

Università degli Studi di Parma – Facoltà di Medicina Veterinaria Prof. Ezio Bottarelli

“Né la dietetica ha bisogno di conoscere le cause della digestione, per cogliere i fatti che vi si riferiscono, né la medicina ha bisogno di conoscere le cause della vita per osservare gli sbalzi cui può essere sottoposta la loro azione e per studiare i mezzi capaci di farla rientrare nell'ordine naturale. I fenomeni della salute e delle malattie, gli effetti degli alimenti e dei rimedi, tutto ciò cade sotto i nostri sensi e noi ne ricaviamo tutti gli ammaestramenti necessari all'esercizio dell'arte.”

P.J.G. Cabanis *La certezza della medicina*, cap. III

L'APPROCCIO EPIDEMIOLOGICO ALLE CAUSE DI MALATTIA

Obiettivo

Porre l'attenzione sugli storici postulati che, alla fine del XIX secolo, hanno gettato le basi per una moderna visione della causalità delle malattie.

POSTULATI DI HENLE-KOCH

L'elaborazione dei postulati derivava soprattutto dall'esperienza che Henle e Koch avevano accumulato nel campo della tubercolosi dell'uomo, una delle più temibili malattie di tutti i tempi; il suo agente, *Mycobacterium tuberculosis*, è stato denominato “bacillo di Koch” proprio in onore del suo scopritore.

I postulati di Koch portavano finalmente ordine in un settore della medicina dove regnavano empirismo e superstizione. La loro adozione consentì all'epoca di ottenere insperati successi nella prevenzione e controllo di numerose malattie batteriche. Alle soglie del Duemila, dopo oltre un secolo di avanzamenti nella scienza medica, l'impostazione dei postulati di Koch non è più ritenuta valida ed è stata soggetta a profonda revisione critica.

L'agente di una malattia infettiva

- 1) deve essere presente in tutti i casi di quella malattia;
- 2) non deve essere presente in caso di altre malattie né in individui sani;
- 3) deve essere isolato dai tessuti in coltura pura;
- 4) deve essere capace di riprodurre la malattia attraverso infezione sperimentale.

Lo straordinario aumento delle conoscenze sulle malattie infettive sostenute da batteri, avvenuto negli ultimi lustri del 1800, condusse Robert Koch (1843-1910), con il maestro Henle, a formulare i suoi postulati, diventati poi così famosi. Essi hanno contribuito in modo determinante allo sviluppo del concetto di causa in medicina. Prima di Koch, si credeva che una data malattia fosse provocata da molti batteri diversi. In un certo senso, Koch portò ordine nel caos. Sotto alcuni punti di vista, il fondamento dei suoi postulati è valido ancora oggi. Ad esempio, la visione secondo cui un dato microrganismo causa una determinata malattia è alla base della dimostrazione (avvenuta nel 1977) che la malattia dei legionari è provocata da un batterio e che L'AIDS è provocato da un virus (anni Ottanta).

In particolare, si può osservare che, ancora oggi, è indiscutibile che un microrganismo

che risponda ai postulati sia la causa della malattia in questione. Tuttavia, la domanda importante è: “Questo microrganismo è la sola e completa causa? Lo schema di Henle-Koch ha consentito – in passato – di associare numerosi microrganismi alle rispettive malattie. Oggi, tuttavia, la visione di Henle-Koch non è più accettabile per la maggior parte delle malattie.

In effetti, oggi esistono molte malattie infettive che non rispondono del tutto allo schema rigido di Koch, che ignora i fattori ambientali e associa “una sola causa a una malattia e una sola malattia a una sola causa”. Il principale limite dei postulati kochiani è proprio quello di non considerare la possibilità di una eziologia multipla (una malattia, molte cause – o meglio: “determinanti”) né l’eventualità che una stessa causa possa indurre malattie differenti.

I principali punti deboli dello schema di Henle-Koch sono:

- 1) ogni malattia viene associata ad un singolo agente e viceversa;
- 2) non si tiene conto di altri fattori in aggiunta al singolo "agente" (es. malattie a eziologia multipla, fattori ambientali ecc.)

Esempio. Una malattia degli animali emblematica dell’inadeguatezza dei postulati di Koch è la "polmonite enzootica del vitello", malattia respiratoria che colpisce un gran numero di soggetti dell’allevamento (morbilità fino al 100%) e non raramente ad esito mortale (mortalità 20%). Questa malattia non è sostenuta da un singolo agente, ma da una triade di fattori: 1) stress correlati alle tecniche ed alle condizioni di allevamento (management); 2) un’infezione primaria da parte di un virus; 3) un’infezione secondaria da parte di un batterio.

Notare che in questo caso il termine infezione “primaria” e “secondaria” è da riferire al tempo (la primaria avviene prima della secondaria) e non alla gravità dell’infezione stessa.

3 gennaio 2001

page url: http://www.unipr.it/~bottarel/epi/cause/pos_hk.htm

POSTULATI DI EVANS

1. L’incidenza/prevalenza dovrebbe essere più elevata negli esposti che nei non esposti ai fattori determinanti della malattia;
2. l’esposizione dovrebbe essere più comune negli ammalati che nei sani;
3. l’esposizione dovrebbe precedere la malattia;
4. dovrebbe esistere uno spettro di risposte misurabili dell’ospite nei confronti dell’agente morboso;
5. l’eliminazione della presunta causa dovrebbe indurre una diminuzione della frequenza della malattia;
6. la prevenzione o la modifica della risposta dell’ospite dovrebbe ridurre o eliminare l’espressione della malattia;
7. la malattia dovrebbe essere riproducibile sperimentalmente;
8. L’associazione tra un presunto fattore causale e la malattia DEVE essere sempre dimostrata su base STATISTICA

È da notare come in tutti i postulati venga usato il verbo modale al condizionale: ciò indica che i postulati qui riassunti (nell'enunciazione originale di Evans del 1978 sono 10) non rappresentano regole assolute da rispettare a ogni costo. Essi devono piuttosto essere considerati come linee-guida del ragionamenti di causalità nello studio sulle cause di malattia.

È da notare anche che l'associazione tra l'ipotetico fattore causale e la malattia deve essere statisticamente significativa. Questo concetto è già stato espresso più volte. Esso implica necessariamente che lo studio di raffronto debba essere condotto su gruppi (o popolazioni) di animali, piuttosto che sul singolo individuo.

Per la versione originale dei postulati, si veda: Evans A.S. (1976), *Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited*. "Yale Journal of Biology and Medicine", 49, 175-195 e anche Evans A.S. (1978), *Causation and disease: a chronological journey*. American Journal of Epidemiology, 108, 249-258.

(12 settembre 2001. page url: http://www.umpr.it/~bottarel/epi/cause/pos_eva.ritm)

PROVE DI COLPEVOLEZZA: CRIMINALITÀ E CAUSALITÀ

In questa tabella sono raggruppati i principi generali di causalità di malattia che ricalcano largamente i postulati di Evans; questi principi sono stati correlati ai principi che muovono un ben diverso settore delle attività umane: il crimine.

In particolare, uno dei punti più significativi è il n. 3. che, invocando il ruolo dei «cofattori» (cioè fattori accessori di malattia o determinanti), taglia nettamente con la vecchia impostazione di Koch.

Il punto 5. Precisa che il ruolo della causa deve essere “biologicamente credibile”: cioè, il fattore in gioco deve disporsi senza fatica nel mosaico delle conoscenze consolidate riguardo alla malattia. Il punto 6. sembra un piccolo passo indietro rispetto alla concezione della causalità multipla. In effetti, non sono rari gli esempi della possibilità che una malattia venga indotta da cause diverse; tuttavia, la precisazione «nelle date circostanze» chiarisce il concetto: si deve intendere, infatti, che a parità di altri elementi (cioè, localmente, nello stesso punto della “rete delle cause”) solo il fattore in gioco può indurre l'effetto. Infine, la causalità deve essere provata “al di là di ogni ragionevole dubbio” e porta con sé il concetto di probabilità. In altre parole, non è necessario ma occorre, tuttavia, che la prova sia provata con il più alto grado di probabilità possibile. L'associazione tra un presunto fattore causale e malattia va sempre dimostrata statisticamente.

1. Il criminale deve essere presente sulla scena del crimine
L'agente patogeno deve essere presente negli organi sede di lesione
2. Premeditazione
Gli eventi causali precedono la malattia
3. Complici del criminale
Cofattori o eziologia multipla
4. La gravità delle lesioni o la morte sono correlate allo stato della vittima
La suscettibilità dell'ospite e la sua risposta sono correlate alla gravità

5. Movente: il crimine giova al criminale
L'agente patogeno deve essere "biologicamente credibile"
6. Nelle circostanze date nessun altro sospetto può aver commesso il crimine
Nelle circostanze date nessun altro agente patogeno può causare la malattia
7. La colpevolezza deve essere provata "al di là di ogni ragionevole dubbio"
La prova della causalità deve essere stabilita "al di là di ogni ragionevole dubbio"

Si verifica, così, che le cause di malattia trovino corrispondenza in un ambito ben diverso da quello della medicina.

POSTULATI DI STUART MILL

Nell'ambito della sua imponente costruzione di logica deduttiva ed induttiva, (J.S. Mill, *A System of Logic Rationative and Inductive, Being a Connected View of the principles of evidence and the methods of scientific investigation* (1843), trad. G. Facchi, Ubaldini, Roma 1968 (1806-1873)) il filosofo inglese, erede della tradizione empirista baconiana, elaborò, attorno alla metà del XIX secolo, una serie di regole su cui basare la dimostrazione della causalità. Nell'opera originale di Mill le regole, dette canoni, sono principi di ragionamento induttivo che si applicano agli eventi sperimentali in genere. I canoni hanno resistito ai profondi rivolgimenti delle conoscenze nei più diversi settori della scienza. Essi sono stati estesamente parafrasati, per adattarli specificamente all'evento della malattia, da Martin e coll. (1987) e sono riportati nello schema sottostante.

- 1) REGOLA DELL'ACCORDO: Se una malattia si verifica sotto una varietà di circostanze, ma esiste un fattore comune, questo fattore può essere la causa della malattia;
- 2) REGOLA DELLA DIFFERENZA: Se le circostanze in cui una malattia si verifica sono simili a quelle in cui la malattia non si verifica – ad eccezione di un fattore – questo fattore può essere la causa della malattia;
- 3) REGOLA DELLA VARIAZIONE CONCOMITANTE: Se un fattore e una malattia mostrano una correlazione quantitativa dose-effetto, questo fattore può essere la causa della malattia
- 4) REGOLA DELL'ANALOGIA: Se la distribuzione di una malattia x è simile a quella di un'altra – ben nota – malattia y, allora x può avere cause in comune con y;
- 5) REGOLA DEL RESIDUO: Se un fattore giustifica soltanto una parte dei casi di malattia, altri fattori devono essere identificati per giustificare i casi residui.

(15 ottobre 1999 page url: <http://www.unipr.it/~bottarel/epi/cause/mill.htm>)