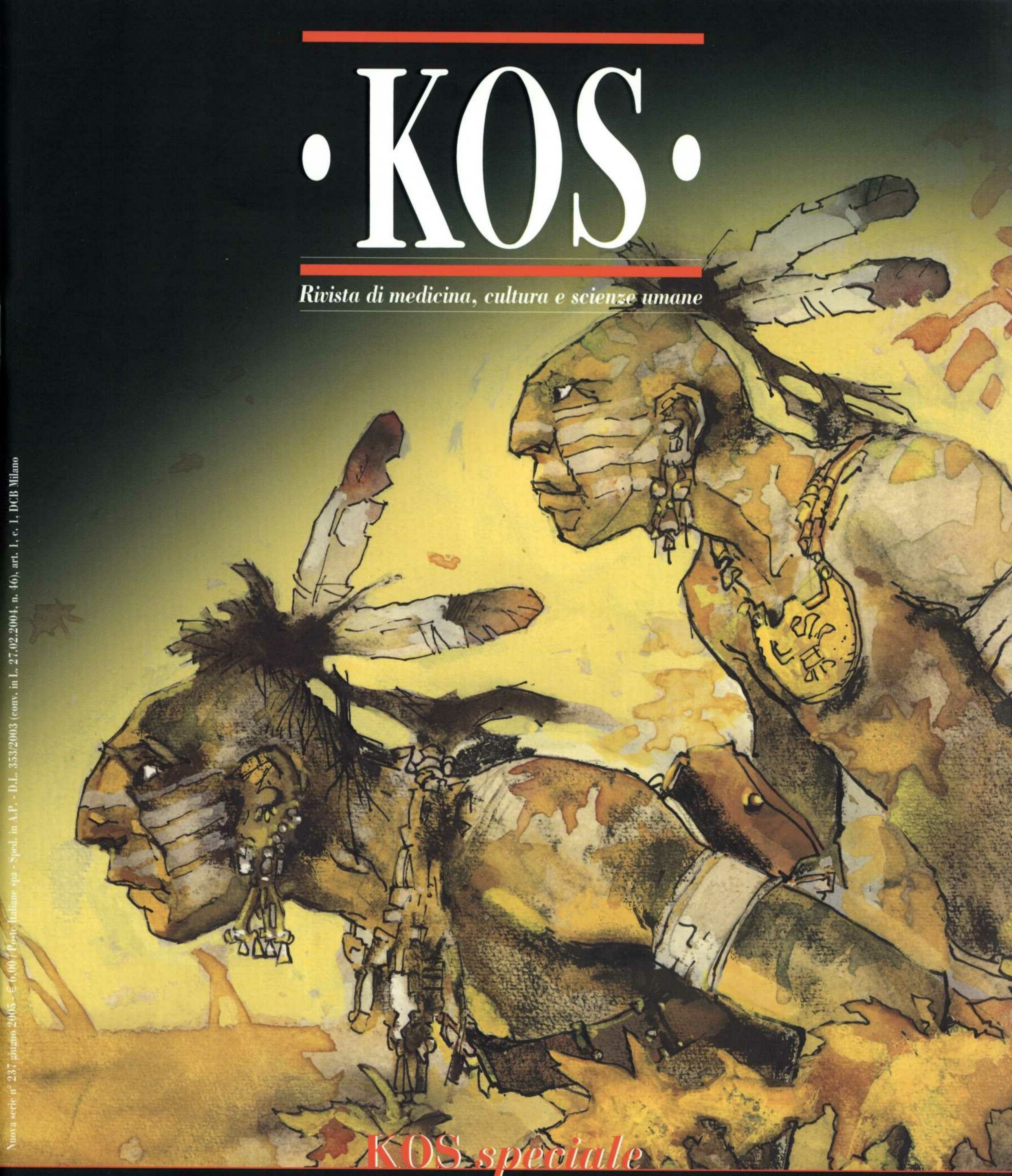
·KOS·

Rivista di medicina, cultura e scienze umane

Nuova serie n° 237 giugno 2005 - € 6,00 Poste Italiane spa - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27.02.2004, n. 46), art. 1, c. 1, DCB Milano



KOS *speciale*

I NUMERI

COLOPHON

Mensile di medicina, cultura e scienze umane
Anno XXII, n. 237 nuova serie
giugno 2005
Registrazione presso il Tribunale di Milano n. 236/88
ISSN 0393-2095

Editore

Europa Scienze Umane Editrice srl
Via Olgettina, 60 - 20132 Milano
Redazione: Tel. 02.2643.3005
Fax 02.2641.7386
E-mail: kos@hsr.it
http://www.sanraffaele.org/kos

Il presente numero è stato realizzato grazie al particolare impegno editoriale e scientifico di Andrea Moro, Professore Ordinario di Linguistica Generale, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Direttore responsabile

Luigi Maria Verzé

Comitato Editoriale

Gabriele Bertipaglia
Vittorio Lingiardi
Pier Carlo Marchisio
Andrea Moro
Roberto Sitia

Coordinamento redazionale

Stefania Macchi
Paola Osso
Chiara Sordi

Consulenti editoriali

Marina Lucchi De Santi
Mario Gargantini
S. M. Servizi Editoriali srl

Progetto grafico e impaginazione

Luisa Torreni

Pubblicità

Luca Isotti
Tel. 02.2643.4463
Fax 02.2641.7386
E-mail: pubblicita@hsr.it

Fotocomposizione, fotolito e stampa

Grafiche Parole Nuove srl
Via Garibaldi, 58
20047 Brugherio (MI)

Distribuzione operativa abbonamenti

Staff srl
Via G. B. Bodoni, 24
20090 Buccinasco (MI)

Prezzo di copertina

Italia, € 6,00
Estero, € 10,00

Numeri arretrati

Italia, € 10,00
Estero, € 15,00

Tariffe di abbonamento

10 numeri l'anno
Italia, € 51,00
Estero, € 87,00
Inviare versamento su c/c postale n. 10058204 intestato a:
Europa Scienze Umane Editrice srl
Via Olgettina, 60 - 20132 Milano

Servizio Abbonati

Staff srl - Buccinasco (MI)
Tel. 02.4570.2415
Fax 02.4570.2434
dal lunedì al venerdì
9,30/12,30 - 14,30/17,30
E-mail: abbonati@staffonline.biz

Comitato Scientifico

Evandro Agazzi
Professore di Filosofia della Scienza, Università di Genova e Università di Friburgo

Edouard Boné
Professore Emerito di Antropologia Scientifica, Università Cattolica di Lovanio

Paolo Cattorini
Professore Ordinario di Bioetica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Giorgio Cosmacini
Professore di Storia della Sanità, Università di Milano;
Professore di Storia della Medicina e della Salute, Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

Manuel Cuyás
Membro dell'Istituto Borja di Bioetica di Barcellona

Dietrich von Engelhardt
Direttore presso l'Istituto di Storia della Medicina e delle Scienze Naturali, Università di Lubecca

Peter Kemp
Professore di Filosofia, Università di Copenhagen

James B. McCormick
Presidente del Swedish Covenant Hospital di Chicago

Jacopo Meldolesi
Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, DIBIT, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano
Professore di Farmacologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Laurence J. O'Connell
Presidente del Park Ridge Center;
Professore di Etica Medica, Chicago

Massimo Piattelli Palmarini
Professore di Scienze Cognitive, University of Arizona, Tucson

Guido Pozza
Professore Emerito di Medicina Interna, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Carlo Sini
Professore di Filosofia Teoretica, Università di Milano

Ringraziamenti

L'Editore ringrazia l'Istituto Scientifico Universitario San Raffaele e l'Università Vita-Salute San Raffaele per la collaborazione

Foto

Ringraziamo CONG SA per la concessione dei diritti delle immagini riprodotte in questo numero. Le opere sono esposte alla mostra Hugo Pratt. Periplo immaginario, *in corso a Siena, Palazzo Squarcialupi - Santa Maria della Scala, fino al 28 agosto (catalogo a cura di Thierry Thomas e Patrizia Zanotti, edizioni Lizard, Roma, 2005). Tutte le immagini di Hugo Pratt © CONG SA, Losanna. All rights reserved.*
Si ringrazia inoltre l'Agenzia Freelance per la collaborazione

Copertina

Hugo Pratt, particolare dalla copertina del primo libro di Wheeling, *acquarello, 1972*

Informativa ai sensi dell'art. 10, L. 675/1996

I dati degli abbonati sono trattati, manualmente ed elettronicamente da Europa Scienze Umane Editrice srl, titolare del trattamento, per l'invio della rivista richiesta in abbonamento e per le operazioni connesse. Responsabile del trattamento è Staff srl, Buccinasco (MI). L'abbonato potrà esercitare in ogni momento i diritti di cui al DL 196/2003 (accesso, correzione, integrazione, opposizione, ecc.) rivolgendosi a Staff srl, Servizio Abbonamenti, Via Bodoni n. 24, 20090 Buccinasco (Mi).

Corto Maltese - Le Celtiche, *acquarello e china, 1979.*

Alle pagine 4-5: Corto Maltese, Occidente, *acquarello, 1984.*

·KOS·

Rivista di medicina, cultura e scienze umane

Nuova serie n. **237** *giugno 2005*

Il Periplo immaginario di Hugo Pratt 10

Patrizia Zanotti

La sezione aurea: natura e arte 14

Mario Livio

L'ipotesi di Riemann 20

Silvia Bertoluzza

Algoritmi, numeri e segreti 26

Giovanni Naldi

L'infinitamente piccolo 32

Anna Carobene e Carlo A. Ferrero

Dal dato di laboratorio alla conoscenza medica 38

Marco Besozzi

Numero e tempo nella comprensione dell'economia 44

Elena Biffi Pedol e Marco Pedol

Come le cellule fanno di conto 50

Roberto Sitia

Il bello del genoma 53

Valerio Orlando

L'acalculia e i savants 62

Stefano F. Cappa

Dal dato di laboratorio alla conoscenza medica

di Marco Besozzi*

Estendere i sensi del medico: ecco il significato della diagnostica di laboratorio, condiviso con la diagnostica per immagini, e risultato di un cammino non facile. Solo oggi si incomincia a intravedere il processo che permette di trasformare i dati di laboratorio in informazione utile e quindi in conoscenza sullo stato di salute del paziente

Pur nell'ambito di una evoluzione che prosegue intensa ai giorni nostri, le basi dell'attuale diagnostica di laboratorio sono fissate in tre fasi successive.
La prima fase ha inizio nel 1847, quando Ignaz Philipp Semmelweiss prescrive agli studenti che hanno frequentato la sala settoria di lavarsi le mani prima di visitare le puerpere: la febbre puerperale nel suo reparto cade dal 18% all'1%. Prosegue con Louis Pasteur e Robert Koch (che nel 1905 riceve il premio Nobel per la Medicina per la scoperta del bacillo tubercolare), con Loeffler (al quale si deve la scoperta del bacillo della difterite), con von Behring (che mette a punto la sieroterapia antidifterica e antitetanica), e culmina nella scoperta di Alexander Fleming del primo antibiotico, la penicillina. Il medico incomincia a "vedere" con gli occhi della microbiologia.
La seconda fase si colloca alla fine dell'Ottocento, quando Louis Pasteur ha l'intuizione di applicare la chimica allo studio degli esseri viventi. Nel 1908 Garrod pubblica *Errori congeniti del metabolismo*, in cui sviluppa il concetto di malattie determinate dalla carenza congenita di un enzima.
Lo stesso anno, Wholghemuth mette a punto un test per la determinazione di un enzima, la diastasi (l'attuale amilasi) nel siero e nelle urine. Negli anni successivi, per opera di O. Warburg, K. Fisher, Hans Krebs (premio Nobel nel 1953) e altri, sono identificate le reazioni del metabolismo cellulare: diventa chiaro che la cellula è una macchina chimica in grado di ricavare energia da reazioni di ossidazione tenute sotto stretto controllo, e immagazzinare l'energia sotto forma di legami chimici, dai quali la può riestrarre al bisogno. Il medico incomincia a "vedere" con gli occhi della biochimica.
La terza fase comincia nel primo Novecento, grazie a Thomas Hunt Morgan e alle sue scoperte riguardanti il ruolo dei cromosomi nell'ereditarietà; passa attraverso la scoperta, nel 1953, della struttura molecolare degli acidi nucleici e il suo significato per il trasferimento dell'informazione nelle cellule grazie a F.C. Crick, J.D. Watson e M.F. Wilkins; infine, culmina nel 1966 quando M.W. Steele e W.R. Bragg dimostrano che le cellule del liquido amniotico possono essere coltivate e utilizzate per lo studio del cariotipo fetale (diagnosi prenatale). La diagnostica di laboratorio apre al medico l'era del "prevedere".

Valori decisionali prefissati

Tradizionalmente, la decisione medica in merito allo stato di salute di un paziente (se sia sano o malato), presuppone di cambiare l'orientamento diagnostico in corrispondenza di valori soglia prefissati, i *valori decisionali*. I criteri utilizzati per definire i vari tipi di valori decisionali sono semplici:
- gli *intervalli di riferimento* rappresentano l'ambito di valori che include il 95% dei risultati osservati in un gruppo di controllo di soggetti sani. Sono quelli riportati nel referto di laboratorio (per esempio l'indicazione della concentrazione del glucosio compresa tra 60 e 110 mg/dl, milligrammi per decilitro di plasma). Come conseguenza della definizione, un soggetto sano che esegue una analisi di laboratorio ha il 95% di probabilità che il proprio valore risulti all'interno degli intervalli di riferimento, e un soggetto sano che esegue 20 analisi di laboratorio ha una probabilità di $(0,95)^{20} = 0,358486$ che tutti i risultati rientrino all'interno degli intervalli di riferimento. O, in altri termini, su 100 soggetti sani che eseguono ciascuno 20 analisi, solamente il 36% avrà tutti i valori all'interno degli intervalli di riferimento;
- gli *intervalli terapeutici dei farmaci* rappresentano l'ambito di valori che caratterizza l'efficacia terapeutica (per esempio l'indicazione della concentrazione della digossina nel siero compresa tra 1,0 e 2,0 µg/L, microgrammi per litro di siero). Concentrazioni inferiori non garantiscono l'efficacia. Concentrazioni superiori indicano che la dose somministrata è eccessiva;
- i *valori che definiscono la malattia* forniscono, per l'appunto, la definizione della malattia. Per esempio l'anemia è segnalata da una concentrazione dell'emoglobina inferiore a 13,0 g/dL (grammi per decilitro di sangue) in soggetti di sesso maschile con età superiore a 17 anni, come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Un altro esempio: una glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dL (milligrammi per decilitro di plasma) fornisce la diagnosi di diabete mellito. Da notare la differenza, oltre che numerica, concettuale rispetto agli intervalli di riferimento del glucosio, che vanno da 60 a 110 mg/dL;
- i *valori desiderabili* sono valori raccomandati in relazione a specifici obiettivi. La concentrazione del colesterolo totale, per esempio, dovrebbe essere inferiore a 200 mg/dL (milligrammi per decilitro di siero). Essendo nota la correlazione tra aumento del colesterolo e aumento del rischio di malattia cardiovascolare, il valore di 200 mg/dL è stato scelto sulla base di un consenso internazionale in merito al fatto che il mantenimento di una concentrazione del

colesterolo inferiore a tale limite consente di ridurre in modo significativo l'incidenza di malattie cardiovascolari;
- i *valori di allarme* sono valori che impongono un intervento. Nel caso di un potassio superiore a 6,7 mmol/L, quale si può riscontrare in caso di grave insufficienza renale, l'intervento si rende necessario a causa del rischio imminente di aritmie cardiache mortali;
- le *differenze critiche* rappresentano la minima differenza tra due risultati consecutivi che può essere ritenuta statisticamente significativa. Si supponga di sottoporre a trattamento dietetico un paziente con un colesterolo di 243 mg/dL, e che un successivo controllo a distanza fornisca un valore di 225 mg/dL. La terapia è stata efficace? Probabilmente no, in quanto per il colesterolo è noto che la differenza critica è del 12%, quindi il valore avrebbe dovuto scendere almeno a 214 mg/dL perché la differenza potesse essere attribuita al trattamento e non al caso.

Valori decisionali variabili

I valori decisionali fissi sono degli stereotipi: ovviamente utili (senza di essi la diagnostica di laboratorio non si sarebbe sviluppata), tendono però a forzare l'interpretazione del dato di laboratorio, e a prescindere dal fatto che ogni individuo, e quindi ogni caso clinico, differisce sottilmente da tutti gli altri.
Per capire come si sia resa sempre più evidente la necessità di introdurre nella decisione medica un criterio di flessibilità, che consenta di adattare il risultato della misura (oggettivo) al caso clinico specifico, unico e irripetibile, si consideri l'esempio degli enzimi (transaminasi) per la diagnosi dell'epatite. La situazione apparsa ai primi "esploratori" della biochimica può essere emblematicamente così descritta (risultati in U/L):

Controlli "sani"		Paziente
12	31	80

Indiani, *illustrazione per la pubblicità delle cucine Dixie, acquarello e china, 1969.*

Questa prima *tabella* vuole evidenziare il fatto che un tempo erano poche le analisi eseguite, e pochi i controlli sani utilizzati come confronto. Inoltre i pazienti erano selezionati in base alla presenza di segni clinici importanti, per esempio, nel caso dell'epatite, in base alla presenza di ittero (un danno del fegato elevato al punto tale da determinare una diminuzione della capacità di eliminare la bilirubina nella bile). Il che implica una compromissione più consistente del fegato. Nella distribuzione dei valori, esemplificati in questa prima *tabella*, ai primi "esploratori" della biochimica appariva una discontinuità, a livello della quale era "intuitivo" porre il limite per distinguere tra sani e malati. Oggigiorno sono molte le analisi eseguite, molti i controlli sani di cui disponiamo, e i pazienti solo raramente (tipicamente solo quando ricoverati in ospedale) sono selezionati in base alla presenza di segni clinici importanti, come la presenza di ittero. La spinta verso una diagnosi sempre più precoce comporta il fatto che ora la situazione delle transaminasi nei confronti della diagnosi di epatite può essere

emblematicamente così descritta (risultati in U/L):

Controlli "sani"							
12	15	21	27	31	38	44	46
Pazienti							
38	45	51	58	65	73	75	80

Data la sovrapposizione tra le distribuzioni dei valori nei sani e nei malati, il valore decisionale in questa seconda *tabella* risulta tutt'altro che evidente. E allora come stabilirlo? Il teorema di Bayes, riscoperto da Galen e Gambino, consente di definire il valore decisionale di volta in volta, in funzione di specifiche esigenze mediche.
Si consideri il caso di una malattia che può essere, in un soggetto, presente (soggetto malato, indicato come M+) o assente (soggetto sano, M-). Si consideri un test diagnostico per questa malattia (può essere indifferentemente un test di laboratorio o un segno clinico), test che può essere positivo (T+) o negativo (T-). Le combinazioni possibili di risultato del test e malattia sono quattro.
La positività del test nei malati (T+M+) è nota come *sensibilità* del test: una sensibilità del 100% significa che il test è positivo nel 100% dei malati, una sensibilità del 90% significa che il test è positivo nel 90% dei malati, e così via. La negatività del test (T-M-) è nota come *specificità* del test: una

	Malattia presente (M+)	Malattia assente (M-)
Test positivo (T+)	T+M+	T+M-
Test negativo (T-)	T-M+	T-M-

specificità del 100% significa che il test è negativo nel 100% dei sani, una specificità del 90% significa che il test è negativo nel 90% dei sani, e così via. Va aggiunto infine che la *prevalenza* di una specifica malattia rappresenta il numero dei soggetti malati (M+) presenti, in un dato istante, nella popolazione. Una prevalenza del 2% significa che in un dato istante il 2% delle persone risulta affetto dalla specifica malattia, mentre il 98% risulta non affetto, quindi sano; una prevalenza dello 0,1% significa che in un dato istante lo 0,1% delle persone risulta affetto dalla specifica malattia, mentre il 99,9% risulta non affetto, quindi sano, e così via.
In relazione alle definizioni date sopra, il teorema di Bayes può essere così scritto:

$$p\,(M+ \mid T+) = \frac{p\,(T+ \mid M+) \cdot p\,(M+)}{p\,(T+ \mid M+) \cdot p\,(M+) + p\,(T+ \mid M-) \cdot p\,(M-)}$$

Il significato delle espressioni utilizzate è più semplice di quanto possa sembrare:
p (M+ | T+) è la probabilità che la malattia sia presente in un individuo che ha il test positivo (T+), ed è la *probabilità a posteriori*, ovverossia la probabilità che un soggetto ha di essere ammalato *dopo* avere eseguito il test. Viene definita "*valore predittivo del test positivo*"; p (T+ | M+) è la *sensibilità* del test; p (M+) è la *prevalenza* della malattia, ed è la probabilità a priori, ovverossia probabilità che la malattia sia presente in un individuo che *non* ha eseguito il test; p (T+ | M-) è uguale a 1 - specificità; p (M-) è uguale a 1 - prevalenza.

Wheeling, il sentiero delle amicizie perdute, *acquarello, 1995.*

Il potere introspettivo nel processo diagnostico del teorema di Bayes è di una profondità eccezionale. La patologia medica fornisce la probabilità p (T+ | M+) che il test sia positivo in una data malattia? E il teorema di Bayes ribalta la logica e consente di ricavare da questa la probabilità p (M+ | T+) che la malattia sia presente in un soggetto con un test positivo (clinica medica). Che è la risposta che il medico cerca di dare al paziente.
Due sono gli aspetti che consentono di arrivare a una generalizzazione dell'applicazione del teorema di Bayes: il primo, che il test può essere qualsiasi segno e/o sintomo (un test di laboratorio, ma anche la tosse, la dispnea, la febbre); il secondo, che il valore soglia al quale porre la discriminazione tra test positivo e test negativo può essere variato in relazione a specifici obiettivi e/o specifiche situazioni cliniche.
Nella *Figura 1* sono riportate le distribuzioni dei valori dell'enzima ALT (o GPT) in un

gruppo di soggetti sani (in rosso) e in un gruppo di soggetti con epatite virale di tipo A (in azzurro). Sensibilità e specificità variano in funzione della soglia prescelta per distinguere i sani dai malati.

Nella *tabella* che segue sono riportati i valori della sensibilità, della specificità, il valore predittivo di un test positivo e il valore predittivo di un test negativo, che variano in funzione della soglia prescelta per distinguere i sani dai malati.

				Valore predittivo del test...	
	Positivo se...	Sensibilità	Specificità	test positivo	test negativo
>	26	1,0000	0,3745	0,5883	1,0000
>	34	0,9389	0,8148	0,8193	0,9372
>	43	0,7638	0,9640	0,9499	0,8203
>	52	0,6256	0,9866	0,9766	0,7467
>	60	0,4908	0,9990	0,9977	0,6870
>	69	0,3963	1,0000	1,0000	0,6495

La seguente rappresentazione:

	Soggetti con risultato positivo	*Soggetti con risultato negativo*
Soggetti malati	VP	FN
Soggetti sani	FP	VN

consente di rendere ancora più intuitiva la formulazione del teorema, essendo rispettivamente: VP i veri positivi (numero di soggetti malati correttamente classificati dal test come malati); FP i falsi positivi (numero di soggetti sani erroneamente classificati dal test come malati); VN i veri negativi (numero di soggetti sani correttamente classificati dal test come sani); FN i falsi negativi (numero di soggetti malati erroneamente classificati dal test come sani).

Le caratteristiche del test diagnostico sono calcolate come:

sensibilità del test = [VP / (VP + FN)] · 100 = positività nei malati;

specificità del test = [VN/ (VN+ FP] · 100 = negatività nei sani;

valore predittivo del test positivo = [VP / (VP + FP)] · 100 = probabilità di essere malato per un soggetto con il test positivo;

valore predittivo del test negativo = [VN / (VN + FN)] · 100 = probabilità di essere sano per un soggetto con il test negativo.

Un esempio di come il teorema di Bayes possa essere applicato in modo intuitivo è il seguente. Si consideri un test destinato a rivelare la presenza nel siero di anticorpi anti-HIV. Si assuma che questo test abbia una sensibilità del 100% (il test, quindi, è positivo nel 100% dei malati). Si assuma che questo test abbia una specificità del 99,7% (il test, quindi, è negativo nel 99,7% dei soggetti sani). Si sa che la prevalenza della positività agli anticorpi anti-HIV è del 3 per mille (nella popolazione, su 1000 soggetti presi a caso, 3 sono positivi agli anticorpi anti-HIV). Supponendo di effettuare il test su 1000 soggetti presi a caso i risultati saranno i seguenti: 3 soggetti presenteranno positività agli anticorpi anti-HIV, in quanto la prevalenza è del 3 per mille (veri positivi); inoltre, effettuando l'analisi su 1000 soggetti, a causa del fatto che la specificità del test è del 99,7% ci dovremo aspettare 3 positivi su 1000 soggetti sani (falsi positivi). Essendo in totale 6 i soggetti positivi, e 3 i veri positivi, avremo quindi un valore predittivo del test positivo pari a 3/6, cioè un valore predittivo del test positivo pari al 50% (p pari a 0,5).

L'esempio riportato si presta a una prima importante considerazione: il teorema di Bayes rappresenta l'unico strumento che consente di fornire una misura quantitativa, e quindi oggettiva, del valore aggiunto fornito da un test diagnostico (come un'analisi di laboratorio). Nel caso degli anticorpi anti-HIV, la differenza tra la *probabilità* (di essere malati) *a posteriori* (dopo avere effettuato il test, pari al 50%) e la *probabilità* (di essere malati) *a priori* (prima di avere effettuato il test, pari al 3 per mille) rappresenta il valore aggiunto che il test diagnostico è in grado di fornire, in termini di informazione, alla diagnosi medica. Questo fatto collega il teorema di Bayes e il processo decisionale medico alla teoria dell'informazione.

La seconda considerazione parte dal fatto che la determinazione degli anticorpi anti-HIV, un test di primo livello poco costoso, consente di restringere da 1000 a 6 soli individui la rosa

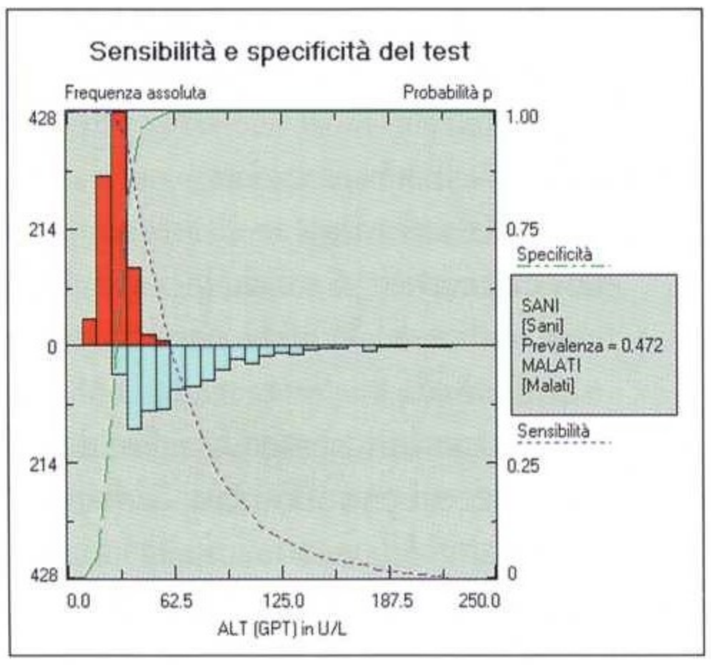


Figura 1: Statistica bayesiana.

dei candidati a essere sottoposti a un test di secondo livello, molto più costoso, la *western-blot*. Eseguire la *western-blot* a 6 individui su 1000 è ragionevole, mentre eseguirla a tutti e 1000 sarebbe un inutile spreco. Quindi l'analisi bayesiana è la sola che possa fornire gli indicatori necessari per effettuare una valutazione oggettiva del rapporto costi/benefici di una strategia diagnostica.
La terza considerazione parte dall'osservazione che un test con sensibilità del 100% e specificità del 100% è un test ideale, avendo un valore predittivo del 100%. Nel caso esemplificato degli anticorpi anti-HIV, le caratteristiche del test sono pressoché ideali (sensibilità del 100% e specificità del 99,7%). Ma nonostante questo, il valore predittivo del test positivo risulta "soltanto" del 50%: in condizioni di bassa prevalenza riduzioni anche minime della specificità di un test possano comportare drastiche riduzioni del valore predittivo del test positivo. Questo non avviene per il valore predittivo del test negativo, che, essendo calcolato come [VN / (VN + FN)] · 100, risulta uguale a 994/994, cioè uguale al 100% (o se si preferisce uguale a 1). Quindi in condizioni di bassa prevalenza associate a bassa specificità di un test, il valore predittivo del test negativo può essere utilizzato per escludere con un grado elevato di probabilità la malattia.

Corto Maltese, *copertina di* Monde Voyages, *supplemento del giornale* Le Monde, *acquarello e china, 1988.*

Interpretare la probabilità

Se la dimostrazione dell'inadeguatezza della logica dicotomica, il superamente del "o bianco o nero" e del "o vero o falso", se l'affrancamento dall'aristotelico *tertium non datur* sono alla base della svolta del pensiero scientifico del XX secolo, e dei conseguenti risultati in termini di sottoprodotti tecnologici che sono sotto gli occhi di tutti, perché mai la medicina dovrebbe restarne immune? E continuare a perseverare nella logica dicotomica del "o sano o malato"?
Il concetto di "mucchio di sabbia" è intuitivo. Il problema sorge quando, dal mucchio, incominciamo a togliere i granelli di sabbia uno a uno. Quando il mucchio non è più tale, e diventa un "non-mucchio"?
Reciprocamente, se prendiamo valori di transaminasi intuitivamente "non-normali", e incominciamo a ridurli senza soluzioni di continuo di una U/L per volta, quale è il valore che segna la transizione tra "non-normali" e "normali"?
L'approccio bayesiano consente di introdurre, tra il bianco e il nero, i livelli di grigio. Se *probabilità (p) di malattia = 0* significa "certamente sano", e *probabilità (p) di malattia = 1* significa "certamente malato", ciò avviene raramente nella pratica medica. Prevalgono i casi di $0 < p < 1$. Il confine tra salute e malattia è sfumato. L'approccio bayesiano consente di formalizzare in modo scientificamente, metodologicamente e numericamente rigoroso quanto il "buon senso" medico aveva da tempo intuito.
A questo concetto ne deve essere aggiunto un altro. Nell'interpretazione tradizionale, se, dopo avere eseguito un test diagnostico, si conclude per una probabilità del 32% che un soggetto sia affetto da una certa malattia M_1, questa conclusione significa che, dati 100 soggetti positivi al test, 32 hanno la malattia M_1, mentre i rimanenti 68 hanno qualche altra malattia. Per alcune malattie si sta facendo strada l'interpretazione alternativa secondo cui

se, dopo avere eseguito un test diagnostico, si conclude per una probabilità del 32% che un soggetto si affetto da una certa malattia M_1, questa conclusione significa che il soggetto esprime la malattia M_1 al 32%. Questa nuova interpretazione della probabilità, che è collegata alla diagnosi sempre più precoce, avrà in futuro grande rilevanza.

Pre-vedere lo stato di salute

La biochimica delle reazioni del metabolismo cellulare consente di vedere le malattie (*diagnostica*). La biochimica del codice genetico, che contiene il programma che le cellule seguono per il loro sviluppo, sembra essere il terreno adatto per perseguire l'intento, decisamente più ambizioso, di pre-vedere le malattie, e introduce il concetto di *medicina predittiva*. Non è ancora chiaro in che modo il laboratorio possa esprimere in modo numerico le conclusioni della medicina predittiva, se non il fatto che certamente devono essere di tipo probabilistico. In questo momento l'unico obiettivo perseguibile appare quello di identificare i pazienti che, per mutazioni specifiche che coinvolgono i sistemi di metabolismo degli xenobiotici (le sostanze estranee), sono esposti a reazioni avverse nel caso di somministrazione di farmaci.

Il nuovo paradigma della medicina

Il XX secolo è stato attraversato da una rivoluzione del pensiero scientifico che non è stata ancora completamente percepita. L'universo della meccanica newtoniana, il perfetto orologio cosmico, nel quale la luna torna regolarmente, le maree si succedono cronometricamente, il ritorno della cometa di Halley può essere - ed è - previsto, si è dimostrato essere un modello troppo semplice della realtà. Gli orologi atomici dei satelliti del GPS (Global Positioning System) devono essere corretti per il rallentamento del tempo previsto dalla teoria della relatività di Einstein. La meccanica newtoniana "funziona" solamente per due corpi celesti che gravitano l'uno intorno all'altro: se i corpi celesti diventano tre (il problema dei tre corpi) il sistema diventa instabile, e collassa rapidamente verso un andamento caotico, impredicibile, in quanto minimi cambiamenti nelle condizioni iniziali determinano esiti, appunto, imprevedibili. Per di più la cromodinamica quantistica, che descrive l'intima struttura della materia, è intrinsecamente probabilistica. L'idea ottocentesca che il metodo scientifico consentisse di arrivare a una conoscenza deterministica della realtà è quindi definitivamente tramontata. Gödel ci ha insegnato che in qualsiasi sistema che parta da assunti certi, si arriva rapidamente a proposizioni indecidibili. Se leggiamo dall'alto verso il basso il noto aforisma

dovremmo concludere che il riduzionismo cartesiano ha fallito.
La conoscenza appare polverizzata. A furia di approfondire, ma contemporaneamente segmentare, la conoscenza, anche la medicina si sta sempre più avvicinando al paradosso dell'esperto: colui che, sapendo sempre più cose in un settore sempre più ristretto, finirà con il sapere tutto di niente.
Ma il riduzionismo cartesiano non ha fallito. Spezzando i problemi in elementi sempre più piccoli, "il metodo" ci ha consentito di approfondire la conoscenza della realtà. E con una efficacia senza precedenti, se si pensa che senza una *teoria probabilistica* come la teoria dei quanti non esisterebbe il PC sul quale è stato *deterministicamente* scritto questo testo. Semplicemente, stiamo prendendo atto del fatto che sì, la conoscenza delle singole parti della realtà è diventata profonda, ma il tutto non può essere riottenuto semplicemente sommando la conoscenza delle singole parti: nella sua teoria dei sistemi Ludwig von Bertalanffy l'aveva già preconizzato. E la concezione olistica trova il necessario substrato cartesiano nella connessione in rete. Ecco quindi il senso della diagnostica di laboratorio, che umilmente persegue la misura degli eventi biologici, e la loro trasformazione in oggettività numerica, come strumento per aiutare *more scientifico* il medico nella sua ricerca di (introvabili) certezze sullo stato di salute del paziente. I numeri della diagnostica di laboratorio dovranno essere riaggregati secondo nuovi modelli per riuscire a ottenere informazioni dai dati. E le informazioni dovranno essere interpretate secondo nuovi paradigmi per trarre conoscenza medica dalle informazioni.
Il nuovo millennio sarà caratterizzato da due fondamentali tendenze nel campo della diagnostica: il passaggio da vedere a pre-vedere le malattie, e il passaggio da interpretare salute e malattia in termini mutuamente esclusivi a interpretare salute e malattia in modo sfumato. Mentre il collegamento in rete di dati e informazioni fornirà gli strumenti necessari. ●

**Dipartimento di Medicina di Laboratorio, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano*

Bibliografia

Bayes R.T., "An Essay Toward Solving a Problem in the Doctrine of Chance", in *Philo. Trans. Roy. Soc.*, vol. 53, 1763, pp. 379-418.

von Bertalanffy L., *Lineamenti di teoria generale dei sistemi*, 1950.

Galen R.S., Gambino S.R., *Oltre il concetto di normalità: il valore predittivo e l'efficienza delle diagnosi mediche*, Piccin Editore, Padova, 1980.

Cramer F., *Caos e ordine. La complessa struttura del vivente*, Bollati Boringhieri, Torino, 1994.

Prigogine I., *La fine delle certezze. Il tempo, il caos e le leggi della natura*, Bollati Boringhieri, Torino, 1997.

Ghirardi G.C., *Un'occhiata alle carte di Dio. Gli interrogativi che la scienza pone all'uomo*, Il Saggiatore, Milano, 1997.

Gillies D., Giorello G., *La filosofia della scienza nel XX secolo*, Editori Laterza, Roma-Bari, 2002.

Selleri F. (a cura di), *La natura del tempo*, Edizioni Dedalo, Bari, 2002.

Barabasi A.L., *Link. La scienza delle reti*, Einaudi, Torino, 2004.