

Estratto dal testo di Spunti di Metodologia Clinica (1993).

Capitoli dell'autore Fabio Franchi

**Euro Ponte      Fabio Franchi      Nicola Fiotti**

## **FONDAMENTI DI METODOLOGIA CLINICA**

## INDICE

Presentazione

Introduzione

Capitolo I: (Fabio Franchi)

La medicina prescientifica e le medicine alternative

Logica e linguaggio

Il metodo scientifico

La metodologia clinica

Capitolo II: (Nicola Fiotti)

La comunicazione

Il rapporto medico-paziente

Il transfer

La visita medica

"Patologia" del rapporto medico-paziente

Capitolo III: (Euro Ponte)

L'etica medica

La deontologia

Capitolo IV:

La libertà clinica (Euro Ponte)

L'aggiornamento del medico (Nicola Fiotti)

Metodo di valutazione dei farmaci (Fabio Franchi)

*Signori, quando voi avrete conosciuto i fatti scientifici guardatevi dal credervi medici.*

*A. Trousseau*

*Clinique medicale Hotel-Dieu de Paris*

1861

## **PRESENTAZIONE**

Il testo si articola in capitoli che sviluppano alcune tematiche, che, coerenti l'una all'altra, permettono un avvicinamento alla Metodologia Clinica, senza con ciò voler dare, ovviamente, un panorama completo della materia.

Vengono offerti elementi di meditazione, in questo senso quindi "spunti", su di una disciplina che appena in questi ultimi anni trova riconoscimento formale nella preparazione del Medico, entrando con pieno diritto nel curriculum degli studi.

Euro Ponte

## INTRODUZIONE

Scienza è il risultato delle operazioni del pensiero in quanto oggetto di codificazione sul piano teorico (scienza pura) o di applicazione sul piano pratico (scienza applicata).

Arte è, nel significato platonico, un insieme di regole adatto a dirigere una qualsiasi attività umana, intellettuale o manuale. Più tardivo è infatti l'attuale significato inerente il dominio dell'estetica e della rappresentazione della bellezza.

Si dice spesso che la medicina è scienza ed arte; in quanto scienza, è scienza applicata, in quanto arte, deve comunque essere poi ricondotta entro le leggi della logica. La Storia della scienza biomedica costituisce il luogo privilegiato per rendere consapevoli i discenti di quelle che sono le regole del metodo clinico; la storia della medicina offre, nel divenire nel tempo, ampio materiale documentario sui complessi dibattiti tra idee filosofiche e sviluppo della scienza: la dinamica è continua e presenta via via luci nuove, sistemi complessi si evolvono, scompaiono e ricompaiono incessantemente.

La Metodologia Clinica si pone come disciplina-ponte tra la Metodologia della Scienza e la Scienza Medica propriamente dette. L'attività del medico al letto del malato si avvale sia di operazioni manuali che fattuali, dettate dalle conoscenze scientifiche vigenti, sia da regole di comportamento che prescindono da ogni specifica cognizione scientifica. E' la disciplina che si occupa dell'analisi critica del procedimento clinico ed è una disciplina formale, prescrittiva; ha come oggetto di studio non i fenomeni biomedici ma l'attività stessa del medico. E' fondamentalmente una disciplina costituita da regole generali di condotta; studia

l'analisi critica del procedimento clinico e le modalità tecnico-operative concretamente impiegate.

Talora la Metodologia Clinica viene confusa con la Semeiotica Medica: nulla di più fuorviante; la Semeiotica è fondata su elementi anatomo-fisiologici ed è costituita da conoscenze semeiologiche propriamente dette da cui discendono specifiche regole. Anche la Clinica Medica è diversa: si propone di stabilire in base all'intero insieme delle conoscenze mediche il comportamento che il medico deve tenere di fronte all'unicum che è il singolo malato.

## CAPITOLO PRIMO

Fabio Franchi

### **LA MEDICINA PRESCIENTIFICA**

Finché l'uomo fu convinto che l'universo fosse in balia di demoni capricciosi e il naturale subordinato al soprannaturale, la malattia veniva considerata conseguenza di una colpa ed il medico-stregone aveva la funzione di riconciliare l'individuo colpevole - e quindi malato - con gli dei e nello scacciare i dèmoni. I rimedi, empirici, venivano inseriti nel quadro di un rituale terapeutico la cui componente suggestiva era preponderante.

Nel VI secolo a.C. i filosofi ionici, e tra loro Talete, operarono la prima grande svolta: con loro nacque la filosofia del razionalismo, secondo la quale il funzionamento dell'universo si poteva comprendere con l'aiuto della ragione piuttosto che della rivelazione. A loro il merito di aver definito un altro postulato fondamentale: la legge naturale che governa l'universo è tale da poter essere compresa dalla mente umana, partendo da premesse ed osservazioni.

Questi progressi permisero ad Ippocrate, nel V secolo a.C., di definire per il medico un ruolo ed un metodo

che restano, in alcune loro parti, validi a tutt'oggi: definì, per esempio, la differenza tra salute e malattia come un buono o cattivo funzionamento delle parti che compongono l'organismo. Ricercò le cause delle diverse forme morbose, ricavandole dalla osservazione, dall'esame fisico e da ragionamenti coerenti secondo i presupposti della sua teoria.

Le spiegazioni patogenetiche di Ippocrate naturalmente sentono il peso del tempo, ma resta inalterato l'eccezionale valore del suo atteggiamento metodologico, come avvenne anche di fronte al "Morbo Sacro" (l'epilessia), che più di ogni altro appariva agli occhi dei suoi contemporanei provocato da forze divine. Ippocrate sostenne che quella era una malattia come le altre, e, anche se una causa non era dimostrabile allora, l'uomo l'avrebbe trovata un giorno e il "Morbo Sacro" sarebbe stato curato. Ebbe il coraggio di affermare le grandi potenzialità della mente umana e nel contempo (cosa rara in ogni epoca) riconobbe il limite del proprio sapere, base indispensabile per ogni reale progresso.

La teoria di Ippocrate è quella dei quattro umori (bile gialla, bile nera, sangue, muco) l'equilibrio dei quali caratterizza lo stato di salute, la alterazione di uno o dell'altro componente ne determina l'espressione morbosa. Compito del medico è ristabilire la salute con provvedimenti conseguenti. Così, l'osservazione che una sudorazione profusa termina spesso una malattia febbrile, faceva dedurre che la sudorazione corrispondesse alla eliminazione di umori cattivi e fosse il motivo della guarigione. Di qui, si arrivò, come naturale sbocco terapeutico di queste convinzioni, a provocare la sudorazione, la diarrea, il vomito con un armamentario terapeutico temibile ai nostri occhi (emetici, lassativi, clisteri, salassi, medicinali tossici, atti chirurgici "eroici") e che fu utilizzato fino agli inizi del 1900. Il non infrequente peggioramento delle condizioni cliniche dovuto a tali interventi, veniva facilmente interpretato come un aggravamento della malattia (tramite il ricorso ad un classico ragionamento circolare, viziato dal punto di vista logico).

Questa situazione è d'altronde comprensibile: un metodo non perfezionato e premesse (conoscenze anatomiche, fisiologiche, microbiologiche) limitate o distorte, non potevano portare buoni frutti. Possiamo solo pensare che i danni fossero tanto più limitati quanto più i medici si attenevano all'ippocratico *primum non nocere* e si affidavano con speranza alla *vis curatrix naturae*. Lo stesso grande fisiologo François Magendie (prima metà del 1800) soleva spiegare come, a prescindere da alcuni dati suffragati dagli esperimenti, tutte le conoscenze di medicina fino a quel momento fossero prive di valore. Per quanto riguarda la terapia del tempo, Oliver Wendell Holmes, docente di anatomia dell'Università di Harvard, così si esprimeva nell'anno 1850: "Se tutto il patrimonio farmacologico venisse affondato nel mare, sarebbe tanto meglio per l'umanità e tanto peggio per i pesci!"

Il passaggio dalla medicina prescientifica a quella scientifica avvenne agli inizi del XVII secolo a partire dall'applicazione di un rigoroso metodo d'indagine (quello galileiano) in tutte le scienze, determinandone un grande e sinergico sviluppo. Questa nuova impostazione non fu immediatamente accettata a causa delle resistenze dei suoi contemporanei, ma si affermò faticosamente nel corso di oltre 200 anni. Dalla scoperta della circolazione del sangue, descritta correttamente da William Harvey nel 1628, bisogna arrivare a Claude Bernard (1865) per sancire il primato di una scienza non dogmatica in medicina. Il progresso in questo campo di studio avvenne più tardivamente per una ragione antica: il radicato preconceito di una legge naturale diversa per l'uomo e per il resto del creato.

Non bisogna tuttavia pensare che l'inizio della medicina scientifica significhi solo progresso, abbandono di ogni aspetto irrazionale e dei condizionamenti sociali: questi elementi sono presenti tuttora. A prova di quanto affermato, vi è l'accettazione (anche legislativa) di impostazioni contrastanti e contraddittorie che è opportuno identificare. Così accanto a chi opera con metodologia corretta, vi sono coloro che:

1) si pongono al di fuori della scienza e praticano le cosiddette medicine alternative o complementari. I loro cultori scelgono di non seguire le regole della logica e quindi talvolta utilizzano l'impostazione ed i frutti del pensiero scientifico, talvolta li rifiutano, talvolta li mescolano assieme a principi e pratiche irrazionali. Per alcune medicine alternative vi è attualmente un ufficiale riconoscimento in molti Paesi europei, Italia compresa.

2) ritengono di operare nell'ambito della scienza (medica e biologica) asserendo di utilizzarne i metodi corretti e invece indulgono in grossolani errori di impostazione, sia nell'ambito della ricerca che della terapia. Un esame anche non molto approfondito permetterebbe di evidenziare come vi siano spesso delle carenze evidenti sotto il profilo propriamente scientifico e metodologico.

In realtà, oggi vi è tra i medici un adeguamento sempre più diffuso a protocolli diagnostico-terapeutici impostati secondo la "*evidence based medicine*" (un nuovo nome per un vecchio concetto), che ha riscosso - e continua riscuotere - un meritato successo e che ha portato i medici ad un livello di preparazione mediamente molto più elevato rispetto ai primi anni '90. Tuttavia la fiducia attribuita ai risultati conseguiti comporta frequentemente degli aspetti negativi: una accettazione acritica dei dati e dei protocolli presentati ed una insofferenza ad obiezioni anche se argomentate. Inoltre, aspetti medico-legali concorrono nel rendere obbliganti i protocolli pubblicati (se un malato peggiora - e sono stati seguiti i protocolli ufficiali - il medico sarà giustificato; se il peggioramento avviene in seguito ad un trattamento pur razionale - ma al di fuori degli schemi - il medico potrà difendersi con molta maggior difficoltà). Dave Sackett, lo stesso padre fondatore della "*evidence based medicine*", ha denunciato i limiti di una medicina così impostata ed è giunto a sostenere, in un articolo pubblicato nel 2000 sul *British Medical Journal*, che "... il progresso verso la verità è impedita quando è presente un esperto"; che tali "peccati" a suo parere possono essere risolti solo con "il ritiro obbligatorio degli esperti nel momento della loro promozione per la durata del loro incarico (*at the point of their academic promotion and tenure*)"!

Al giorno d'oggi, dunque, è ancora fondamentale ricordare di avere a disposizione uno strumento concettuale e di giudizio formidabile, ovvero il metodo scientifico, accompagnato da un atteggiamento positivamente scettico. Il Professore Augusto Murri esortava i suoi allievi ad avere un solo preconetto, quello di "dubitare prima di credere". Ognuno ha il diritto ed il privilegio di controllare ogni dato.

## **LE MEDICINE ALTERNATIVE**

Le medicine "alternative" andrebbero chiamate più propriamente medicine non scientifiche o pre-scientifiche, poiché i loro principi non sono compatibili con le nostre conoscenze, non vi sono per esse basi fisiologiche dimostrabili, i loro presupposti non si prestano alla verifica né alla falsificazione. Tuttavia il loro numero e la loro diffusione in Italia ed in Europa è progressivamente aumentato. Esistono l'iridologia, l'aromaterapia, la magneto-terapia, la fitoterapia, la terapia con acqua marina in vena ed altre che si aggiungono alle più diffuse e conosciute: l'omeopatia e l'agopuntura. Descriveremo brevemente queste ultime, sottolineandone le somiglianze con la medicina ippocratica.

Omeopatia. Il suo nome deriva da "simile" e "sofferenza"), più propriamente dovrebbe chiamarsi omeoterapia (la cura con il "simile"). Il fondatore fu Hahnemann (1755-1843), il quale partì da alcune corrette osservazioni, per giungere a costruire un sistema dogmatico sulla base di processi logici scorretti. Egli notò che la corteccia di china ad alte dosi, nel sano, provoca febbre. Poiché la stessa curava la febbre malarica, ne dedusse che lo stesso agente in grado di provocare febbre era pure in grado di curarla (in questo caso identificando i sintomi – la febbre – con la malattia – la malaria). Da qui scaturì (per ragionamento induttivo) l'ipotesi omeopatica, secondo la quale la stessa sostanza che provoca un sintomo, è anche in grado di guarirlo (*similia similibus curantur*). Sempre per induzione, ottenuta tramite arditi salti logici, formulò i tre principi che vengono tuttora considerati validi dagli omeopati:

I° principio: impiego terapeutico di sostanze chimiche o vegetali, in grado di provocare i sintomi della malattia da curare;

II° principio: diluizione adeguata di tali sostanze, affinché divengano terapeutiche;

III° principio: l'interazione tra sostanza e il solvente fa sì che l' "energia" della prima possa trasmettersi al secondo che ne rimarrebbe "dinamizzato".

Il II° ed il III° principio cozzano contro lo scoglio insormontabile del numero di Avogadro:  $6,022 \times 10^{23}$  (il numero cioè delle molecole contenute in una mole di una determinata sostanza). Per esempio una mole d'acqua, 18 g, ne contiene in quel numero. E' semplice calcolare che oltre la 12ma diluizione centesimale (sono talvolta prescritte fino a 100-200 diluizioni centesimali!) è scarsa la probabilità che vi sia una sola molecola del soluto, mentre dopo la 13ma è facile sia assente – oltre al soluto - anche una singola molecola di diluente inizialmente "dinamizzato e memorizzato". Al fine di comprendere l'ordine di grandezza di cui parliamo, è come se sciogliessimo un'aspirina nell'oceano Pacifico ( $7,276 \times 10^{23}$  litri circa) e ci aspettassimo pure di ottenerne la dinamizzazione ... Per una breve stagione sembrò che tale difficoltà logica e fisica fosse superata: J. Benveniste, un famoso ricercatore francese, pubblicò nel 1988 sulla rivista Nature i risultati di un suo lavoro secondo il quale sembrava possibile ottenere un effetto fisico da parte di una sostanza anche quando presente ad enormi diluizioni. Questo pareva costituire la prova tanto attesa dagli omeopati, che tuttora lo citano. Tuttavia, già poche settimane dopo la sua pubblicazione, l'esperimento fu falsificato (riprodotto con opposti risultati) da una commissione di esperti della stessa rivista.

Numerosi studi sull'efficacia clinica dell'omeopatia sono stati pubblicati. Tuttavia una loro ampia revisione ha accertato che quelli che concludevano favorevolmente per essa erano più criticabili dal punto di vista metodologico, rispetto a quelli che concludevano per una sua inefficacia.

Agopuntura. La sua origine si fa risalire ad oltre 3.000 anni fa e l'enorme esperienza accumulata dai suoi cultori nel corso della sua lunga storia viene portata come prova della sua bontà ed efficacia. Viene supposta l'esistenza di un'energia vitale (Qi) che scorrerebbe lungo canali invisibili nel corpo (i meridiani), collegando i vari organi tra loro. Stomaco e milza sarebbero deputati alla digestione e alla distribuzione della Qi. Questa filosofia naturale descrive

un'armonia tra due forze opposte e complementari: Yin (morbidezza, oscurità, freddo e umido) e Yang (durezza, brillantezza, caldo e secco). La salute deriverebbe da un equilibrio dinamico tra Ying e Yang, una regolare funzione degli organi e del flusso della Qi. La "Qi" è l'energia vitale (una entità intuita, non dimostrabile né misurabile). L'agopuntura, con l'infissione di sottili aghi in alcuni punti lungo i meridiani, consentirebbe di riequilibrare le forze energetiche. Un effetto analgesico sarebbe ottenuto con la stimolazione di vie nervose deputate alla sensibilità dolorifica ed alla produzione di endorfine.

Nella Agopuntura vi è ampio ricorso a ragionamenti circolari per impedire la falsificazione ed aggirare le verifiche (esempio di ragionamento circolare: se il male si risolve, allora significa che è stato stimolato il punto giusto, se non si risolve, allora è stato stimolato quello sbagliato o sono intervenuti altri fattori, o la diagnosi è errata; comunque i presupposti non vengono messi in discussione). Vi è un rifiuto dei controlli con la giustificazione che la millenaria esperienza dei Cinesi sarebbe già garanzia sufficiente. I risultati degli studi clinici correttamente impostati, non dimostrerebbero una sua maggiore efficacia terapeutica rispetto al placebo.

Un fenomeno di vaste proporzioni, come quello del ricorso alle Medicine alternative merita una ricerca delle motivazioni di base che vanno oltre alle "ragioni di mercato" e al bisogno di "irrazionale". Il successo dell'omeopatia al suo esordio (200 anni fa) è ben comprensibile: allora farmaci tossici ed intrugli di ogni genere venivano somministrati con grave danno dei pazienti. Hanhemann si era accorto che quanto più diluiva un farmaco tanto migliori erano i risultati (ovvero, diremmo noi, minori i danni e maggiore lo spazio alla naturale capacità di guarigione da molte affezioni). Ma al giorno d'oggi? Il Prof Panizon osserva che vi è spesso nei pazienti che vi si rivolgono una dichiarata delusione nei riguardi della medicina e dei medici tradizionali, frutto di insoddisfazione e di sospetto (spesso fondato) nei confronti di un eccessivo ricorso ai farmaci. Ai medici omeopati va

riconosciuto il merito di rivolgere più attenzione al paziente, basandosi su una valutazione globale e soggettiva dello stesso, dedicando maggiore attenzione all'ascolto e alla comunicazione; questi elementi sono stati frequentemente schiacciati nella medicina di oggi dalle incombenze burocratiche, dalla mediazione di esami, ricette e pillole di ogni forma e colore. Si può tuttavia sostenere che negli spazi in cui opera con successo l'omeopatia (quelli della naturale capacità di guarigione) interventi ortodossi e misurabili potrebbero avere buona efficacia (uso di placebo, sostegno sociale, psicoterapia).

## LOGICA E LINGUAGGIO

*"It's too late to correct," she said. "When you have once said a thing, that fixes it, and you must take the consequences".*

*Lewis Carrol, Through the Looking Glass.*

Il linguaggio appropriato e l'argomentazione logica sono aspetti fondamentali del discorso scientifico. Questo deve essere il più possibile preciso ed essere strutturato in modo corretto. Una partita a scacchi può progredire seriamente solo se i giocatori conoscono prima e rispettano poi regole definite ed accettate. Così è nella Scienza e dovrebbe essere in Medicina: l'origine di tante dispute e disaccordi verrebbero più facilmente risolti. Per questo motivo, è opportuno richiamare l'attenzione su alcuni degli elementi costitutivi del linguaggio e del discorso e sui motivi che possono generare confusione.

I termini sono simboli: il loro significato non è un attributo che l'uomo scopre. Il significato viene attribuito come convenzione.

La definizione (dei termini) non è né vera né falsa, è una regola, che può essere accettata o respinta, rispettata o violata.

Sulla natura del linguaggio umano, viene accettato un postulato, detto ontologico, senza il quale nessun termine, nessuna frase avrebbe un aggancio reale e quindi un contenuto preciso. E' il requisito essenziale per la comunicazione tra gli uomini. L' "insalata di parole" dello schizofrenico ne è un esempio in negativo. Dunque:

1) Esistono proposizioni che hanno necessariamente un significato.

2) Il significato di tali proposizioni è necessariamente univoco.

Il discorso scientifico deve utilizzare questo tipo di proposizioni, ed evitare altre che sono frequentemente usate nel linguaggio comune e che si prestino ad interpretazioni soggettive (eg: grande, piccolo), che siano equivoche ovvero con doppio significato (eg: "ti raccomando di non fare l'eroina!"; l'ospite è chi ospita, ma anche chi è ospitato; il termine inglese *drug* può significare sia droga che farmaco).

La logica (branca della filosofia) studia il logos - cioè il discorso in cui si manifesta il pensiero - allo scopo di trovarvi strutture e regole costanti, che rimangono costanti qualunque sia il contenuto che nel discorso si esprime; cerca di individuare la struttura del discorso ed è uno strumento per maneggiare tecnicamente il pensiero. Quando un predicato viene attribuito o negato ad un soggetto, si ha una asserzione (o proposizione), capace di essere vera o falsa (discorsi asseverativi); i discorsi semantici (eg: la preghiera), pure significativi, non asseriscono nulla.

La verità di un discorso sta nell'affermare ciò che è e negare ciò che non è, rispettando l'assioma basilare (Aristotelico) della non contraddizione.

Un argomento (o ragionamento) è composto da una serie di asserzioni che stanno in relazione reciproca: esso

consiste in un'asserzione che è una conclusione e in 1 o più asserzioni relative alle prove che la confermano. Le asserzioni che riguardano le prove sono dette premesse. Un'asserzione che è convalidata da prove è la conclusione di un argomento e la logica fornisce i mezzi per l'analisi degli argomenti. L'analisi logica si occupa della relazione tra una conclusione e le prove date per convalidarla.

Perché i fatti costituiscano prova, è necessario che siano rilevanti al fine della conclusione. Ovviamente non basta che ogni asserzione sia vera per convalidare la conclusione: essa deve avere una precisa relazione con la conclusione. La logica si occupa della relazione tra premesse e conclusione, non della verità delle premesse. Gli argomenti scorretti logicamente sono detti viziati e sono completamente indipendenti dalla verità delle premesse; in altre parole un processo di controllo riguarda l'accertamento della verità delle asserzioni, un altro processo, quello logico, riguarda la strutturazione dell'argomento. Un esempio di ragionamento logicamente corretto, con premesse e conclusione non necessariamente vere è il seguente: questo cappello è grande; il suo proprietario ha una testa grande; chi ha una testa grande ha un cervello grande; chi ha un cervello grande è molto intelligente: ne consegue che il proprietario di questo cappello è molto intelligente.

Attenzione: provando che la giustificazione è inadeguata, non si dimostra che la conclusione è falsa, si dimostra solamente che non è sorretta da prove. Nell'esempio testé fatto, il proprietario del cappello potrebbe effettivamente essere intelligente!

I tre principi cardine di ogni dimostrazione sono:

1) una proposizione e la sua negazione non possono contemporaneamente affermarsi (principio di non contraddizione).

2) Una proposizione implica sé stessa (principio di identità).

3) O si afferma una proposizione o si afferma la sua negazione (principio del terzo escluso).

Argomenti induttivi e deduttivi.

Gli argomenti logici possono dividersi in induttivi e deduttivi.

L'induzione è quel particolare tipo, di inferenza o ragionamento, nel quale, secondo la classica definizione data da Aristotele, si passa da proposizioni particolari ad una proposizione universale. Secondo Stuart Mill, l'induzione è un ragionamento sintetico, per il quale si compie una estensione ad una classe di casi di qualcosa osservato come vero in singoli casi della stessa classe (induzione per enumerazione incompleta). Stuart Mill ha teorizzato alcune regole per l'applicazione dell'induzione (metodo della concordanza, della differenza, dei residui, della variazioni concomitanti). Negli argomenti induttivi la verità delle conclusioni non è implicita nelle premesse, pertanto in questo tipo di ragionamento si può concludere probabilisticamente, mai con assoluta certezza. Per esempio, in una popolazione studiata l'altezza massima degli uomini è 2,20 m. Si conclude che l'altezza massima di tutti gli uomini è 2,20 m. Questa conclusione sarà valida fino al momento in cui verrà ritrovato qualcuno con altezza superiore, e in questo caso dovrà essere modificata.

La deduzione è un ragionamento in cui si afferma la connessione di 2 termini, in virtù di un 3° termine che si definisce termine intermedio. E' un procedimento che dagli universali porta ai particolari. L'argomentazione deduttiva, al contrario di quella induttiva, è un'argomentazione necessaria, nella quale la mente è obbligata a concludere in un determinato modo e conclude con assoluta certezza. Se tutte le premesse sono vere anche la conclusione deve essere vera. Tutta l'informazione o contenuto fattuale della conclusione è già incluso, anche se solo implicitamente, nelle premesse. Il ragionamento matematico ne è un esempio.

Per quanto riguarda la validità di un argomento, nessun argomento deduttivo con una forma valida può avere premesse vere e conclusione falsa. La forma di un argomento non valido, che parte da premesse vere, può portare a conclusioni sia vere che false (eg: i portatori di feocromocitoma sono ipertesi, i portatori di morbo di Cushing sono ipertesi, i portatori di feocromocitoma hanno anche il morbo di Cushing). Viceversa, un argomento deduttivo valido con conclusione falsa deve avere almeno una premessa falsa.

Come abbiamo visto, gli argomenti deduttivi possono essere validi o non validi; mentre quelli induttivi corretti o non corretti (quelli corretti possiedono gradi diversi di efficacia). E' importante saperli riconoscere.

Nell'induzione vi possono essere errori nelle premesse. Esempi di vizi induttivi sono: una statistica insufficiente, una statistica pregiudicata (quando il campione non è rappresentativo, o quando si ignorano i dati probatori sfavorevoli).

Nella deduzione, viceversa, i possibili vizi di ragionamento sono:

- l'argomento basato sull'Autorità (la quale può essere citata erroneamente, interpretata male, può formulare un giudizio su qualcosa che prescinde dalle sue competenze; le Autorità in un determinato campo possono poi essere in disaccordo tra loro). Neppure prestigiosi riconoscimenti internazionali come il premio Nobel sono garanzia assolute: J.A.G. Fibiger lo ottenne nel 1926 per la sua scoperta dell'origine infettiva dei tumori, ovvero della *Spiroptera carcinoma*, di cui non è rimasta traccia. Kari Mullis, Nobel per la chimica nel 1993, inventore della *Polymerase Chain Reaction*, viene tenuto in massima considerazione nel mondo scientifico, tranne quando dichiara con decisione che la sua scoperta viene usata a sproposito oggi (quando cioè la PCR, in forma modificata, viene usata per determinazioni quantitative, per le quali sarebbe assolutamente inadeguato). Il premio Nobel per la pace nel 1994 fu assegnato a Yasser

Arafat nonostante non sempre si fosse comportato come una “colomba”.

- l'argomento del consenso (anche questo è basato sull'Autorità: "la maggior parte degli scienziati sostiene che questo sia vero, allora questo è vero"). Nella medicina contemporanea (ed in quella di ogni tempo!) il maggior ostacolo al progresso delle scienze è dato – paradossalmente - dal nucleo di conoscenze acquisite che hanno il sostegno di ricercatori ed esperti i quali difficilmente accettano che le loro teorie vengano messe in dubbio. Come già detto, di questo avviso è anche il fondatore della *evidence based medicine*, Dave Sackett (*BMJ*, 2000): “I revisori affrontano la inevitabile tentazione di accettare o respingere nuove prove o nuove idee, non sulla base del loro valore scientifico, ma nella misura in cui essi vadano o non vadano d'accordo con le posizioni pubbliche prese dagli esperti in tale materia. Talvolta il rigetto di idee “impopolari” è manifesto (e talvolta questo è accompagnato da commenti che svalutano tanto i ricercatori quanto le loro idee)”. Insomma, per dirla con una battuta, la scienza non è “democratica”, non è detto che abbia ragione chi è in maggioranza!

- argomento ad personam (la si diffama attaccandone la personalità, il carattere o l'origine: i Tedeschi inizialmente rifiutarono le teorie di Einstein perché ebreo).

Vi sono anche altri vizi, che chiamiamo causali:

a) "post hoc ergo propter hoc" (è un errore comunissimo nella medicina di ogni tempo attribuire un nesso causale deducendolo da un nesso temporale). “Tutti gli uomini mangiano patate. Tutti gli uomini muoiono. Le patate hanno perciò un effetto mortale”. Quest'esempio un po' scherzoso ha lo scopo di rendere evidente come correlazioni improprie possono portare a conclusioni arbitrarie.

b) fallacia del confondere la causa e l'effetto. Per esempio, nelle tonsilliti frequenti dell'infanzia, le tonsille sono spesso ritenute causa degli episodi febbrili, anche se la loro infiammazione può essere solo l'effetto di infezioni ripetute,

che probabilmente si ripresenterebbero anche dopo aver tolto le tonsille. Considerazioni simili possono essere fatte riguardo ai prioni, entità che raccolgono in loro molti aspetti eccezionali: sarebbero particolari proteine “infettive” capaci di resistere all’incenerimento (280°C), agli enzimi di gestivi in vivo (in modo da poter essere assorbite intatte) ma non in vitro, abili nel cercare e trovare una localizzazione cerebrale, ingegnose nell’evitare una risposta immunitaria, in grado di starsene lì tranquille per decine d’anni prima di risvegliarsi e replicarsi con un meccanismo molto peculiare, causando infine una terribile malattia mortale. Una diversa chiave di lettura delle osservazioni potrebbe essere che l’accumulo di sostanza amiloide, in cui viene ritrovata la sequenza aminoacidica attribuita al prione, altro non è se non un effetto, una conseguenza della particolare patologia cerebrale.

c) fallacia della causa comune. Per esempio, se un giovane presenta una balbuzie quando parla ad una signorina, il difetto può essere attribuito alla eccessiva timidezza, mentre timidezza e balbuzie sono probabilmente originati da un disturbo maggiore della personalità.

## **METODO SCIENTIFICO**

Prima di descrivere le caratteristiche del metodo è fondamentale convenire su alcuni concetti basilari della scienza, rifiutando i quali ogni ulteriore discorso perderebbe senso. E' infatti da tener presente che alcune scuole di pensiero (tra cui gli empirio-criticisti, i pragmatisti, i convenzionalisti) negano la reale validità del sapere scientifico. Ammettono solo una sua utilità pratica o qualche capacità di previsione. Altri ancora ne identificano i limiti e le storture, giungendo ad un rifiuto di tipo manicheo. Da un punto di vista storico è però evidente che enormi progressi

sono stati ottenuti sia grazie alla capacità di studio e di ragionamento dell'uomo, sia ai mezzi tecnologici via via più potenti. Gli obiettivi della scienza sono stati indicati dallo stesso Aristotele: un ampliamento delle conoscenze tramite le generalizzazioni ("la scienza è degli universali") e la ricerca della "verità come corrispondenza ai fatti". Un'idea della verità è stata propria della grandissima maggioranza degli uomini di ogni tempo e nella scienza assume il carattere di un obiettivo a cui tendere. Il fatto che vi siano state -e vi siano- teorie in concorrenza tra loro indica il limite di questa forma di sapere (teorie credute vere, vengono poi smentite da altre) ed anche la sua enorme forza propulsiva e di rinnovamento. E' opportuno non confondere le teorie, che sono perfezionabili o sostituibili, con i principi del metodo scientifico che permettono di ottenere un vero progresso. Non dimentichiamo che gran parte di quanto acquisito non viene messo in discussione, semmai ampliato.

Il metodo scientifico o sperimentale viene definito come un insieme organico di regole e di principi, in base al quale si svolge un'attività teorica o pratica; un modo di procedere razionale per ottenere determinati risultati. Il termine metodo è di derivazione greca e significa: cammino che porta avanti (da metà= superamento, hodos= via). Si avvale di un procedimento che può essere suddiviso in 4 tappe essenziali, come delineate da Claude Bernard, nella seconda metà del XIX secolo:

- la prima costituita dall'osservazione di un fenomeno;
- la seconda dalla formulazione di un'ipotesi in grado di spiegarla;
- la terza dalla deduzione di una o più conseguenze osservabili;
- la quarta dalla ricerca di conseguenze osservabili sia direttamente, sia tramite la riproduzione sperimentale delle circostanze nelle quali esse dovrebbero realizzarsi, secondo l'ipotesi formulata.

Alla fine, se le conseguenze previste vengono osservate, l'ipotesi ne esce corroborata ed accettata come vera, altrimenti rifiutata come falsa. A questo primo sistema, il ricercatore ne fa seguire un altro che terrà conto sia della osservazione iniziale sia dei dati acquisiti successivamente. Tutta la medicina scientifica dovrebbe essere elaborata in questo modo, che può essere descritto come un concatenamento di ragionamenti progressivi, in cui la conclusione di uno costituisce la premessa del successivo.

Questo procedere, per essere valido deve rispondere a delle caratteristiche precise.

E' fondamentale tener presente che la formulazione dell'ipotesi non è vincolata da leggi, anzi maggior campo viene dato alle naturali capacità intuitive, di associazione, del ricercatore, con maggior probabilità sarà raggiunto lo scopo. Solo in un momento successivo, di verifica, verranno eseguiti una serie di test che ne permetteranno una corretta valutazione. Questi test dovranno dimostrare che l'ipotesi formulata ottempererà i requisiti di scientificità. Sinteticamente, i criteri che caratterizzano il discorso scientifico sono:

a) Innanzitutto il linguaggio: l'uso dei termini deve essere rigoroso ed avere un significato chiaro ed univoco, sia per chi parla sia per chi ascolta.

b) Accettazione ed uso di regole logiche: gli argomenti induttivi e deduttivi dovrebbero essere conosciuti nella loro formulazione corretta, poiché ragionamenti in forma apparentemente lineare e coerente possono celare errori che li invalidano. Indispensabile è saper riconoscere asserzioni contrarie e contraddittorie.

c) Oggettività e ripetibilità delle osservazioni: è un carattere assolutamente basilare. Significa che tutti, in linea di principio, devono poter effettuare gli stessi rilievi fattuali.

d) "Apertura", intesa come disponibilità ad ogni controllo, è una garanzia contro possibili erronee procedure o conclusioni; anche contro le invenzioni di dati od esperimenti.

I lavori scientifici corretti non devono presentare risultati o conclusioni sulla fiducia, ma fornire tutti gli elementi e i dati che permettono una valutazione indipendente da parte di altri ricercatori. Gli studi presentati devono essere ripetibili.

e) Misurazione dei fenomeni: la progressiva traduzione delle nostre conoscenze in linguaggio matematico è divenuto un fattore fondamentale di chiarezza e precisione (così termini vaghi e soggettivi come grande, obeso, insufficienza epatica sono stati utilmente sostituiti da indici numerici).

f) Descrizione precisa delle operazioni eseguite: una grandezza od una metodica verranno definite mediante la minuziosa prescrizione delle operazioni che si devono effettuare per misurarla: lo scopo è quello di permettere una replicazione dell'esperimento.

g) Verifica: le asserzioni della scienza devono essere controllate direttamente o indirettamente attraverso le loro conseguenze ed ognuno è in diritto di farlo, in ogni momento. Molte verifiche positive potranno aumentare il grado di probabilità che una teoria sia vera, senza mai raggiungere la certezza assoluta. Le verifiche negative vengono chiamate falsificazioni.

h) Falsificabilità: consiste nella possibilità di confutazione di ogni teoria scientifica. Rispetto alla verifica è un criterio più decisivo: una sola buona falsificazione è risolutiva. Facendo un paragone con il gioco degli scacchi, 50 o 100 "buone mosse" (verifiche positive) non hanno il valore di un singolo "scacco matto" riuscito (falsificazione). Tanto migliore sarà una teoria scientifica quanto più potrà resistere ai tentativi di falsificazione.

i) Statistica adeguata: è uno strumento d'indagine indispensabile, ma che troppo frequentemente viene usato scorrettamente, permettendo grossolane alterazioni della realtà. Complesse e sofisticate elaborazioni dei dati spesso sono volte più a scoraggiare l'analisi e la comprensione dei riscontri che a chiarire aspetti importanti di qualche fenomeno.

Semplicità, completezza dei dati essenziali, facilità di comprensione dovrebbero caratterizzare tabelle e grafici. La statistica insomma può presentare molte insidie, secondo Peter Duesberg può paragonarsi a un bikini: “è molto interessante quello che mostra, ma è cruciale quello che nasconde”.

Questa asserzione trova un riscontro anche in uno studio pubblicato nel giugno 2002 su JAMA. In una relazione del dr. Jim Novo dell'Università della California risulta che gli studi che riportano l'efficacia di nuovi trattamenti tendono a portare le statistiche più favorevoli nel presentare i loro dati: dei 359 studi randomizzati controllati presi in esame tra il 1989 ed il 1998 e pubblicati sulle 5 principali riviste scientifiche (Ann Int Med, BMJ, JAMA, Lancet, N Eng J Med), solo 8 riportavano il numero dei pazienti necessari per prevenire un avvento avverso. La mancanza di tale dato rende più difficile l'interpretazione dei risultati. Inoltre, solamente 18 (il 5%!) riportavano la riduzione del rischio assoluto, mentre la gran parte riportavano quella del rischio relativo, una misura fuorviante. E' la riduzione del rischio assoluto che misura la reale differenza tra il gruppo dei trattati rispetto ai non trattati.

Per esempio, se il 5,1% dei pazienti trattati con il placebo avessero l'infarto, paragonati al 3,9% dei pazienti trattati con il farmaco in esame, la riduzione del rischio assoluto sarebbe modesta, dell'1,2%. Ma i ricercatori potrebbero presentare la riduzione del rischio relativo per sostenere che il farmaco abbassa l'incidenza dell'infarto del 23%, che è senz'altro di molto maggior effetto.

Le leggi che governano la Medicina sono asserzioni di forma universale che affermano una connessione tra fenomeni empirici differenti o tra aspetti differenti di uno stesso fenomeno. Possono essere deterministiche o probabilistiche.

Le leggi deterministiche (eg: legge di Boyle-Mariotte, "A temperatura costante, il prodotto del volume di

una data massa di gas per la sua pressione è una costante"; legge del cuore di Starling: rapporto tra lunghezza delle fibre muscolari ed energia di contrazione; eziologia delle malattie infettive (eg. TBC): tutti coloro che hanno la tubercolosi sono infettati con il batterio di Koch.

Le leggi probabilistiche (eg: la probabilità che un soggetto, infettato con il bacillo di Koch, sviluppi la tubercolosi è del 5-15%).

Le teorie sono un insieme di concetti che collegano in una visione unitaria razionale, cioè esente da contraddizioni un certo numero di leggi e fenomeni. E' il livello più elevato di costruzione scientifica. Permette di prevedere il corso dei fenomeni naturali.

Nel corso della storia sono prevalsi approcci differenti da parte dei filosofi della scienza, tra i più rilevanti citiamo il metodo induttivo e quello ipotetico-deduttivistico.

L'induttivismo corrisponde all'idea tradizionale dello sviluppo scientifico, costituitasi con l'opera di Bacone (1600) e poi ampiamente sviluppatasi con l'opera di Stuart Mill (1800). Secondo quest'idea la scienza nasce dall'osservazione e si sviluppa mediante l'uso sistematico del procedimento induttivo, che permette la formulazione delle ipotesi e la ricerca delle cause dei fenomeni.

Alla visione induttivista della scienza si contrappone quella ipotetico-deduttivista (Popper, Medawar, Baldini). L'approccio sembra addirittura antitetico, tuttavia gli elementi essenziali sono presenti in entrambe necessariamente. Nella prima viene privilegiata una raccolta completa di dati (osservazioni) e dalla loro analisi emergono delle possibili generalizzazioni (ipotesi); nella seconda, l'ipotesi scaturisce per intuizione già nelle prime fasi (in seguito ad una particolare osservazione) e solo in un secondo tempo vengono programmate le verifiche e le possibili falsificazioni.

Il metodo deduttivo dei controlli consiste nel tentativo di dimostrare false il massimo numero possibile di

teorie proposte. Se una teoria non ha dei limiti ben precisi, non è falsificabile; per tale motivo non può essere considerata scientifica (eg: secondo un'ipotesi eziologica virale di alcuni tumori, la esistenza di tumori senza il virus incriminato sarebbe giustificata dal meccanismo del "mordi e fuggi", secondo cui il microrganismo se ne fuggirebbe dopo aver "innescato" il danno cromosomico: questo non è falsificabile e neanche dimostrabile). Luc Montagnier aveva invocato lo stesso "trucco virale" anche per giustificare alcuni casi di AIDS senza virus HIV. Nella storia, teorie dapprima accettate perché compatibili con certi fenomeni sono poi state sostituite da teorie più capaci di accordarsi con le vecchie e le nuove osservazioni (in grado di spiegare i nuovi fenomeni messi in luce). La continua revisione delle teorie consiste sostanzialmente nel riconoscimento dell'errore delle nostre idee sulla realtà. Tale riconoscimento ci permette di adeguarci meglio ai fatti conosciuti, di avvicinarci di più alla realtà. Così, secondo Max Plank: "Quando una scoperta sperimentale contraddice una teoria accettata, un altro gradino della scala del progresso viene annunciato, perché la contraddizione significa che la teoria accettata deve essere riveduta e migliorata. L'errore è il motore della ricerca... la richiesta di una nuova teoria, di una teoria più potente". E' fondamentale rilevare che il grado di conferma di una certa ipotesi non dipende solo dalla quantità di dati probatori favorevoli disponibili, ma anche dalla loro varietà (poiché maggiore sarà il sostegno risultante). Per esempio, Einstein, usando la propria teoria generale della relatività come ipotesi, dedusse che i raggi di luce passanti vicino alla luna subivano una deviazione. Durante l'eclissi di sole del 1919 fu possibile effettuare delle osservazioni e confrontarle con le previsioni: il loro accordo fu completo e così la validità della teoria venne confermata.

Contenuto di verità in una teoria: nella "Introduzione allo studio della medicina sperimentale", Claude Bernard scriveva: il progresso del metodo sperimentale consiste nel far aumentare la somma delle verità e nel far

diminuire sempre di più quella degli errori". Questo concetto è stato ripreso da Karl Popper il quale ha identificato l'idea di approssimazione di verità con quella di alto contenuto di verità e basso contenuto di falsità. Quindi le teorie che trovano un numero sempre maggiore di conferme diventano sempre più forti ed estendono progressivamente l'ambito della propria validità, ma non offrono la garanzia di poter resistere ad ogni futura verifica sperimentale e di essere vere in senso assoluto. La verità, l'adeguamento perfetto alla realtà restano sempre le mete a cui tendere, anche se irraggiungibili.

D. Horrobin, editore di *Medical Hypothesis*, scrivendo sulla rivista "The Scientist" (nov 1990) afferma: le scienze biomediche possono essere più complesse che la fisica e la chimica e perciò sono un campo più difficile in cui teorizzare. Ma se non tentiamo, certamente non riusciremo. Noi, più che altri scienziati, lavoriamo nell'equivoco che le nostre osservazioni siano al di fuori delle teorie. Poiché noi siamo così poco consci della teoria non riusciamo a sviluppare concetti coerenti di fondo contro cui le nostre osservazioni sono chiaramente confrontate. Non abbiamo nessuna tradizione di una critica analitica dei concetti teoretici esistenti. In più, molti scienziati affermati non vogliono realmente effettuare un rapido progresso. Uno stato di confusione ateoretica è a loro gradevole poiché in quella condizione, pressoché niente può essere dimostrato errato. Come risultato, pubbliche credenze persistono nell'ambito della comunità biomedica lungo tempo dopo che vi sia disponibile un'evidenza che le distrugga."

Lo stesso John Maddox, direttore per lungo tempo della rivista *Nature*, si era accorto dei pericoli insiti nella attuale ricerca ed aveva messo in guardia gli studiosi verso l'accumulo acritico di dati: "C'è forse un pericolo nella biologia molecolare, ovvero che l'accumulo di dati si spingerà così oltre alla sua assimilazione in una struttura concettuale, che i dati risulteranno infine d'impaccio? Parte della preoccupazione è che l'eccitamento della caccia lascia poco

spazio alla riflessione. E ci sono fondi per produrre dati, ma a stento per fermarsi in meditazione”.

Secondo Horrobin, "la scoperta nel campo scientifico comincia quasi sempre con un'osservazione che è riconosciuta come anomala contro lo sfondo di un costrutto teoretico chiaramente definito.”

*"Una teoria è una buona teoria se soddisfa due prerogative: deve accuratamente descrivere una larga classe di osservazioni sulla base di un modello che contiene solo pochi elementi arbitrari, e deve effettuare previsioni ben chiare circa i risultati di future osservazioni."*

*Stephen Hawking*

## **METODOLOGIA CLINICA**

Il metodo clinico si fonda su due momenti basilari:

- a) l'osservazione dei fatti clinici,
- b) la interpretazione dei dati.

Nella scienza sperimentale il ricercatore si avvale del metodo per giungere a nuove conoscenze. Nella clinica, il medico è volto al riconoscimento della patologia che presenta il malato in esame (explicandum), individuandola nel quadro di teorie accettate e codificate (explicans). Per molti aspetti, il tipo di ragionamento che utilizza il clinico è analogo a quello descritto precedentemente. L'anamnesi accurata, l'esame obiettivo, le indagini laboratoristiche di screening costituiscono l'osservazione iniziale del procedimento scientifico; gli accertamenti relativi all'ipotesi diagnostica corrispondono alla verifica sperimentale. Anche qui la confutazione o la critica continua viene considerata il motore del procedere, lo strumento fondamentale per arrivare quanto più possibile vicino alla diagnosi vera. Inizialmente la raccolta di un certo numero di informazioni porterà al loro raggruppamento in uno o più complessi sindromici. I segni, i sintomi ed i rilievi

laboratoristici rilevati nel paziente dovranno poi essere spiegati e collegati da precisi nessi fisiopatologici. Successivamente, verranno ipotizzate una o più forme morbose causali e verranno effettuati dei controlli in grado di confermarle o confutarle. Quando infine una sola diagnosi sarà compatibile con tutti i dati di fatto, essa verrà assunta come vera ed il medico potrà passare alla fase terapeutica. Nella prassi clinica questo progressivo processo di eliminazione di ipotesi sbagliate prende il nome di diagnosi differenziale. In diverse occasioni il medico si troverà costretto a prendere decisioni operative in un tempo breve ("senza poter aspettare il meriggio" secondo una felice espressione di Augusto Murri), e dovrà concludere l'iter diagnostico e terapeutico basandosi sui dati raccolti in una prima fase.

Spiegazioni cliniche: la "spiegazione clinica" può avere due diverse impostazioni. L'inquadramento nosografico tende essenzialmente a conseguire lo scopo con la massima economia di pensiero; esso consiste nel riconoscere nel malato un certo numero di segni dotati di valore segnaletico, al fine di stabilire la somiglianza tra questi ed il complesso sintomatologico di una determinata malattia.

La spiegazione fisiopatologica costituisce invece l'effettiva spiegazione della medicina scientifica, in cui viene evitata ogni classificazione astratta e lo sviluppo della malattia viene interamente ripercorso con lo scopo di ricostruire, fin dove possibile, i legami causali che lo hanno determinato.

Nella pratica medica le due forme paradigmatiche di spiegazione del malato non sono così distinte come potrebbero apparire nella loro definizione, spesso sono tra loro integrate. Tuttavia, la prima è senz'altro la più usata in diagnostica. Secondo Karl Popper, la spiegazione è soddisfacente quando viene formulata in termini di leggi universali controllabili e falsificabili e lo è tanto più quanto maggiore è il grado di controllabilità di queste leggi e quanto meglio saranno controllate. In altre parole, il grande filosofo e teorico della scienza suggerisce di non adeguarsi

automaticamente alle conoscenze codificate, poiché potrebbero non essere corrette.

Scelta dell'ipotesi diagnostica: in base a quale criterio viene effettuata?

Spesso il medico ricorre al principio di semplicità. Secondo gli insegnamenti di Occam (*numquam ponenda est pluralitas sine necessitate*), la Natura - e la Scienza che la interpreta - tende a seguire delle regole di economicità, di parsimonia. Tuttavia, questo procedimento semplificativo è altamente arbitrario sul piano logico. E' ad esso preferibile il principio di probabilità. La ricerca della ipotesi più semplice è giustificata dal fatto che essa molte volte, ma non sempre, si identifica con l'ipotesi più probabile. La probabilità è per definizione il rapporto tra il numero di casi favorevoli ad un certo evento ed il numero dei casi possibili (eg: paziente con febbre e tosse nel corso di un'epidemia influenzale).

Nel definire la diagnosi probabile ed il valore probativo delle informazioni è utile aver presente che in medicina esistono 3 forme di probabilità e tutte e 3 entrano nel calcolo clinico. Una è la probabilità dei patologi ovvero la frequenza relativa per cui certi sintomi o segni sono presenti in una certa malattia. La tosse, per esempio, è presente nel 90% dei casi di polmonite, nel 50 % dei tumori polmonari, nell'1% delle affezioni peritoneali. La possibilità che una data malattia esista nell'organismo in esame in rapporto alle condizioni contingenti è definita come probabilità a priori o probabilità degli igienisti (prevalenza di una determinata malattia in una popolazione, distinta per sesso, età, abitudini di vita, rischi lavorativi, ecc (eg: la prevalenza di malattie sessualmente trasmesse nella valutazione medica delle prostitute in una determinata provincia). Funzione delle due precedenti è la probabilità dei clinici (o probabilità a posteriori o probabilità delle cause), la quale deve tener conto anche del fattore individuale, cioè della probabilità che i sintomi presentati da quel malato siano espressione di quella determinata malattia.

Questo calcolo di probabilità viene effettuato, nella sua forma più rigorosa, applicando la formula di Bayes. Tuttavia esso abbisogna di dati precisi che spesso non sono conosciuti, inoltre quanto viene osservato in una casistica non può essere estrapolato in modo automatico ad altre.

Il ragionamento clinico si riferisce ad eventi singoli ed il suo grado di certezza aumenta con l'aumentare delle informazioni possedute. Così le diagnosi possono schematicamente distinguersi in:

- Diagnosi di certezza
- Diagnosi di probabilità e/o di verosimiglianza
- Diagnosi di esclusione

Procedimenti clinici e medicina sperimentale.

La raccolta di informazioni viene effettuata con l'esame obiettivo, gli esami laboratoristici, quelli radiologici e tecniche d'indagine che rientrano più propriamente nel campo della semeiotica. Principale caratteristica dei procedimenti diagnostici è la loro standardizzazione. Così il controllo della pressione arteriosa omerale, la curva glicemica, il test all'istamina sono eseguiti secondo procedure ben precise che permettono la ripetibilità dell'osservazione ed il confronto. Non vi sono motivi razionali per considerare un'indagine di maggior significato rispetto ad un'altra ed il clinico razionale sceglierà quella più utile a risolvere i problemi posti dal soggetto che deve analizzare. Per ogni ipotesi diagnostica bisognerà tuttavia valutare quale sia il valore (la qualità) da attribuire ai singoli segni, sintomi, esami laboratoristici, ecc. (i quali verranno indicati, per comodità, con un termine comprensivo: test).

### **I TEST.....**

La qualità dei test viene definita in base ad alcuni parametri: sensibilità, specificità, bontà ed espressività. La sensibilità di un test verso una determinata condizione è data dalla sua efficacia nell'identificare correttamente i soggetti che presentano la condizione cercata (maggiore sensibilità

corrisponde ad un minor tasso di falsi negativi). Test molto sensibili sono utilizzati per una prima discriminazione in casistiche vaste (esame di screening), in quanto il loro rilievo permette di circoscrivere in una popolazione il gruppo di soggetti che possono presentare la malattia, con un basso rischio di escluderne qualcuno. Tali caratteristiche si applicano anche ai segni ed ai sintomi. Potremmo dire che un segno è tanto più sensibile quanto più frequentemente risulta positivo nella malattia M (eg: cefalea nella meningite). Definiamo invece la specificità di un test come la sua capacità di identificare nella popolazione i soggetti che non presentano la condizione cercata (maggiore specificità corrisponde a minor numero di falsi positivi). La sua specificità è tanto maggiore quanto meno frequentemente è positivo in soggetti non affetti dalla malattia considerata (eg: radiografia dell'arto in caso di frattura dello stesso; presenza del mycobatterio tubercolare nel liquor in caso di meningite tubercolare. Viceversa, la cefalea è da considerarsi come sintomo poco specifico nei riguardi della meningite). La bontà di un segno nei confronti di una malattia M sarà quindi il grado di idoneità del segno stesso ad escludere contemporaneamente i falsi negativi ed i falsi positivi relativi alla patologia in oggetto. Bontà = sensibilità x specificità. Tale prodotto può variare anch'esso tra 0 e 1.

#### RISULTATI DEL TEST .....

TEST	CONDIZIONE PRESENTE	CONDIZIONE ASSENTE
RISULTATO POS	VERO POS	FALSO POS
RISULTATO NEG	FALSO NEG	VERO NEG

VP = VERO POSITIVO

VN = VERO NEGATIVO

FP = FALSO POSITIVO

FN = FALSO NEGATIVO

SENSIBILITA' =  $VP / (VP + FN)$  (varia tra 0 e 1)

SPECIFICITA' =  $VN / (VN + FP)$  (varia tra 0 e 1)

BONTA' = SENSIBILITA' X SPECIFICITA' (varia tra 0 e 1)

VALORE PREDITTIVO DEL RISULTATO POSITIVO =  $VP / (VP + FP)$

VALORE PREDITTIVO DEL RISULTATO NEGATIVO =  $VN / (VN + FN)$

ESPRESSIVITA' = indica la intensità con cui un sintomo si presenta (un esantema costituito da pochi elementi oppure diffuso e confluyente; un titolo anticorpale appena sopra la soglia oppure elevatissimo).

---

E' fondamentale comprendere che la affidabilità dei risultati del test varia molto a seconda della prevalenza della condizione cercata nella popolazione oggetto di studio. Due esempi che si avvicinano molto alla realtà dei nostri giorni possono chiarire meglio il concetto.

Poniamo di avere un test con prestazioni apparentemente di tutto rispetto, una specificità del 99,6% ed una sensibilità del 99,6% nei confronti di un'infezione. Se questo viene utilizzato su una popolazione di 1.000 individui con una prevalenza della infezione del 30%, allora identificheremo 299 veri infetti (1 non verrà individuato) e 3 saranno considerati erroneamente come tali (falsi positivi). Un buon risultato. Se tuttavia vorremo utilizzare lo stesso test su una popolazione di 100.000 persone in cui la prevalenza dell'infezione è bassa (0,5%), allora i risultati saranno molto diversi: a fronte di 498 infetti (riconosciuti come tali) e 2 infetti non identificati, avremo ben 398 falsi positivi, considerati infetti sotto ogni punto di vista pur non essendolo, quasi uno su due!

Questo tipo di valutazione andrebbe tenuto presente quando vengono forniti - ad esempio - i risultati dei test sierologici per l'epatite C (la frequenza di infetti da HCV nella popolazione generale europea sarebbe molto bassa: meno dell'1%, mentre nel gruppo a rischio dei tossicodipendenti molto più alta, 80-90%); o quelli per la BSE sul bestiame; o quando vengono proposti screening di massa per condizioni poco frequenti.

Naturalmente, a monte di simili calcoli vi deve essere una validazione del test, il quale va confrontato con lo *standard aureo* che permetta una identificazione sicura della condizione in oggetto (in caso di infezione virale sarà confrontato con la presenza del virus stesso) al fine di stabilire con accuratezza il grado di sensibilità e di specificità di cui abbiamo parlato. Non è raro che lo standard aureo venga negletto, o venga scelto in modo inappropriato (la positività della PCR, per esempio, non corrisponde ad isolamento virale!).

-----

Controlli: un modo di mettere alla prova una ipotesi diagnostica è quello di seguire il decorso della malattia. Il clinico così ha modo di verificare le previsioni effettuate in base alla supposizione che ha formulato. La struttura logica del ragionamento può essere così espressa: se l'ipotesi diagnostica M è vera, allora dovrò osservare il segno S. Se sarà presente, la diagnosi sarà corroborata, altrimenti sarà confutata.

Prova causale e controprova: se la causa di una condizione patologica viene ipotizzata, la sua rimozione e la sua reintroduzione devono essere seguiti rispettivamente da scomparsa e poi ricomparsa dei fenomeni morbosi presi in esame. "*Experimentum crucis*" può essere definito per esempio l'ablazione di una neoplasia cerebrale che faccia diminuire drasticamente una sintomatologia neurologica ad essa attribuita). Criteri di dimostrazione causale utilizzati in particolari condizioni sono la: diagnosi *ex-adiuvantibus*, diagnosi *ex-nocentibus*.

Prognosi: la prognosi è la previsione dello svolgimento e dell'esito di un determinato processo morboso. Presuppone la conoscenza della storia naturale della malattia e dell'influenza che su di essa può avere l'intervento medico, le possibili complicanze, la sovrapposizione di altre forme morbose, l'influenza ambientale. La prognosi è relativa alla possibilità di sopravvivere, alla previsione di guarigione, alla durata della infermità (*quoad vitam, quoad valetudinem, quoad tempus*); alla riserva prognostica si ricorre quando le condizioni del malato non permettono di fare previsioni attendibili (non è sinonimo di estrema gravità). E' un giudizio arduo, che deve tener conto di numerose variabili; richiede di stabilire visite periodiche di controllo e revisione.

Terapia: dopo che la diagnosi viene posta, segue la decisione sulla terapia da adottare. Questa può essere causale, patogenetica, palliativa, sintomatica, profilattica. Data la vastità dell'argomento, verranno svolte solo alcune considerazioni in un successivo capitolo.

Epicrisi e valutazione dell'errore: la storia naturale di un processo morboso individuale si conclude con un'operazione epicritica (da: "sopra" e "giudizio supremo") da parte del medico: è la verifica finale di tutto il procedimento clinico, cioè dei rilievi semeiologici dei giudizi diagnostici e prognostici e degli atti terapeutici. Un vero e proprio consuntivo finale dei risultati raggiunti. Tale operazione può essere fatta con il semplice confronto delle risultanze finali con le premesse diagnostiche oppure mediante un esame del procedimento usato per formulare i giudizi stessi, cioè mediante una verifica degli stessi criteri di giudizio (epicrisi formale). Controlli più approfonditi sono costituiti dal controllo bioptico, operatorio, autoptico.

Nel caso venga riscontrato un errore, la sua analisi sarà di enorme interesse e valore formativo. Permetterà di sapere se alla sua origine vi è stato un difetto conoscitivo, di osservazione o di interpretazione.

## METODO DI VALUTAZIONE DEI FARMACI

Fabio Franchi

Il primario obiettivo della Medicina è la cura delle malattie.

Dal secolo scorso, quando i medici erano fiduciosi delle loro possibilità se avevano con sé l'oppio ed il calomelano, l'armamentario terapeutico si è enormemente dilatato, comportando vantaggi indubbi, che non hanno però eliminato la possibilità di malattie iatrogene. Perciò è indispensabile conoscere bene e saper valutare l'adeguatezza degli studi comprovanti l'efficacia di un farmaco in modo da usarli correttamente.

Nel corso dei secoli, molti trattamenti inefficaci sono stati prescritti con fiducia, con piena convinzione. "*Qui bene purgat bene curat*": questa frase consacrata dalla tradizione, veniva ancora udita nei corsi di laurea di Medicina nella prima metà del XX secolo. Purghe e salassi sono stati abbandonati nonostante la previsione di disastri da parte di molti medici dell'epoca. Nello stesso modo, gli sforzi del giorno d'oggi di rimuovere dal mercato medicinali di provata inefficacia, sono avversati anche da molti medici persuasi della loro utilità. La chiara lezione è che il miglioramento sintomatico - ed anche la cura della malattia a seguito della somministrazione di una medicina - non costituisce prova che la medicina abbia necessariamente giocato un ruolo nel determinare i risultati clinici. La valutazione di ciascuna esperienza terapeutica deve tener conto della durata variabile della malattia, delle risposte del paziente anche a sostanze inattive e possibilmente anche delle inadeguatezze dell'osservatore e di altre possibili distorsioni (bias). I principi della valutazione clinica del medicinale non si applicano solamente a tutte le aree del trattamento medico ma anche

alla terapia non medicamentosa (chirurgica, riabilitativa, psicologica, ecc.). Il medico responsabile per la cura del paziente piuttosto che per la ricerca terapeutica è raramente capace di effettuare adeguate misure e paragoni sugli effetti della medicina, deve dipendere per una larga parte sulla ricerca di altri medici. Inoltre la valutazione delle medicine è un'attività che è stata trattata spesso in maniera non ottimale.

Alcuni dei problemi che coinvolgono la valutazione della terapia sono seguenti:

1) I grandi progressi nella terapia medicamentosa durante gli ultimi 40 anni ha posto un problema reale nella valutazione dei medicinali sia da parte del medico che dello studente. Moltissimi potenti ed efficaci agenti terapeutici sono divenuti disponibili durante gli anni della pratica successivamente al periodo di formazione come medici (durante il corso di laurea).

2) I fattori economici. Il problema creato dal progresso nella terapia medicamentosa è complicato dai problemi che derivano dai fattori economici di un mercato sempre più vasto e competitivo. C'è stata anche competizione tra fonti professionali di informazione e quelle provvedute dall'industria farmaceutica.

3) Gli episodi di tossicità farmacologica che hanno attratto la pubblica attenzione, il costo dei farmaci, le violazioni etiche nel corso della loro valutazione clinica hanno operato una pressione affinché venissero adottate protezioni legislative e controlli efficaci da parte degli Enti statali a questo preposti. Spesso accade che sforzi in questa direzione vengano vanificati da episodi di corruzione ed anche dal fatto che alcuni "controllori" siano legati in qualche modo alle Ditte Farmaceutiche fornitrici del prodotto.

Per la valutazione pratica di un medicinale il medico dovrebbe attenersi ad alcune regole precauzionali fondamentali:

1) Conservare sempre un atteggiamento scettico: poiché 100-400 nuove preparazioni vengono introdotte

ciascun anno, solamente poche sono genuinamente nuove o utili. Queste ultime in poco tempo si affermano e trovano valido riconoscimento nella professione. Perciò una sana diffidenza difficilmente farà perdere un medicinale nuovo ed utile. Tempo sarà risparmiato per studiare il reale problema dell'uso dei farmaci, piuttosto che da problemi non necessari posti dalla proliferazione di false novità. L'industria del medicinale ha una funzione essenziale da perseguire ed ha portato a grandiosi contributi per la salute nel mondo intero. Comunque è un'industria e uno deve aspettarsi che gli atteggiamenti commerciali prevalgano su quelli professionali nella presentazione dei suoi prodotti.

2) Il punto di vista più corretto è guardare ogni fonte commerciale di informazione come distorta. Forme di pubblicità ovvie, ma anche sottili o subdole dovrebbero essere riconosciute. Queste, per esempio, includono il ricevimento di letteratura o riviste non richieste, la distribuzione di campioni che persuadono il medico ed il paziente ad usare preparazioni di quella marca, il risultato di studi clinici finanziati largamente dalla Industria produttrice. Il volume e la enorme specializzazione dei lavori scientifici possono facilmente dirottare il medico sulla letteratura semplificata ed addomesticata, posta a disposizione senza spesa e senza sforzo. La prescrizione dei farmaci può essere dovuta ad aspetti extra-sanitari, come ad esempio dimostra un uso spropositato di antibiotici in alcune regioni italiane, rispetto ad altre e che “non può essere ragionevolmente attribuito a differenze della morbosità sottostante” (nel 2000, la quantità di antibiotici per persona in Campania superava di due volte e mezzo quella del Friuli-Venezia Giulia).

3) I medicinali possono essere posti in gruppi, cosicché un nuovo farmaco può essere correlato ad uno già familiare e quindi molta informazione ed esperienza sono già a disposizione. Per esempio, molti medicinali che vengono presentati come interessanti novità nel campo della psicofarmacologia, in realtà poco si differenziano dai conosciuti sedativi. Spesso nell'ambito di ciascun gruppo,

l'ampia scelta non corrisponde necessariamente a significative differenze d'effetto.

4) E' innegabile che gran parte del progresso corrente in medicina deriva dalla ricerca di laboratorio, comunque i dati laboratoristici non sono direttamente trasferibili alla clinica. Per esempio, non è detto che un farmaco antivirale sia efficace in vivo per il solo fatto che lo è in vitro. I risultati laboratoristici ottenuti in vivo non devono far perdere di vista il vero fine, che è sempre quello di migliorare le condizioni di vita e di allungarla. I risultati "estetici" (un colesterolo più basso, il controllo di alcune aritmie, il miglioramento dei valori di alcuni *markers* surrogati), possono essere fuorvianti poiché non collegati ad un reale vantaggio in termini di salute o riduzione della mortalità.

Gli studi necessari a dimostrare l'efficacia di un medicinale devono risolvere favorevolmente i seguenti problemi:

1) L'isolamento, purificazione di un principio che abbia un meccanismo d'azione compatibile con il risultato che vuole essere ottenuto. Cioè la determinazione del razionale della terapia.

2) Studi in vitro ed in vivo su animali di laboratorio, che ne determinino le caratteristiche di efficacia, tossicità acuta e cronica. Teniamo presente che alcuni scienziati sono ragionevolmente contrari ad esperienze su animali, poiché le ritengono inutili. Per esempio, se la penicillina fosse stata inizialmente provata su cavia o criceto, sarebbe stata scartata, a causa di un effetto letale che non si è (per fortuna!) verificato sul coniglio. Il talidomide è stato messo in commercio ed ha provocato migliaia di casi di focomelia tra il 1961 e 1965, poiché gli studi su animali non avevano dato effetti teratogeni. La famosa cicuta usata per eseguire la condanna a morte di Socrate è ingerita senza alcuna conseguenza nociva da molti animali.

3) Studi clinici:

Studio clinico di "Fase I": non è disegnato per stabilire o paragonare l'utilità, ma per valutare il dosaggio, la durata d'azione, ed altri fattori preliminari.

Studio clinico di "Fase II": una volta conosciuti i dati riguardanti il dosaggio ed eliminate le possibilità di pericolose conseguenze, può iniziare lo studio sull'effetto terapeutico. E' un momento importante e deve essere pianificato e portato avanti in modo corretto, in modo che le influenze, dovute i) a normali variazioni di decorso della malattia, ii) alla suggestionabilità o distorsioni dei pazienti, iii) alle distorsioni attribuibili all'osservatore o al medico, siano annullate. Questo risultato viene ottenuto con un gruppo di controllo, con la randomizzazione, con il "doppio cieco". Il medicinale viene messo a confronto con un placebo, in formulazioni indistinguibili alla vista, odorato ed al gusto. E' possibile che vengano messi a confronto due preparati: quello da valutare ed uno di cui sia ben conosciuto il grado d'efficacia (e sia stato già paragonato nel passato al placebo). La grandezza dell'effetto del trattamento può essere presentato in diverse maniere, ovvero come riduzione del *rischio relativo (RRR)*, riduzione del *rischio assoluto (ARR)*, il *rapporto di probabilità (Odds Ratio)*. Nel 1988 sul N Eng J Med è stato proposto da Laupacis et al. il *numero necessario per il trattamento (NNT)*, un'espressione del numero di pazienti necessario per prevenire un avvento avverso. Riportare questi valori offre ai lettori informazione addizionale per aiutarli a decidere se quel trattamento merita di essere usato. Tuttavia dal 1989 ad oggi una percentuale piccola di trial clinici (dal 2 al 5%) pubblicati sulle principali riviste li riporta.

Quando i parametri studiati sono completamente obiettivi (creatinina, emocromo, transaminasi), è comunque necessario il gruppo di controllo, ma non la procedura in doppio cieco.

I risultati poi devono esser valutati con metodi statistici adeguati e deve essere presentata una misura della variabilità e significatività.

Un problema che merita seria considerazione è il fatto che, a scopo di studio non è corretto privare un paziente di un trattamento ottimale per scopi di ricerca (e dargli del placebo). Tuttavia molto rare sono le situazioni in cui il nuovo medicinale è così drammaticamente superiore a quello con cui viene confrontato, da creare una vera preoccupazione etica.

Lo studio di "Fase III" ha lo scopo di fornire dati su un più largo uso su un numero maggiore di pazienti, in condizioni che simulano le reali condizioni d'uso dopo la registrazione. Superata questa prova, il nuovo medicinale può essere approvato.

Lo studio di "Fase IV" consiste nella sorveglianza dopo-registrazione per identificare reazioni tossiche che si verificano con una bassa incidenza.

Questa procedura, sinteticamente descritta, veniva applicata in Inghilterra e USA ed il tempo che intercorreva per completare tutti gli studi, prima della registrazione del nuovo farmaco, poteva variare dai 5 ai 12 anni con costi molto alti. Oggigiorno vi è la tendenza, in quegli stessi Paesi, a restringere i tempi a 12 - 24 mesi con maggiore vantaggio per il mercato, molto meno per la sicurezza degli utenti. Non dimentichiamo che farmaci approvati dall'*FDA (Food and Drug Administration)* sono poi velocemente approvati in quasi tutto il mondo.

## **Bibliografia**

Ancona L.

Il rapporto interpersonale nella clinica.

Federazione Medica 1992; 1: 7-9.

Arnold R.M, Forrow L.

Rewarding Medicine: good doctors and good behaviour.

Ann. Intern. Med. 1990; 113: 794-8.

Asimov I.

Breve Storia della Biologia.

Zanichelli Ed. - Bologna 1969.

Asteggiano R.

Incontro di formazione: presentare e comunicare efficacemente ai gruppi.

Giornale dell'A.N.C.E. 1993; 3: 5-7.

Austoni M., Federspil G.

Principi di metodologia clinica

CEDAM - Padova, 1975

Beauchamp T.L., Childress J.F.

Principles of biomedical ethics

Oxford University Press - New York, 1989

Bullough V.L.

The Development of Medicine as a Profession

Hafner Ed. - New York, 1966

Casson F.F.

La medicina generale-interna: problemi e prospettive.

Giornale di Clinica Medica 1991: LXXII: 453-62.

Cattorini P.

Nuove voci nella bioetica USA

Kos 1994; 10: 50-53

Comitato nazionale per la bioetica

Bioetica e formazione nel sistema sanitario

Presidenza del Consiglio dei Ministri e Dipartimento per l'informazione e l'editoria.

Roma, 1991

Davenas E., Benveniste J. et al.

Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE.  
Nature 1988; 333:816-8.

Evidence based medicine working group.  
A new approach to the practice of medicine.  
JAMA 1992;268:2420-5.

Engelhardt (von) D.  
Rapporti tra etica e medicina nell'antichità  
Kos 1990; 6: 5-8  
L'etica medica del Medioevo  
Kos 1990; 6: 42-45  
L'etica medica nel Rinascimento  
Kos 1991; 7: 12-16  
L'etica medica nel XVIII secolo  
Kos 1991; 7: 31-35  
L'etica medica nell'Ottocento tedesco  
Kos 1992; 8: 34-38  
L'etica medica nella sua prospettiva storica  
sec. XIX  
Kos 1993; 9: 24-29

Federspil G.  
I fondamenti del metodo in medicina clinica e sperimentale.  
Piccin. Padova 1980; pag 26 e segg.

Federspil G., Scandellari C.  
L'evoluzione storica della metodologia in medicina  
Feder. Med. 1991; 44: 481-490

Federspil G, Siculo .  
Attività clinica e criteri di scientificità.  
G. Clin. Med. 1994,75,39-46

Federspil G., Vettor R., Siculo N., Scandellari C.  
L'analisi decisionale clinica  
Med. It. 2001,18,suppl.1,101S-118S.

Gallo R.  
Virus Hunting.  
A New republic Book, USA, 1991; pag 54.

Hall J.A., Roter D.L., Katz N.R.  
Meta-analysis of correlates of provider behavior in medical encounters.  
Med. Care 1988; 26: 657-75.

Hampton J.R.  
The end of clinical freedom  
Brit. Med. J. 1983; 287: 1237-1238

Kirsner J.B.  
Living with Hippocrates in a changing medical world, with particular reference to the patient-physician relationship.  
Arch. Intern. Med. 1992; 152: 2184-8.

Koelbing H M.  
Storia della Terapia Medica.  
Ciba-Geigy Edizioni, 1989

Lain Entralgo P.  
Il medico e il paziente.  
Il Saggiatore. Alberto Mondadori Ed. - Milano 1969.

Laupacis et al.  
An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment  
N Eng J Med 1988;318:1728-33.

Maddox J.  
Finding wood among the trees.  
Nature 1988; 335:11.

Murri A  
Pensieri e precetti  
Zanichelli Ed. - Bologna, 1924

Nuovo J. Melnikow J. Chang D.  
Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomised controlled trials  
JAMA 2002; 287:2813-4

Pagni A.  
La prescrizione dei farmaci oggi tra burocrazia e libertà.  
Feder. Med. 1993; 46: 253-260.

Panizon F.  
Omeopatia.  
Medico e Bambino 1993; 3:143-145.

Pauker S.G., Kassirer J.P.  
Decision analysis.  
N.Engl. J. Med. 1987, 31, 250-258

Poli E.  
Metodologia medica. Principi di logica e pratica clinica.  
Rizzoli Ed. - Milano, 1965

Premuda L.  
Problemi della medicina in relazione alla metodologia ed alla scienza

CEDAM - Padova, 1955

Quill T.E.

Recognizing and adjusting to barriers in doctor patient communication.  
Ann. Int. Med. 1989, 111: 51-7.

Redelmeier D.A., Tversky A.

Discrepancy between decisions for individual patients and for groups.  
N. Engl. J. Med. 1990,322,1162-64

Redelmeier D.A., Shafir E.

Medical decision making in situations that offer multiple alternatives.  
JAMA 1995,273,302-305

Ross D.

The foundations of Ethics  
Clarendon Press - Oxford, 1939

Roter D.L., Hall J.A.

Studies of doctor patient interaction.  
Annu. Rev. Health 1989; 10: 163-80

Sackett D.L.

The sins of expertness and a proposal for redemption.  
BMJ 2000;320:1283.

Salmon W. C.

Logica elementare.  
Il Mulino, 1969, Bologna.

Schnabel T.G.

Is medicine still an art?  
N. Engl. J. Med. 1983; 309: 1258-1261

Schwenk T.L., Romano S.E.

Managing the difficult physician-patient relationship.  
American Family Physician 1992: 46: 1503-9.

Smith R.C., Hoppe R.B.

The patient story: Integrating the patient- and physician-centered approaches to interviewing.  
Ann. Intern. Med. 1991; 115: 470-7.

Spinsanti S.

Bioetica in sanità  
La Nuova Italia Scientifica Ed. Roma - 1993

Traversa G

Gli antibiotici in Italia: focus sul consumo regionale

BEN - Notiziario ISS - Vol.14 - n.1 (gennaio 2001)

Viola G.

La clinica come scienza dell'individuale e la sua posizione nella gerarchia delle scienze.

Cappelli Ed. - Bologna, 1923

Winefield H.R., Murrell T.G.C.

Verbal interactions in general practice. Information, support and doctor satisfaction.

Med. J. Aust. 1992; 157: 677-82.

Zimmerman J.J.

Della esperienza nella medicina.

Ed. Schiepatti, Truffi e Fusi – Milano, 1830