

Sistemi viventi, medicina basata sulla complessità e cure personalizzate

di *Christian Pristipino*

Cardiologo, Unità Cure Personalizzate (Cu.Per.), Ospedale S. Filippo Neri, Roma,

pristipino.c@gmail.com

Sommario

La personalizzazione delle cure, una priorità in medicina, è attualmente lasciata all'arte di curare, perché la complessità bio-psico-socio-ambientale dell'individuo non è controllabile con un approccio riduzionistico. Un approccio scientifico richiede invece un cambiamento epistemologico di tipo sistemico. In questo contributo si tratteggia la costruzione di una medicina basata sulla complessità capace di interagire con i processi sistemici dell'individuo.

Parole chiave

complessità, sistemi, systems medicine, medicina personalizzata, cure

Summary

Personalized medicine, a priority in contemporary care, is nowadays mainly centered on doctor's art of healing because the complexity of bio-psycho-social-environmental interactions in individuals cannot be addressed by a reductionist approach. Conversely, a scientific approach requires an epistemology focusing on dynamic properties of systems. This paper drafts a complexity-based medicine that may be able to manage individual systems.

Parole chiave

complexity, systems, systems-medicine, personalized medicine, care

*“Nei momenti in cui il regno dell'umano mi sembra condannato alla pesantezza,
penso che dovrei volare come Perseo in un altro spazio.
Non sto parlando di fughe nel sogno o nell'irrazionale.
devo guardare il mondo con un'altra ottica, un'altra logica,
altri metodi di conoscenza e di verifica”*

I. Calvino, Lezioni Americane

Medicina, riduzionismo e personalizzazione delle cure

La medicina contemporanea si è sviluppata su principi scientifici di tipo meccanicista e riduzionista, ritenendo che per descrivere e predire il comportamento di un sistema complesso come l'organismo umano sia sufficiente, con buona approssimazione, la comprensione e descrizione del funzionamento delle sue parti costitutive isolate. Questo assunto di fisiologia è stato poi traslato in due assiomi riguardanti la patologia, ovvero che i disturbi presentati da un soggetto fossero nella

stragrande maggioranza dei casi riconducibili ad una sola malattia e questa ad uno (o pochi) meccanismi chiave sul quale si deve agire per risolvere il quadro. L'approccio riduzionista, mirato alla focalizzazione e successiva eliminazione o correzione di singoli elementi patologici, ha conseguito negli ultimi lustri notevoli successi, aumentando l'aspettativa di vita e migliorandone la qualità. Esempi in questo senso sono stati gli antibiotici, o le cure per l'infarto miocardico acuto. Questo è successo quando sono state applicate le cosiddette linee guida basate sulle evidenze (Vikman et al, 2004; Kudenchuk PJ et al, 2012), ovvero cure la cui efficacia è stata dimostrata in grandi numeri di pazienti, dove le differenze individuali che perturbano il campione tendono ad annullarsi reciprocamente rendendo l'osservazione statisticamente stabile nella media. Il risultato finale, operativo, di quest'approccio è quindi una medicina statistica, di popolazione, con la quale, per ottenere un certo numero di successi terapeutici, si deve correggere un singolo meccanismo disfunzionante in un grande numero di pazienti al costo percentuale definito di inefficacia terapeutica, effetti collaterali e effetti indesiderati. In questa ottica sono disponibili strumenti, per l'appunto statistici, che rendono possibile l'uso nella pratica dei risultati dei grandi studi e delle linee guida, come il NNT (numero necessario di trattamenti per avere un successo clinico) o il NNH (numero di trattamenti necessari perché si verifichi un effetto collaterale o indesiderato). Questi strumenti possono essere di ausilio anche per informare l'individuo sulle probabilità che una terapia funzioni o meno.

Tuttavia le migliori terapie oggi disponibili hanno un NNT di 3-5, ovvero devono essere date a 3-5 pazienti per avere un successo terapeutico. Questo significa che qualunque terapia - anche la migliore esistente - è inefficace nella maggioranza delle persone. I motivi di questa inefficacia possono essere solo due: una terapia che agisce su un singolo meccanismo non è sufficiente a correggere la risposta individuale di un particolare organismo nel suo complesso, o il meccanismo su cui interviene la terapia non è il solo responsabile della patologia. Spesso queste due ragioni in realtà coesistono, ma sono scotomizzate o minimizzate dal paradigma riduzionistico che le sottende anche perché a livello di società il risultato è comunque molto efficace, ottenendo un sensibile miglioramento della prognosi a livello di popolazione nel suo insieme.

Tuttavia, il senso della medicina è quello di curare ogni singola persona secondo le sue necessità, infatti nella realtà quotidiana i medici si relazionano con persone che desiderano risposte individuali e sono quindi confrontati con la difficoltà di predire cosa succederà nel singolo, perché l'individuo è denso di variabili che lo distinguono anche transitoriamente da tutti gli altri, rendendo arduo il rispondere a ciascuno in modo adeguato. Immaginiamo di avere un paziente che abbia una polmonite che necessita di un antibiotico. L'antibiogramma mostra che il batterio è molto sensibile ad un antibiotico e parzialmente ad un altro. Il paziente prende l'antibiotico più efficace ma la polmonite peggiora. Il medico diligente indaga nella vita del paziente e scopre che il paziente era goloso di succo di pompelmo che inibisce le vie chimiche per cui il farmaco viene reso attivo nell'organismo. Si cambia l'antibiotico con uno teoricamente meno efficace, ma non inibito dal succo di pompelmo, e il paziente guarisce. Altro esempio è la risposta individuale alle statine, farmaci che riducono il colesterolo nel sangue, parametro che varia molto a seconda della presenza di diversi assetti genetici e della loro interazione con fattori ambientali. Nella media dei pazienti le statine sono efficaci, ma alcune persone con un assetto genetico particolare che vivono in determinati ambienti non risponderanno affatto al farmaco e, anzi, avranno degli effetti di tossicità. Questo dimostra che statisticamente l'individuo è un sistema altamente instabile perché aumenta il peso relativo di singoli eventi o elementi - anche aleatori o casuali - che possono perturbarne l'equilibrio, facendolo deviare dal comportamento della media dei suoi consimili e quindi dal comportamento atteso sulla base dei modelli sperimentali. Per ritornare all'esempio

precedente, di pazienti che assumano il succo di pompelmo o che abbiano un assetto genetico particolare, nella popolazione di uno studio ce ne saranno pochi per cui il risultato finale sarà solo di poco condizionato dalla loro presenza, mentre a livello individuale questa caratteristica farà tutta la differenza determinando l'insuccesso della terapia "migliore", ed obbligando il medico a discostarsi da essa. Di fatto la instabilità statistica dell'individuo, non è altro che un nome matematico per la complessità dell'interferenza reciproca degli innumerevoli processi ed equilibri interni ed esterni, legati fra loro in un equilibrio dinamico, mutevole e non riproducibile, che rende un approccio riduzionista e statistico inadatto finanche a descriverlo. Come si vede, quindi, il livello di complessità di un sistema aumenta al diminuire della dimensione del campione che osserviamo, diventando massimo nel singolo individuo e rendendo così imprevedibile e non riproducibile il comportamento finale dell'individuo che è oggetto di studio (Von Bertalanffy L. 1968; Medina MÁ. 2013).

A questa complessità intrinseca, caratteristica dell'individuo di per sé, vanno aggiunti altri livelli di complessità perché, nella realtà clinica, proprio in virtù delle perturbazioni e interferenze dei sistemi complessi, raramente si osserva una singola patologia come causa di un quadro clinico. Questo paradigma, pur valido a livello didattico, non descrive le polipatologie che si osservano nella realtà e che aumentano con l'aumentare dell'età dei pazienti. Ad esempio, l'infarto miocardico acuto solo raramente emerge isolato, mentre nella maggioranza dei casi si sovrappone, interferisce, viene modificato, innescato e/o determinato da diversi stati morbosi che con esso si associano in vari gradi e in vari momenti, come il diabete, l'insufficienza renale, l'ipertensione arteriosa, la depressione, le alterazioni del sistema coagulativo o infiammatorio. Queste polipatologie non sono esclusivamente coesistenti nello stesso paziente (come classicamente vengono considerate in medicina chiamandole con il termine "comorbidità", per tenerle separate dalla malattia "principale"), ma condividono tra di loro e con la malattia cosiddetta "principale" (che in questa prospettiva perde però tale definizione) assetti genomici e post-genomici, metabolici, patogenetici, sociali, clinici, facendo emergere in un equilibrio dinamico, una unica, nuova, malattia - diversa in ogni individuo - che come tale richiede diversi approcci cognitivi e scientifici. Inoltre questi processi polipatologici implicano trattamenti polifarmacologici, loro stessi sistemi complessi di intrecci ed interferenze farmacologiche variabili da persona a persona, e sui quali sono scarsissimi i dati disponibili. Inoltre anche nel caso dell'osservazione di una singola malattia, come si ritrova più frequentemente nei giovani, questa è il risultato finale di un complesso intricato di meccanismi molto diversi tra di loro che variano il loro perturbarsi, sovrapporsi e prevalere reciprocamente, sia tra individuo e individuo che nella stessa persona al passare del tempo. Nel caso dell'infarto sopra menzionato, per esempio, possono essere coinvolti di volta in volta aspetti infiammatori, anatomici, biologici, elettrici, coagulativi, neuro-umorali, psicologici e ambientali in vari momenti della stessa malattia ed in varie persone.

Alla fine della catena, nessun medico può avere la certezza che, con una cura di provata efficacia su un singolo aspetto a livello di popolazione, un determinato individuo guarirà o non guarirà, avrà un effetto collaterale o meno.

Conseguenze dello shock tra riduzionismo e complessità in medicina

Questa impotenza descrittiva e predittiva della scienza riguardante l'individuo, se è poco rilevante dal punto di vista statistico, è invece determinante sia per il paziente che per il clinico che deve curare persone con una storia, un nome e un cognome, con attese,

auspici e desideri che il medico deve servire, rispettare e indirizzare nel contesto di quella che è la relazione terapeutica. In questa prospettiva un fallimento terapeutico è semplicemente il 100% di fallimento. Il medico, quindi, sotto la pressione del paziente, della deontologia professionale e personale, oltre che del buon senso clinico, è obbligato a individualizzare le terapie, discostandosi anche sensibilmente dalle linee guida che sono per definizione massimaliste e universaliste. Per esempio la scelta di un farmaco con finestra terapeutica ristretta (come gli anticoagulanti orali) deve prevedere una stima dell'affidabilità del paziente nel seguire le indicazioni di assunzione. La valutazione di tale compliance è però arbitraria e l'arbitrarietà rientra in quello che è definito da secoli l'"arte del curare" (Brink JA, 2010). Tuttavia da questo punto in poi, non volendo/potendo perdere il rigore scientifico pur dovendo considerare la persona, spesso i medici si sentono disorientati nella necessità di far coesistere scienza e intuizione, generale e particolare, universale e singolare, statistica e individualità, ripetibile e unico, semantica medica e quella dei pazienti, bene del paziente e propria sicurezza legale (Charon R et al, 2008). Tale stallo epistemologico, etico, pratico, aggiunge un livello di complessità in medicina in quanto porta con sé anche conseguenze medico-legali, talora drammatiche sia per il medico che per il paziente, e può indirizzare le scelte del medico verso posizioni di medicina difensiva che allontanano però la ricerca delle soluzioni migliori per il paziente. Questo evidenzia quanto il medico - con il suo vissuto - non possa essere considerato osservatore oggettivo nella relazione di cura, ma sia parte integrante del sistema di cura stesso, perturbandolo e influenzando in maniera significativa.

Verso un nuovo paradigma: "More is different"

La situazione attuale della medicina che, di fronte al paziente-persona, è rimasta intrappolata tra il paradigma riduzionistico e la necessità di considerare la complessità, può essere paragonata ad un bambino curioso in lacrime perché - dopo aver smontato il proprio giocattolo - non è più capace di rimontarlo. Abbiamo "smontato" corpo e malattie in infinite componenti di cui conosciamo molto, ma non sappiamo più come mettere insieme tutte queste parti, perché l'operazione di frammentazione comporta una significativa perdita di informazione. In realtà "More is different", come recitava il titolo di uno dei contributi che ha fondato la scienza della complessità ormai più di 40 anni fa (Anderson PW, 1972), ovvero la somma di "parti", meglio di processi, produce un risultato che non può essere predetto dalla loro somma o giustapposizione. Se si "smonta" l'insieme, perdiamo qualcosa di essenziale. L'impasse che ne consegue può essere affrontata solo accettando che l'approccio epistemologico, e i conseguenti strumenti, devono cambiare al variare del livello "di realtà" che si descrive e sulla quale si deve intervenire. In modo analogo ciò è già avvenuto in fisica quando è stato necessario cambiare assiomi e strumenti della cosiddetta fisica classica per descrivere i processi e i fenomeni che avvengono a livello atomico e sub-atomico. Così nacque la fisica quantistica che prendeva in conto, senza scartarlo come antinomico, l'aleatorio, l'incerto, il non lineare, il contraddittorio. Analogamente, al crescere della complessità, delle interferenze reciproche, dei processi iterativi, delle perturbazioni di sistema e dei fenomeni organizzativi, diversi ai vari livelli del vivente (dalla sintesi delle molecole all'emergenza della coscienza), è impossibile utilizzare un approccio riduzionistico e lineare (Morin E, 1990), pur utile in altre prospettive della medicina. Invece è necessario adottare un metodo scientifico non riduzionistico, multidimensionale e longitudinale, che includa - superandolo - quello riduzionistico, che possa descrivere e intervenire

sull'intero universo della complessità del singolo, nel suo divenire in un incessante susseguirsi di nuovi equilibri dinamici di instabilità in instabilità (World Health Organization, 2008). In quest'ambito, la linearità e il meccanicismo delle condizioni "steady-state", all'equilibrio, tipiche dell'epistemologia riduzionistica, non sono quindi cancellati ma sono considerati come condizioni particolari e semplificate. Per studiare in modo scientifico complessità e individuo, ovvero la personalizzazione delle cure, è quindi necessario cambiare prospettiva, entrando nella cosiddetta scienza della complessità e, nello specifico, nella medicina basata sulla complessità (Boccia S, 2012; Naylor S et al, 2010).

La medicina basata sulla complessità

La considerazione dell'individuo nella sua complessità organizzativa ordinata (fig.1), implica la caratterizzazione di n-variabili interagenti ed interferenti ad ogni livello considerato di organizzazione e tra tutti i livelli contemporaneamente. Tuttavia l'esistenza di diversi livelli organizzativi gerarchici implica anche un processo di emergenza di proprietà, presenti esclusivamente a livelli organizzativi superiori e che non sono presenti a livello dei componenti (per. es. il cuore ha proprietà elettrofisiologiche complesse ed ordinate che emergono solo nell'organo in toto ma non nelle singole cellule che lo compongono, come anche l'emergenza della coscienza è presente a livello di persona mentre i singoli neuroni non sono coscienti di loro stessi). Tale rete molto intricata di relazioni, interferenze, feed-back, azioni, iterazioni e retroazioni presenti a ciascun livello e tra i vari livelli (dal molecolare allo psico-sociologico e ambientale), sarebbe impossibile da gestire se i vari livelli organizzativi non fossero auto-regolanti e se non esistessero nel vivente delle proprietà di omeostasi e di controllo che tendono a contenere le possibili risposte di un sistema entro un intervallo ragionevolmente definibile. E' quindi possibile descrivere modelli di organizzazione e di emergenza, rappresentanti un superamento della visione positivistico-meccanicistica nella quale è possibile raggiungere un perfetto controllo unilaterale dei sistemi osservati ovvero non necessariamente e solo lineari, che siano di dimensioni finite e utilizzabili tramite l'individuazione di punti e snodi critici, senza bisogno di dover modellizzare e mappare tutto prima di poter fare deduzioni (Liu YY et al, 2013). Inoltre l'ulteriore introduzione del fattore tempo nella modellizzazione (il "divenire" del sistema), impone a tutto il processo un salto di livello qualitativo. Infatti la modellizzazione completa di un qualunque sistema impone la ricerca di meta-modelli che descrivano l'evoluzione nel tempo dei modelli di base con l'emergenza possibile di nuovi livelli di complessità nel corso del tempo, pur mantenendo i livelli di coerenza del sistema stesso. Per spiegare in termini più semplici: la modellizzazione dell'universo individuale di una persona sarà diversa in due momenti diversi della vita, ma l'individuo non perde la sua coerenza interna nonostante il suo divenire, per questo è necessario un meta-modello che descriva l'evoluzione dei modelli di primo ordine nel mantenimento della coerenza di base. Questa meta-modellizzazione è quella che può descrivere le transizioni tra diversi equilibri dei sistemi, e quindi consentire lo studio delle transizioni verso processi di malattia e/o di salute, siano essi stabili o transitori. Questa profonda evoluzione epistemologica comporta un cambiamento di obiettivi, strategie e metodi di ricerca, richiede rigore e gradualità e implica ripercussioni profonde non solo sulla nosologia medica ma anche sulla clinica stessa, anello connesso in profondità con l'epistemologia di base, e sull'organizzazione del contesto in cui tale clinica si esplica. Infatti la maturazione di questo nuovo approccio ha come conseguenza l'evoluzione da un modello di medicina

basata sulle evidenze, di tipo essenzialmente “reattivo”, focalizzata sull’osservazione cosiddetta “oggettiva” della più recente manifestazione clinica di una complessa rete di processi tra loro in relazione, a una medicina pro-attiva, basata sull’individuazione dell’intera rete di relazioni che comporta l’espressione nel tempo delle varie manifestazioni patologiche e sull’inclusione degli effetti dell’interazione e perturbazione reciproca tra medico e paziente nella costruzione della cura. Appare evidente, a questo livello di osservazione, che l’intervento terapeutico è mirato alle proprietà organizzative dei sistemi complessi che esprimono coerenze di “salute” o “malattia” e diventa essenzialmente preventivo. In termini più semplici, l’intervento consiste qui nell’induzione nel “sistema paziente” di nuovi processi, o meglio di nuove relazioni tra processi, che tendano al ripristino o al mantenimento di una coerenza di salute. In tale interazione l’alleanza terapeutica tra medico e paziente diventa parte stessa della cura perché non scindibile dalle osservazioni cosiddette “oggettive” del medico, come già sottolineato più sopra a proposito della medicina difensiva. Tale medicina, eminentemente clinica e di ricerca, è stata chiamata “P4 medicine” perché basata su 4 pilastri, tra loro strettamente interconnessi, interagenti mutualmente e quindi non separabili e non riducibili: predizione, prevenzione, personalizzazione e partecipazione (di pazienti e medici) (Auffray C et al, 2010; Hood L et al, 2012). La predizione è intesa come la conoscenza di markers o snodi critici di reti complesse che indichino caratteristici cambiamenti di fase in chiave di emergenza di proprietà organizzative, per poter sapere quando e come il sistema si stia orientando verso nuovi equilibri e quindi verso l’emergenza di stati patologici. La prevenzione viene intesa come l’induzione o il mantenimento nel “sistema paziente” di complessi processi di equilibrio che generano salute come proprietà emergente complessa, comunque essa sia definita dal paziente. Per questo motivo in questa medicina è inclusa la partecipazione del paziente, perché senza il suo contributo pro-attivo non solo non è possibile intervenire sul suo sistema complesso, ma non è neanche possibile sapere quale sia l’obiettivo preventivo o terapeutico. La partecipazione reciproca tra medico e paziente è invece necessaria per rendere coerente in un’unica strategia di alleanza terapeutica, l’epistemologia individuale di entrambi e prevede lo sviluppo e l’utilizzo di specifici strumenti di indagine e comunicazione. La personalizzazione si basa, oltre che sui punti precedenti, sulla comprensione degli specifici equilibri complessi del sistema in studio.

Proprio per la stretta, reciproca, circolare connessione tra questi fattori non separabili tra di loro, appare chiaro che la ristrutturazione epistemologica necessita di interventi simultanei sia nel settore di ricerca, che deve fornire le basi per comprendere il processo della complessità, sia nel settore clinico/relazionale dove questi processi devono essere osservati e riconosciuti nel rispetto della persona, ma anche nel settore organizzativo del sistema sanitario che deve essere costruito per servire la complessità della persona e per permettere alle due altre componenti di poter operare (De Toni AF et al, 2010).

Il settore della ricerca, quello clinico e quello organizzativo non possono essere separati, e costituiscono nel loro insieme ciò che possiamo chiamare la medicina basata sulla complessità. Infatti la costruzione di una relazione di cura epistemologicamente corretta e consapevole è indispensabile per una corretta individuazione, estrazione e analisi dei dati emersi da tale relazione. Contemporaneamente la disponibilità di dati sulla complessità del paziente è necessaria per costruire una relazione di cura che sia appropriata e inclusiva. Infatti, nelle scienze della complessità, come peraltro anche nella fisica quantistica, il soggetto sperimentatore è separato meno rigidamente dall’oggetto studiato che viene influenzato dallo sperimentatore stesso che ne diventa parte integrante in un unico sistema (dimensione costruttivista della conoscenza). Questo è vero a livello

ontologico, dove lo sperimentatore definisce, classifica e isola entità nosologiche entrando quindi con la propria soggettività in quella che viene chiamata “oggettività”, ed è vero anche a livello fenomenologico dove la relazione medico-paziente, e quindi il piano ad esempio dell’esperienza emotiva, diviene parte integrante delle cure in modo da esse indistinguibile. Inoltre sia la ricerca che la clinica si effettuano in un contesto organizzativo locale, e nell’ambito del sistema sanitario, che può facilitare o rendere difficoltosa/impossibile la gestione della personalizzazione delle cure in una rete di assistenza e di cure. Per questi motivi la realizzazione di un modello di medicina partecipativa e pro-attiva è prevedibile che riverberi la sua azione anche prevenendo la conflittualità medico-legale, attualmente in forte crescita.

Priorità operative della medicina basata sulla complessità

Sulla base di quanto detto, La medicina della complessità favorisce forme di integrazione fra approcci diversi, in parte di tipo quantitativo (anche evidence-based) ed in parte qualitativo, mettendoli in dialogo, restituendo loro una prospettiva ampia di interpretazione dei dati integrando le fonti multidimensionali con l’obiettivo di costruire una scienza inclusiva.

Nel settore della ricerca medica la considerazione della complessità implica l’individuazione di nuovi obiettivi e l’utilizzo di nuovi strumenti adatti a descrivere sistemi complessi, dando risposte che si traducano in vantaggi concreti (Auffray C et al, 2009; Price N et al, 2008).

Appaiono come prioritari:

1) focalizzare maggiormente i principi organizzativi dei sistemi studiati e le loro perturbazioni, più che mirare ad una mera predizione numerica degli eventi (Minati G, 2008);

2) costruire modelli di “fenotipi complessi” in cui includere tutti gli aspetti chiave dell’”universo individuo” nella loro evoluzione temporale, abbandonando le tassonomie classiche in cui un paziente è considerato per la sua diagnosi cosiddetta “principale” e marginalmente da co-morbidità (fig. 2) (Auffray C, Balling R et al. 2010; Bousquet J et al, 2011). In quest’ottica la malattia è una proprietà emergente dell’organizzazione di un universo individuale (Goh KI et al 2007; Park J et al, 2009). La grande quantità di dati, multidisciplinari e multidimensionali, necessari impone la costruzione di database integrati clinici, psico-sociologici, biologici, ambientali e la loro modellizzazione tramite la bioinformatica (fig. 3) (Kuhn KA et al, 2008; Ullman-Cullere MH et al, 2011; Maojo V et al, 2004; Weber GW et al, 2010). La modellizzazione e la nuova tassonomia che ne consegue può consentire di identificare nuovi markers biologici, clinici, comportamentali e sociologici di malattia oppure di individuare segnali di allarme precoci che predicano lo stato della progressione di una malattia o di un brusco cambiamento di fase nell’individuo (Scheffer M et al, 2009);

3) costruire meta-modelli di coerenza nell’evoluzione temporale dei modelli fenotipici complessi per includere la modellizzazione delle specifiche individualità che comprendono l’unicità reale degli individui comprendendo trasformazioni e processi che possono essere unici, irripetibili e/o irreversibili.

4) verificare la validità dei modelli di fenotipi complessi e dei meta-modelli con sperimentazioni cliniche “ad hoc” di intervento di tipo evidence-based ma anche sistemico-induttivo sui nodi critici delle mappe costruite con la modellizzazione di cui ai punti precedenti.

Mentre esistono già esempi di successo nella prospettiva dei fenotipi complessi (tra gli altri, in ambito pneumologico (Agustí A et al, 2011; Muskulus M et al, 2010; Frey U et al, 2005), allergologico (Bousquet J, Anto J, Auffray C, et al, 2011), oncologico (Madhavan S et al, 2011), psichiatrico (He Y et al, 2012; Sun MG et al, 2011; Roque FS; Jia P et al, 2011; Stapelberg NJ et al, 2011; Tretter F et al, 2011; Tretter F et al, 2012), rimane esplorativo lo studio della metamodellizzazione.

Nel settore clinico/applicativo e relazionale, la considerazione della complessità necessita di una relazione tra medico e paziente che sia orientata a questo scopo e quindi implica una formazione specifica (systems medicine e systems biology, teoria della sistemica, gruppi di case-review inter-disciplinare, gruppi di auto-formazione tra professionisti, scrittura auto-biografica, counselling sistemico, medicina narrativa, ecc). Le priorità in tale settore appaiono essere:

- 1) la definizione e l'utilizzo di modelli clinici di tipo inclusivo, non ricercando la singola o principale causa di un quadro marginalizzando le comorbidità, ma ricercando e soppesando l'intera rete di interazioni tra elementi clinici coesistenti anche molto diversi che portano all'emergenza di un quadro clinico unico e caratteristico e - ove possibile - intervenendo sugli snodi critici.

- 2) lo sviluppo dell'approccio interdisciplinare nelle cure, anche utilizzando strumenti concreti come le case-review sessions interdisciplinari.

- 3) la definizione di nuovi modelli di alleanza terapeutica in cui medico e paziente, nelle loro reciproche possibilità e competenze, siano entrambi:

- a) coscienti della complessità della persona dalle basi biologiche fino alla sua relazione con l'ambiente fisico, sociale e psicologico, includendo l'ambiente familiare, nell'ottica che persona e ambiente sono due aspetti non separabili della stessa realtà che da una parte costituiscono l'altro e sono reciprocamente costruiti dall'altro (auto-eco-organizzazione);

- b) coinvolti attivamente e coscientemente nella relazione terapeutica, perché tutto quello che viene osservato e comunicato come "dato" (sia dal medico che dal paziente) può essere osservato e rilevato solo in maniera soggettiva;

- c) disponibili alla responsabilità attiva del paziente mettendolo al centro delle proprie decisioni sulla salute, mediante un consapevole ed equilibrato uso dell'alleanza terapeutica, condividendo gli obiettivi terapeutici, i percorsi diagnostici e le cure, avendolo adeguatamente edotto sui vantaggi, svantaggi, certezze e incertezze offerte dalle evidenze scientifiche disponibili.

Per poter attuare i punti precedenti, è necessario che il contesto organizzativo si moduli adeguatamente. Nel settore dell'organizzazione dei servizi sanitari è quindi necessario dare la misura della complessità individuale ad un sistema sanitario che è esso stesso complesso, in rete, i cui nodi (territorio, ospedale, associazioni, enti amministrativi) possono interagire e complementarsi a vicenda, oppure agire in contrasto fino alla paralisi (De Toni AF et al, 2005). Elemento non rinunciabile è il superamento dell'impianto organizzativo attuale, meramente aziendalistico che considera il paziente come oggettivato e la salute come una cosa da produrre, per volgersi ad un sistema che risponda alle esigenze dell'utenza intesa come partecipante al processo di cura per co-generare o co-ripristinare salute. In questa ottica le priorità sono:

- 1) Organizzare in rete l'interdisciplinarietà e facilitare il prendersi cura della complessità di ciascun paziente. A tale scopo possono essere particolarmente utili: l'aumento del tempo a disposizione per ciascun paziente (riduzione del numero dei pazienti per medico, in ospedale e sul territorio), la condivisione dei dati sanitari dei pazienti tra i nodi interdisciplinari della rete (database condivisi, cartella sanitaria

elettronica unica, protocolli formali di scambio di informazioni tra realtà sanitarie), la creazione di gruppi di lavoro condivisi fra ospedale e territorio (medici di famiglia).

2) Costruire un osservatorio permanente, anche strutturato in rete, per la definizione dei fenotipi complessi e per seguirne l'evoluzione nel tempo in particolare intercettando precocemente i processi di salute e i loro cambiamenti di fase verso processi patologici. Questo potrebbe essere realizzato mediante un potenziamento delle cure primarie sul territorio e/o anche creando presidi di rilevamento locali, adattati alle specifiche e variabili necessità locali/ambientali anche mediante la compartecipazione dei pazienti.

3) Investire sulla prevenzione intesa come costruzione di un ambiente individuale bio-psico-socio-ambientale salutogenico, anche mediante la creazione di reti interdisciplinari sul territorio (medici di medicina generale, specialisti -anche tramite teleconsulto-, psicologi, sociologi, ecologi, infermieri, ecc.) e la formazione della popolazione mediante corsi mirati sulla complessità del mantenimento della salute;

4) Garanzia di tempi, opportunità, e risorse, per una formazione adeguata in medicina basata sulla complessità in ambito universitario, post-laurea e di formazione continua.

Risultati attesi dallo sviluppo della medicina basata sulla complessità

Da uno sviluppo coordinato di una medicina basata sulla complessità, si attende innanzitutto la capacità di estendere l'efficacia delle cure ai soggetti attualmente classificati come "non-responder", ovvero a coloro che non rispondono alle cure (ancora la maggioranza dei pazienti), con un conseguente miglioramento degli indicatori di salute e di qualità di vita. A questo obiettivo contribuiranno anche le strategie preventive in ottica sistemica (il mantenimento o la costruzione di processi sistemici di salute) e l'organizzazione di una rete per l'intercettazione precoce dei segnali di cambiamento in senso patologico di equilibri sistemici individuali e di popolazione. Il coinvolgimento pro-attivo di pazienti e familiari, e la costruzione di nuovi modelli di alleanza terapeutica dovrebbero comportare una maggiore soddisfazione dei pazienti, e delle loro famiglie, che parteciperebbero in modo responsabile al proprio percorso curativo, nonché una maggiore soddisfazione del personale dedicato alle cure con un migliore funzionamento del sistema ospedaliero e sanitario in generale. L'integrazione anch'essa pro-attiva tra ospedale e territorio, in un'ottica di risposta sistemica ad un problema complesso, porterà a un miglioramento del funzionamento del sistema sanitario con la riduzione della spesa sanitaria mediante la riduzione del contenzioso medico-legale data dal riassetto dell'alleanza terapeutica e dalla personalizzazione delle cure, la riduzione dei ricoveri e della spesa per farmaci e presidi che sarebbero impiegati in modo più mirato nei fenotipi complessi. Nel mondo della ricerca e della didattica si aprono invece nuove possibilità di attrazioni di fondi con i programmi quadro della comunità europea che stanno dando sempre maggior importanza all'argomento di una medicina sistemica.

Criticità previste

In medicina, il mutamento epistemologico nella direzione della complessità, come si è visto, comporta interventi multilivello coordinati dalla strutturazione del sapere, alla ricerca, alla clinica, all'organizzazione dei sistemi sanitari. Il cambiamento in generale, ma in particolare di un elemento come l'epistemologia, così fondante finanche l'immagine di identità personale, è uno degli obiettivi più difficili da perseguire e da ottenere. In questo si possono attendere resistenze personali da parte di medici e di pazienti, legati alla cultura di popolo, di professione, di famiglia e personale che lega a parametri epistemologici accettati oltre che ad abitudini lavorative e tradizioni consolidate. La necessità di una formazione non breve e di modificare prassi quasi automatiche sono altri elementi che possono portare resistenza al cambiamento. Queste difficoltà possono essere affrontate tramite la diffusione della nuova epistemologia con approccio "bottom-up", auto-organizzativo, dal basso in varie realtà locali, attraverso le persone più motivate al cambiamento.

Inoltre ci sono difficoltà legate alla natura stessa della scienza della complessità che è materia difficile, interdisciplinare, articolata e soprattutto dai contorni sfumati, essendo una scienza in via di formazione e consolidamento. Da questo punto di vista la necessità di un punto di riferimento istituzionale, condiviso con tutte le discipline che si occupano di complessità in medicina, appare evidente per facilitare la possibilità di avere un'unica voce armonica e autorevole, scientificamente e rigorosamente fondata, nonché per dare la possibilità alla medicina basata sulla complessità di svilupparsi e di crescere con un'identità e principi comuni e chiaramente espressi e con azioni di formazione coordinate, capillari e adeguate agli scopi che si prefigge la medicina basata sulla complessità.

Altra fonte problematica per lo sviluppo della medicina basata sulla complessità è la necessità di investimenti iniziali, non trascurabili, in termini di formazione, tempo, energie personali e di sistema, e - non ultimo - denaro. Tuttavia i benefici attesi dalla realizzazione del nuovo impianto che rispondono alle maggiori criticità attuali della medicina (la necessità di una personalizzazione delle cure, l'urgenza di disinnescare la crescente ondata di conflitto medico-legale, il bisogno di contenere la spesa sanitaria e di avere una migliore ecologia di vita) è prevedibile che facciano da motore per il superamento delle difficoltà qui tratteggiate.

Conclusioni

La personalizzazione delle cure, obiettivo considerato prioritario e urgente in medicina, è un processo che necessita di un approccio che non sia cieco alla complessità bio-psico-socio-ambientale delle persone e che ne determina l'individualità. In questa chiave l'epistemologia della complessità appare come lo strumento di scelta, perché il riduzionismo è inadatto all'estrema eterogeneità e complessità dell'individuo. Sotto la spinta dell'emergenza della complessità nel "sistema vivente uomo", ormai ingestibile con i vecchi paradigmi, molte iniziative puntuali sono state realizzate in diversi ambiti (dalla systems biology alla psiconeuroendocrinoimmunologia e alla systems medicine, dall'organizzazione al management, dalle pratiche narrative a quelle partecipative). Tuttavia la profondità e l'estensione degli interventi necessari per il cambiamento epistemologico richiesto configura la necessità della nascita di ponti tra le varie iniziative, visioni, sensibilità, ovvero una vera e propria grande, unitaria, iniziativa di medicina basata sulla complessità che, mettendo in comune nuovi principi assiomatici, permetta

interventi strategici differenziati e coordinati a livello di strutturazione della conoscenza, della didattica, della formazione permanente, della ricerca, della clinica e dell'organizzazione dei sistemi sanitari. In questo senso i tempi sembrano maturi per un'evoluzione di un panorama fin qui auto-organizzato in maniera parcellare e pressoché separato. Dalla relazione attiva e dall'agire coordinato di tali risorse esistenti e in formazione è verosimile l'emergenza di nuove proprietà collettive pertinenti al mondo della sanità e della complessità in medicina.

Il cambiamento che si impone è profondo, non indolore, e necessita di tempi medio-lunghi ma il miglior funzionamento del sistema con aumento dell'appropriatezza, riduzione dei ricoveri, riduzione del contenzioso medico legale, maggior soddisfazione dell'utenza e degli operatori, riduzione della spesa farmacologica, potrebbero ripagare ampiamente gli sforzi e gli investimenti iniziali non trascurabili.

Allora potremo veramente dire, con il sovrano di "Cittadella" di Antoine de Saint-Exupéry: "E sei talmente nobile se comprendi, se domini col tuo semplice amore l'intelligenza dei logici, giacché essi non comprendono la città ma la dividono. Per loro qui c'è una prigione, là un ospedale, là una casa dei loro amici e anche questa la scompongono nel loro animo; in essa vedono una camera, poi un'altra, poi un'altra ancora. E non solo le camere, ma in ognuna quest'oggetto, quest'altro oggetto, quest'altro ancora. Poi l'oggetto stesso lo fanno sparire. E che faranno di questi materiali con i quali non vogliono costruire nulla? Ma tu, sentinella, se vigili, sei in contatto con la città abbandonata alle stelle. Per te non esiste né quella casa, né quest'altra, né quell'ospedale, né quel palazzo. Ma la città.". Questa vigilanza della sentinella è valida per tutta la medicina, dalla ricerca alla clinica, all'organizzazione dei sistemi di cura. Finalmente riprenderemo a progredire, innovando gli strumenti e ampliando la nostra capacità visiva scientifica e umana per poter vedere il singolo, per considerare l'Uomo nella sua unità di Persona.

Figura 1. Schema semplificato di organizzazione sistemica del vivente.

Ogni livello organizzativo gerarchico ha proprietà emergenti specifiche ed è in relazione con e compenetra tutti gli altri. Questo schema è meglio rappresentato senza margini netti tra livelli, come delle sfere gassose che si compenetrano a vicenda Da ref. (Pristipino C., 2012)

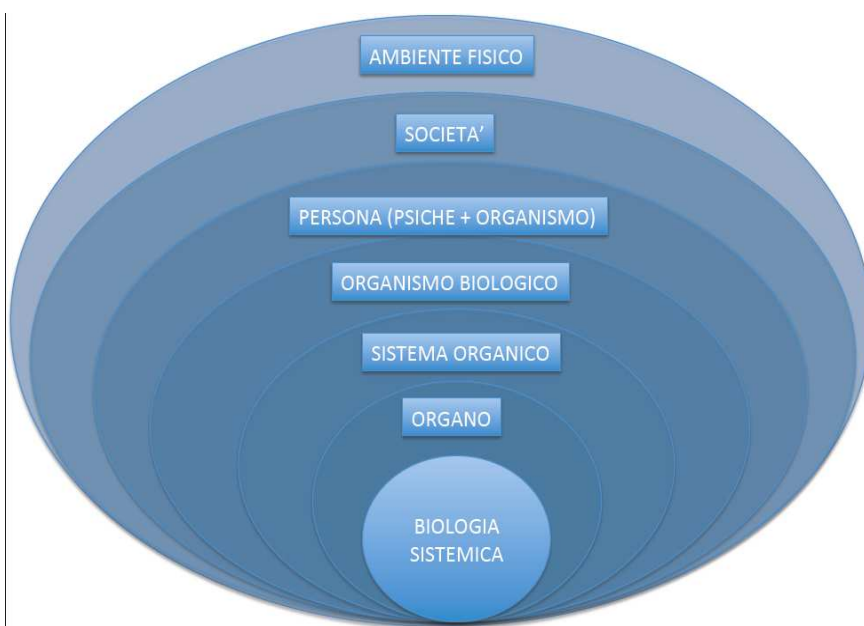
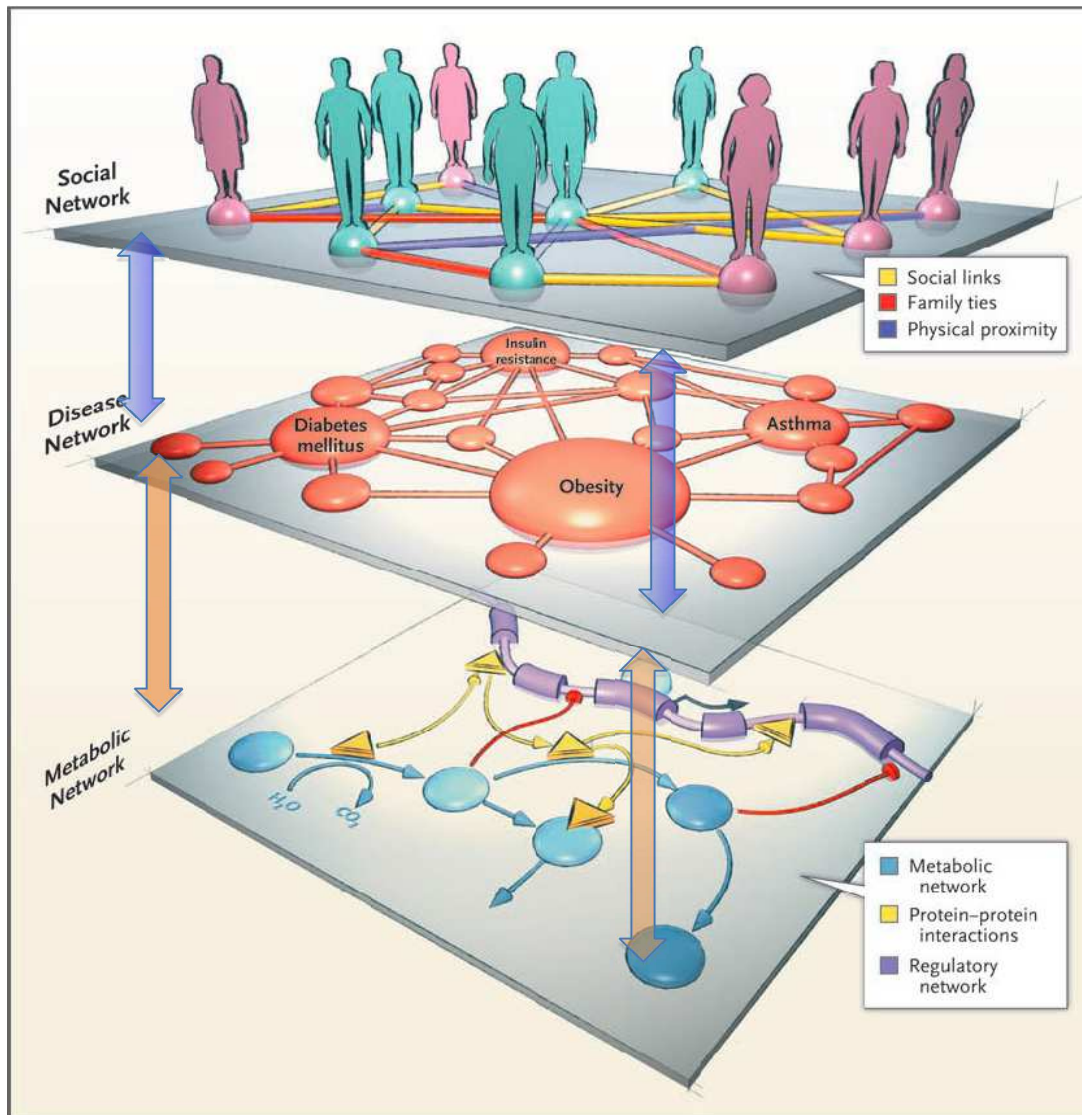


Figura 2. Fenotipi complessi di malattia come rete di relazioni intra ed inter dimensionali.

Nel modello classico le manifestazioni di malattia sono considerate entità separate tra di loro, eventualmente coesistenti come comorbidità. In realtà tali manifestazioni finali sono spesso espressione di complessi processi comuni, iterativi, influenzanti e perturbanti a vicenda a livello molecolare (strato inferiore), clinico (strato medio), sociale (strato superiore) e ambientale (reti interdimensionali). Inoltre tali livelli dimensionali essendo variamente in relazione tra di loro, creano una rete interdimensionale specifica per ogni paziente (frecche verticali). La descrizione a livello individuale di tali complesse relazioni permette una descrizione di ogni specifico “sistema paziente” in un fenotipo complesso multidimensionale che è più propriamente quello generante e/o modulante le diverse manifestazioni di malattia che emergeranno nel tempo. Mod. da ref. (Barabási AL., 2007).



Bibliografia

- Auffray C, Chen Z, Hood L. 2009. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med*, vol. 1, 2.
- Auffray C, Charron D, Hood L. 2010. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med*, vol. 2, 57.
- Auffray C, Balling R, Benson M, et al. 2010. From Systems Biology to Systems Medicine, European Commission, DG Research, Directorate of Health. Brussels 14-15 June 2010. Workshop report. [ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/health/docs/final-report-systems-medicine-workshop_en.pdf]
- Agustí A, Sobradillo P, Celli B. 2011. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and p4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med*; vol.183, 1129-1137
- Barabási AL. 2007. Network medicine--from obesity to the "diseasome". *N Engl J Med*;vol.357, 404-407.
- Boccia S. 2012. Personalized health care: the hope beyond the hype. *Italian Journal of Public Health*; 9:e8688-1 -e8688-2.
- Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. 2011. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med*; vol.3, 43.
- Bousquet J, Anto J, Auffray C, et al. 2011. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy*; vol.66, 596–604.
- Brink JA. 2010. The art and science of medical guidelines: what we know and what we believe. *Radiology*; vol. 254, 20-1.
- Charon R, Wyer P, NEBM Working Group. 2008. Narrative evidence based medicine. *Lancet*; vol.371, 296-7.
- De Toni AF, Comello L. 2005. Prede o ragni. Uomini e organizzazioni nella ragnatela della complessità. UTET, Torino.
- De Toni AF, Giacomelli Battiston F, Ivis S. 2010. Il mondo invisibile dei pazienti fragili. La fragilità interpretata dalla medicina di famiglia mediante la teoria della complessità. UTET, Torino.
- Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. 2005. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature*; vol.438, 667-670.
- Goh K I , Cusick ME , Valle D , Childs B , Vidal M , Barabasi AL. 2007. The human disease network. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*; vol. 104, 8685–8690.
- He Y, Yu Z, Giegling I, et al. 2012. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Trans. Psychiatry*, vol.2: e149; doi:10.1038/tp.2012.76.
- Hood L, Flores M. 2012. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol*; vol.29, 613-24.
- Jia P, Kao CF, Kuo PH, Zhao Z. 2011. A comprehensive network and pathway analysis of candidate genes in major depressive disorder. *BMC Syst. Biol.*; vol.5, S12.
- Kudenchuk PJ, Redshaw JD, Stubbs BA, et al. 2012. Impact of Changes in Resuscitation Practice on Survival and Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resulting From Nonshockable Arrhythmias. *Circulation*; vol. 125, 1787-94.
- Kuhn KA, Knoll A, Mewes HW, Schwaiger M, et al. 2008. Informatics and medicine - from molecules to populations. *Methods Inf. Med*; vol.47, 283-295.
- Liu YY, Slotine JJ, Barabási AL. 2013. Observability of complex systems. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A.*; vol. 110, 2460-5.
- Madhavan S, Gusev Y, Harris M, et al. 2011. G-DOC: a systems medicine platform for personalized oncology. *Neoplasia*; vol.13, 771-83.

- Maojo V, Martin-Sanchez F. 2004. Bioinformatics: towards new directions for public health. *Methods Inf. Med.*; vol.43, 208-214
- Medina MÁ. 2013. Systems biology for molecular life sciences and its impact in biomedicine. *Cell Mol Life Sci*; vol. 70, 1035-53.
- Morin E. 1990. *Introduction à la pensée complexe*. ESF editeur, Paris.
- Minati G. 2008. *New approaches for modelling emergence of collective phenomena*. Polimettrica, Milano.
- Anderson PW. 1972. More is different. *Science*; vol. 177, 393-396
- Muskulus M, Slatk AM, Sterk PJ, Verduyn-Lunel S. 2010. Fluctuations and determinism of respiratory impedance in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J App. Physiol.*; vol.109, 1582-1591.
- Naylor S, Chen JY. 2010. Unraveling human complexity and disease with systems biology and personalized medicine. *Per Med*; vol. 7, 275-289.
- Park J, Lee DS, Christakis NA, Barabási AL. 2009. The impact of cellular networks on disease comorbidity. *Mol. Syst. Biol.*; vol.5; 262.
- Price N, Edelman L, Lee I, et al. 2008. *Genomic and Personalized Medicine: from Principles to Practice*. Edited by Ginsburg G, Willard H. Elsevier, New York.
- Pristipino C. 2012. Systems medicine as a scientific method for individualizing therapies in cardiology. *Monaldi Arch Chest Dis.*; vol. 78, 3-5.
- Roque FS, Jensen PB, Schmock H, et al. Using Electronic Patient Records to Discover Disease Correlations and Stratify Patient Cohorts. *PLoS Comput. Biol.* 7: e1002141
- Scheffer M, Bascompte J, Brock WA, et al. 2009. Early-warning signals for critical transitions. *Nature*; vol. 461, 53-59.
- Sun MG, Kim PM. 2011. Evolution of biological interaction networks: from models to real data. *Genome Biol*; vol.12, 235.
- Stapelberg NJ, Neumann DL, Shum DH, McConnell H, Hamilton-Craig I. 2011. A topographical map of the causal network of mechanisms underlying the relationship between major depressive disorder and coronary heart disease. *Aust N Z J Psychiatry*; vol.45, 351-69.
- Tretter F, Gebicke-Haerter PJ, van der Heiden U, Rujescu D, Mewes HW, Turck CW. 2011. Affective Disorders as Complex Dynamic Diseases – a Perspective from Systems Biology Pharmacopsychiatry; vol.44, S2 – S8
- Tretter F., van der Heiden U, Rujescu D, Pogarell O. 2012. Computational Modelling of Schizophrenic Symptoms: Basic Issues. *Pharmacopsychiatry*; vol.45, S2–S11
- Ullman-Cullere MH, Mathew JP. 2011. Emerging landscape of genomics in the electronic health record for personalized medicine. *Hum. Mutat.*; vol.32, 512-516.
- Vikman S, Airaksinen KE, Tierala I, et al. 2004. Improved adherence to practice guidelines yields better outcome in highrisk patients with acute coronary syndrome without ST elevation: findings from nationwide FINACS studies. *J Intern Med*; vol. 256, 316-23.
- Von Bertalanffy L. 1968. *General system theory. Development, Applications*. George Braziller, New York.
- Weber GW, Taylan P, Akteke-Öztürk B, Uğur Ö. 2010. Mathematical and data mining contributions to dynamics and optimization of gene-environment networks. In: *Crossing in Complexity*. Licata I and Sakaji A Ed, Nova Science Publishers. New York; pp 151-180.
- World Health Organization. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: WHO; <http://www.who.int/nmh/Actionplan--PC--NCD--2008pdf>