

SP

SISTEMA
PENALE

FASCICOLO

10/2021

COMITATO EDITORIALE Giuseppe Amarelli, Roberto Bartoli, Hervè Belluta, Michele Caianiello, Massimo Ceresagastaldo, Adolfo Ceretti, Cristiano Cupelli, Francesco D'Alessandro, Angela Della Bella, Gian Paolo Demuro, Emilio Dolcini, Novella Galantini, Mitja Gialuz, Glauco Giostra, Antonio Gullo, Stefano Manacorda, Vittorio Manes, Luca Masera, Anna Maria Maugeri, Melissa Miedico, Vincenzo Mongillo, Francesco Mucciarelli, Claudia Pecorella, Marco Pelissero, Lucia Riscato, Marco Scoletta, Carlo Sotis, Costantino Visconti

COMITATO SCIENTIFICO (REVISORI) Alberto Alessandri, Silvia Allegrezza, Ennio Amodio, Gastone Andreatza, Ercole Aprile, Giuliano Balbi, Marta Bargis, Fabio Basile, Alessandra Bassi, Teresa Bene, Carlo Benussi, Alessandro Bernardi, Marta Bertolino, Rocco Blaiotta, Manfredi Bontempelli, Renato Bricchetti, David Brunelli, Carlo Brusco, Silvia Buzzelli, Alberto Cadoppi, Lucio Camaldo, Stefano Canestrari, Giovanni Canzio, Francesco Caprioli, Matteo Caputo, Fabio Salvatore Cassibba, Donato Castronuovo, Elena Maria Catalano, Mauro Catenacci, Antonio Cavaliere, Francesco Centonze, Federico Consulich, Stefano Corbetta, Roberto Cornelli, Fabrizio D'Arcangelo, Marcello Daniele, Gaetano De Amicis, Cristina De Maglie, Alberto De Vita, Ombretta Di Giovine, Gabriella Di Paolo, Giandomenico Dodaro, Massimo Donini, Salvatore Dovere, Tomaso Emilio Epidendio, Luciano Eusebi, Riccardo Ferrante, Giovanni Fiandaca, Giorgio Fidelbo, Carlo Fiorio, Roberto Flor, Luigi Foffani, Désirée Fondaroli, Gabriele Fornasari, Gabrio Forti, Piero Gaeta, Marco Gambardella, Alberto Gargani, Loredana Garlati, Giovanni Grasso, Giulio Illuminati, Gaetano Insolera, Roberto E. Kostoris, Sergio Lorusso, Ernesto Lupo, Raffaello Magi, Vincenzo Maiello, Grazia Mannozi, Marco Mantovani, Marco Mantovani, Luca Marafioti, Enrico Marzaduri, Maria Novella Masullo, Oliviero Mazza, Claudia Mazzucato, Alessandro Melchionda, Chantal Meloni, Vincenzo Militello, Andrea Montagni, Gaetana Morgante, Lorenzo Natali, Renzo Orlandi, Luigi Orsi, Francesco Palazzo, Carlo Enrico Paliero, Lucia Parlato, Annamaria Peccioli, Chiara Perini, Carlo Piergallini, Paolo Pisa, Luca Pistorelli, Daniele Piva, Oreste Pollicino, Domenico Pulitanò, Serena Quattrococo, Tommaso Rafaraci, Paolo Renon, Maurizio Romanelli, Gioacchino Romeo, Alessandra Rossi, Carlo Ruga Riva, Francesca Ruggieri, Elisa Scaroina, Laura Scomparin, Nicola Selvaggi, Sergio Seminara, Paola Severino, Rosaria Sicurella, Piero Silvestri, Fabrizio Siracusano, Andrea Francesco Tripodi, Giulio Ubertis, Antonio Vallini, Gianluca Varraso, Vito Velluzzi, Paolo Veneziani, Francesco Viganò, Daniela Vighè, Francesco Zacchè, Stefano Zirulia

REDAZIONE Francesco Lazzeri (coordinatore), Enrico Andolfatto, Enrico Basile, Silvia Bernardi, Carlo Bray, Pietro Chiaraviglio, Stefano Finocchiaro, Beatrice Fragasso, Alessandra Galluccio, Cecilia Pagella, Tommaso Trincherà, Maria Chiara Ubiali

Sistema penale (SP) è una rivista *online*, aggiornata quotidianamente e fascicolata mensilmente, ad accesso libero, pubblicata dal 18 novembre 2019.

La *Rivista*, realizzata con la collaborazione scientifica dell'Università degli Studi di Milano e dell'Università Bocconi di Milano, è edita da Progetto giustizia penale, associazione senza fine di lucro con sede presso il Dipartimento di Scienze Giuridiche "C. Beccaria" dell'Università degli Studi di Milano, dove pure hanno sede la direzione e la redazione centrale. Tutte le collaborazioni organizzative ed editoriali sono a titolo gratuito e agli autori non sono imposti costi di elaborazione e pubblicazione.

La *Rivista* si uniforma agli standard internazionali definiti dal *Committee on Publication Ethics* (COPE) e fa proprie le relative linee guida.

I materiali pubblicati su *Sistema Penale* sono oggetto di licenza CC BY-NC-ND 4.00 International. Il lettore può riprodurli e condividerli, in tutto o in parte, con ogni mezzo di comunicazione e segnalazione anche tramite collegamento ipertestuale, con qualsiasi mezzo, supporto e formato, per qualsiasi scopo lecito e non commerciale, conservando l'indicazione del nome dell'autore, del titolo del contributo, della fonte, del logo e del formato grafico originale (salve le modifiche tecnicamente indispensabili).

Il testo completo della licenza è consultabile su <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Peer review I contributi che la direzione ritiene di destinare alla sezione "Articoli" del fascicolo mensile sono inviati a un revisore, individuato secondo criteri di rotazione tra i membri del Comitato scientifico, composto da esperti esterni alla direzione e al comitato editoriale. La scelta del revisore è effettuata garantendo l'assenza di conflitti di interesse. I contributi sono inviati ai revisori in forma anonima. La direzione, tramite la redazione, comunica all'autore l'esito della valutazione, garantendo l'anonimato dei revisori. Se la valutazione è positiva, il contributo è pubblicato. Se il revisore raccomanda modifiche, il contributo è pubblicato previa revisione dell'autore, in base ai commenti ricevuti, e verifica del loro accoglimento da parte della direzione. Il contributo non è pubblicato se il revisore esprime parere negativo alla pubblicazione. La direzione si riserva la facoltà di pubblicare nella sezione "Altri contributi" una selezione di contributi diversi dagli articoli, non previamente sottoposti alla procedura di *peer review*. Di ciò è data notizia nella prima pagina della relativa sezione.

Di tutte le operazioni compiute nella procedura di *peer review* è conservata idonea documentazione presso la redazione.

Modalità di citazione Per la citazione dei contributi presenti nei fascicoli di *Sistema penale*, si consiglia di utilizzare la forma di seguito esemplificata: N. COGNOME, *Titolo del contributo*, in *Sist. pen. (o SP)*, 1/2020, p. 5 ss.

ASPETTANDO IL NUOVO DELITTO DI DISASTRO SANITARIO. UNA RIFLESSIONE SUL RUOLO DELL'EVIDENZA EPIDEMIOLOGICA, TRA CAUSAZIONE E PROBABILITÀ

di Alexander Harry Bell

La riforma dei reati agroalimentari, attualmente in discussione presso la Commissione Giustizia della Camera, prevede l'inserimento nel codice penale di un nuovo delitto di disastro sanitario, da applicarsi in caso di verifica di un numero minimo di eventi lesivi. Nelle intenzioni dei riformatori, il delitto dovrebbe poter essere accertato sulla base della sola evidenza epidemiologica. Sebbene non possa certo negarsi il ruolo spesso decisivo dell'epidemiologia nella scoperta di relazioni schiettamente causali, è altresì vero, tuttavia, che uno studio epidemiologico non riesce quasi mai a quantificare il numero esatto di eventi lesivi che sono stati provocati dall'esposizione a un certo fattore di rischio. Neanche gli studi architettati a regola d'arte, infatti, sono in grado di stabilire con precisione in che misura la stima degli eccessi di mortalità eventualmente osservati sia stata condizionata da errori sistematici (come la presenza di eventuali fattori di confondimento non sufficientemente controllati o la commissione di errori nella selezione dei soggetti che partecipano allo studio) o dalla casuale variabilità dei dati. Questo limite euristico – che è fisiologicamente connaturato all'evidenza statistica osservazionale e che gli strumenti metodologici dell'epidemiologia possono solo limitare, ma mai annullare – potrebbe costituire un serio ostacolo all'uso della (sola) prova epidemiologica per l'accertamento della causalità collettiva richiesta dal nuovo disastro sanitario, soprattutto in caso di studi su popolazioni di piccole dimensioni, quando gli eccessi di mortalità osservati riguardano un ristretto numero di casi e quando l'esposizione addebitabile all'imputato ha avuto breve durata. Grandi popolazioni, eccessi di mortalità estremamente rilevanti e periodi di esposizione prolungati nel tempo, viceversa, sdrammatizzerebbero grandemente il problema.

SOMMARIO: 1. Il nuovo delitto di disastro sanitario: una figura pensata per dare autonomo rilievo agli eccessi di mortalità registrati dall'epidemiologia. – 2. Il ruolo dell'evidenza epidemiologica nella scoperta dei determinanti delle malattie. Una riflessione epistemologica a cavallo tra causazione e probabilità. – 2.1. Il superamento del paradigma deterministico e l'avvento della causalità indeterministica. – 2.2. Le teorie probabilistiche della causalità e il fallimento del programma di riduzione della causa a mero "probability raiser". – 2.3. Il superamento dell'approccio (meramente) probabilistico e l'importanza di conoscere il meccanismo causale: la posizione di Wesley Salmon e le teorie neomeccanicistiche. – 2.4. Il principio metodologico dello "strength through combining". – 2.5. Una prima conclusione utile per il giudice penale. L'evidenza epidemiologica è importante, ma non basta: per provare l'idoneità causale di un fattore occorre combinare diversi tipi di evidenza (e poter almeno ipotizzare un plausibile meccanismo d'azione). – 3. "Quanti casi di malattia sono stati causati dall'esposizione?": le risposte che può (e non può) dare l'epidemiologia. – 3.1. Come si misura l'occorrenza di malattia: il rischio, la proporzione di incidenza e il tasso di incidenza. – 3.2. Come si misura l'effetto dell'esposizione: il rischio relativo e la frazione attribuibile.

– 3.3. Perché è sbagliato trattare la frazione attribuibile come se implicasse una precisa inferenza causale. – 3.4. La “morale epidemiologica”: le misure usualmente impiegate per riassumere gli esiti degli studi condotti sui dati osservazionali non si prestano a interpretazioni basate su logiche semplificate e lineari. – 4. La “morale penalistica”: una breve riflessione finale.

1. Il nuovo delitto di disastro sanitario: una figura pensata per dare autonomo rilievo agli eccessi di mortalità registrati dall’epidemiologia.

1.1. A sei anni di distanza dall’introduzione del delitto di disastro ambientale, il codice penale potrebbe presto arricchirsi di una *nuova figura di disastro*.

La Commissione Giustizia della Camera sta infatti completando l’attività istruttoria sul disegno di legge governativo n. 2427, che mira a riordinare l’intero sistema delle norme in materia di sicurezza alimentare e di tutela della salute pubblica¹, e che contempla, tra le varie novità, l’introduzione di un’innovativa ipotesi di *disastro sanitario*, che il ddl, attingendo da un progetto di riforma elaborato nel 2015 dalla Commissione Caselli², formula in questi termini (art. 445-*bis* c.p.): “Quando dai fatti di cui agli articoli

¹ Il ddl si propone di intervenire secondo tre linee direttrici, che riguardano (i) l’elaborazione di un sistema di tutele crescenti della sicurezza alimentare, con la tutela minima affidata a illeciti di natura contravvenzionale e delittuosa collocati extra-codice, e quella massima alle severe sanzioni previste dai delitti del codice penale posti a presidio della salute pubblica; (ii) l’organizzazione di un nuovo sistema sanzionatorio delle frodi alimentari; e (iii) l’allargamento della responsabilità amministrativa degli enti al settore dei reati in materia alimentare. Per un primo commento ai punti principali della riforma, v. CASTRINUOVO, [La riforma dei reati a tutela della salute pubblica e della sicurezza alimentare. Appunti sul d.d.l. 2427](#), in *Dir. pen. cont. – Riv. trim.*, n. 4/2020, p. 166 e ss.

² La figura di disastro sanitario proposta nel 2015 ricalcava, a sua volta, una precedente versione dello stesso delitto che era stata prospettata in un progetto di riforma elaborato nel 2009 dalla Commissione Donini (il relativo articolato e la relazione di accompagnamento sono pubblicati in *Cass. pen.*, 2010, pp. 4457 ss.). Tra gli approfondimenti dedicati a questa nuova ipotesi di disastro, per come formulata dallo schema di ddl della Commissione Caselli e prima ancora dalla Commissione Donini, si vedano CORBETTA, *Brevi note a margine della riforma dei delitti alimentari contro la salute pubblica*, in *Dir. pen. processo*, 11, 2015, pp. 1434 e ss.; CUPELLI, [Il cammino verso la riforma dei reati in materia agroalimentare](#), in *Dir. pen. cont.*, 2 novembre 2015; DONINI, [Il progetto 2015 della Commissione Caselli. Sicurezza alimentare e salute pubblica nelle linee di politica criminale della riforma dei reati agroalimentari](#), in *Dir. pen. cont. – Riv. trim.*, 2016, n. 1, pp. 21-22; ID., *Reati di pericolo e salute pubblica. Gli illeciti di prevenzione alimentare al crocevia della riforma penale*, in *Riv. trim. dir. pen. econ.*, 2013, pp. 84-87; ID., *La riforma dei reati alimentari: dalla precauzione ai disastri. Per una modellistica pentapartita degli illeciti in materia di salute e sicurezza alimentare*, in Biscotti – Lamarque (a cura di), *Cibo e acqua. Sfide per il diritto contemporaneo. Verso e oltre Expo 2015*, Torino, 2015, pp. 35-36; MASERA, *Ancora sulla qualificazione penalistica dell’evidenza epidemiologica. Perché anche nella società del rischio è legittimo il ricorso al diritto penale d’evento*, in *Quest. Giust.*, 10 marzo 2017, pp. 21-25; TOSCANO, *Bene giuridico e modelli di tutela nella disciplina degli illeciti alimentari: riflessioni de iure condendo (anche) nella prospettiva della riserva di codice*, in *La legislazione penale*, 4 febbraio 2019, pp. 28 e ss. Per una lettura delle fattispecie incriminatrici poste a tutela della salute pubblica, già oggi contemplate al Capo II del Titolo VI del codice penale, in termini di disastro sanitario, v. GARGANI, *Reati contro l’incolumità pubblica*, II, *Reati di comune pericolo mediante frode*, in *Trattato di diritto penale. Parte speciale*, diretto da C.F. Grosso, T. Padovani e A. Pagliaro, Giuffrè, Milano, 2013, pp. 174-182; ID., *Il pericolo comune e la nozione di disastro sanitario nel settore alimentare: profili de lege ferenda*, in Foffani – Doval Pais – Castonuovo (a cura di), *La sicurezza agroalimentare nella prospettiva europea. Precauzione, prevenzione, repressione*, Giuffrè, Milano, 2014, pp. 602-606.

440, 440-bis, 440-ter, 440-quater, 441, 443 e 445 derivano per colpa la *lesione grave o gravissima o la morte di tre o più persone* e il pericolo grave e diffuso di analoghi eventi ai danni di altre persone, si applica la pena della reclusione da sei a diciotto anni”³.

La relazione illustrativa del ddl afferma che il nuovo delitto “costituisce il frutto di una sforzo significativo nella direzione della sempre maggiore «precisazione legislativa» della nozione stessa di disastro, sia sotto il profilo della determinatezza testuale sia sotto quello della sua verificabilità empirica”⁴.

La specificazione di un *numero minimo (tre) di eventi mortali o lesivi* è in particolare ritenuta “essenziale” per assicurare alla norma un sufficiente grado di *tassatività*, considerato che qui, a differenza di altre fattispecie di disastro nominato, “non c’è un evento concreto, come una valanga, un incendio o un crollo; pertanto, uscendo dalle fattispecie di mero pericolo, quali i vigenti articoli 440, 442 e 444”, “occorre indicare un evento tassativo”⁵.

1.2. L’aspetto più innovativo della norma, però, non sta tanto nel modo in cui essa è formulata, quanto, piuttosto, nel *ruolo centrale che* – secondo i suoi ideatori – *dovrebbe assumere l’evidenza epidemiologica ai fini del suo accertamento.*

Su questo punto, sono significative le parole della Commissione Caselli, che, nella relazione del 2015 che accompagnava la presentazione dello schema di legge recante “Nuove norme in materia di reati agroalimentari”, afferma che il nuovo delitto di disastro sanitario “interesserà casi dove ci sono stati *moltissimi eventi lesivi*, anche se di *difficile prova della causalità individuale*: tumori o patologie verificatesi a distanza di anni e decenni per effetto delle sostanze proibite assunte”.

In questi casi, osserva la relazione, “il numero di due o tre lesioni o persone decedute è solo il segno di una concretizzazione di un pericolo molto più vasto che spesso avrà avuto anzi danni altrettanto più vasti. [...] Se si richiede a fini tipizzanti che comunque almeno alcune morti siano provate è perché la fattispecie sia precisa nel concretizzare un evento di disastro: i singoli episodi lesivi o mortali restano elementi di un «pericolo comune» e di un danno esso stesso «comune», nel senso che non conta in questa fattispecie la loro individualità, e *potrebbero anche essere non identificati, ma provati egualmente come vittime.* A tale stregua, *anche la prova epidemiologica della causalità può essere sufficiente, perché come numerosità in un novero di soggetti incisi dello stesso tipo rimane un nucleo certo di patologie dipendenti dalla sostanza distribuita e assunta*”⁶.

L’assunto da cui ha preso le mosse la Commissione Caselli, evidentemente condiviso dagli ideatori del ddl n. 2427, è che *l’evidenza epidemiologica di un eccesso di*

³ La riforma prevede che la stessa pena si applichi anche nel caso in cui i medesimi eventi siano colposamente provocati dai fatti dolosi previsti dai primi due commi dell’art. 5, l. 283/62, anch’essi rimaneggiati dal ddl n. 2427. Non sono invece aggravati dal disastro sanitario i fatti di epidemia e di avvelenamento, trattandosi – secondo i riformatori – di forme di condotte dolose “assimilabili alla strage”, e già adeguatamente sanzionate dai relativi delitti, peraltro con pene superiori a quelle previste dall’art. 445-bis c.p.

⁴ Relazione illustrativa del ddl n. 2427, p. 13.

⁵ *Ibidem.*

⁶ Linee guida per lo schema di disegno di legge recante “Nuove norme in materia di reati agroalimentari”, 18 ottobre 2015, pp. 33-34.

mortalità registrato all'interno di una popolazione esposta a un dato fattore di rischio – si pensi alla coorte dei lavoratori di una certa azienda o all'insieme di persone che abitano nelle adiacenze di un dato stabilimento industriale – *consentirebbe di ritenere accertato con ragionevole certezza che una quota delle patologie è addebitabile all'esposizione, che, cioè, l'esposizione ha provocato un certo numero di morti o di danni individuali alla salute; essa sarebbe pertanto "in grado di provare non solo un pericolo, ma anche un danno alla popolazione"*⁷.

Quest'evidenza probatoria, tuttavia, essendo notoriamente incapace di dare un nome e un cognome alle vittime dell'esposizione, non sarebbe sufficiente per contestare reati contro la persona (omicidio e lesioni colpose, in primis), "che tutelando beni giuridici individuali richiedono l'individuazione della vittima", ma "potrebbe essere valorizzata solo all'interno di fattispecie contro l'incolumità o la salute pubblica"⁸.

Da qui la scelta di introdurre una nuova figura di disastro sanitario, che andrebbe a collocarsi sistematicamente tra i delitti di comune pericolo, e il cui compito primario sarebbe pertanto quello di dare *autonomo rilievo ai fenomeni di danno collettivo* (o epidemici, per dirla con la Corte d'appello del caso Eternit⁹) *che sono portati allo scoperto dall'epidemiologia*¹⁰.

1.3. In attesa di sapere quel che sarà dell'ultimo miglio della riforma, e rinviando ad altri contributi ogni considerazione sulla struttura che si è deciso di dare a quest'innovativa figura di disastro¹¹, nelle prossime pagine intendo confrontarmi con

⁷ MASERA, *Ancora sulla qualificazione penalistica dell'evidenza epidemiologica*, cit., p. 26.

⁸ *Ibidem*, p. 22.

⁹ Corte App. Torino, 3 giugno 2013, Schmidheiny, in *Dir. pen. cont.*, 26 novembre 2013, p. 477.

¹⁰ L'obiettivo della riforma è ulteriormente esplicitato da Donini, uno dei suoi principali artefici, il quale, a proposito del delitto di disastro sanitario, spiega che, "trattandosi di reato contro la salute pubblica, e non rilevando la causalità individuale, per accertare l'evento di disastro tipizzato è sufficiente l'impiego di criteri epidemiologici di accertamento, come ben chiarito dalle Linee guida. La presenza su popolazioni di tumori sicuramente condizionati dalla diffusione e dall'assunzione di sostanze per es. cancerogene vietate e utilizzate da un produttore, potrà comportare, anche a distanza di anni, e per effetto tipico della causazione di patologie a distanza, la responsabilità per il delitto di disastro sanitario, anche se non s'individuino singolarmente le persone che hanno subito lesioni su una popolazione, una percentuale dei cui componenti risulti in ogni modo sicuramente attinta dall'impiego e dagli effetti delle sostanze dannose effettivamente commercializzate e assunte in quel territorio" (DONINI, *Il progetto 2015 della Commissione Caselli*, cit., p. 21)

¹¹ Sul punto, mi limito per ora a osservare che, nel perseguire lo scopo, innovativo e per certi versi addirittura "sperimentale" (l'espressione è di CASTRONUOVO, *La riforma dei reati a tutela della salute pubblica*, cit., p. 174), di dare rilievo autonomo agli eccessi di mortalità di epidemiologica, la riforma introduce un delitto che, dal punto di vista strutturale, di innovativo e sperimentale non ha davvero nulla: l'art. 445-bis c.p. rappresenta, banalmente, "un'ipotesi speciale della fattispecie generale di morte come conseguenza di altro delitto di cui all'art. 586 c.p., i cui elementi specializzanti sono il numero delle morti, la specifica natura del delitto da cui esse derivano, ed «il pericolo grave e diffuso di analoghi eventi ai danni di altre persone»" (MASERA, *Ancora sulla qualificazione penalistica dell'evidenza epidemiologica*, cit., p. 23). Il che solleva un problema non da poco, che Masera ha messo bene in luce: a fronte di una formulazione di questo genere, nell'ambito della quale la causazione degli eventi lesivi a carico di almeno tre persone è "certamente un elemento costitutivo di fattispecie", proprio come accade per l'art. 586 c.p., "da quali indici testuali l'interprete dovrebbe ricavare che, mentre per l'ipotesi generale di cui all'art. 586 come per tutte le altre ipotesi di causazione della morte di un uomo è necessaria la prova della causalità individuale, in questo specifico caso invece sarebbe

l'idea di fondo che permea l'ideazione del nuovo delitto, vale a dire l'asserita attitudine della prova epidemiologica a riconoscere un "nucleo certo di patologie" che può essere attribuito all'esposizione.

La domanda che mi pongo, in particolare, è se sia corretto sostenere che l'unico limite euristico dell'epidemiologia è quello di non riuscire a risalire all'identità delle vittime provocate dal fattore di rischio e se possa darsi invece per scontata la sua capacità di fornire una stima esatta – che coinciderebbe con l'eccesso di mortalità eventualmente registrato dall'indagine osservazionale – del numero di eventi patologici che l'esposizione a quel dato fattore di rischio ha effettivamente causato.

Si tratta, evidentemente, di un quesito altamente tecnico, che non può trovare una risposta soddisfacente nell'ambito di una riflessione di natura squisitamente giuridica.

Credo, al contempo, che il penalista non possa rimanere troppo ai margini di questa riflessione, che assume un rilievo decisivo per testare, sin d'ora, il livello di verificabilità empirica della nuova ipotesi di disastro che il legislatore s'accinge a inserire nel nostro ordinamento.

D'altro canto, il processo penale è spesso il luogo di incontro, e di confronto, tra saperi e linguaggi specialistici diversi, che il penalista dev'essere in grado di comprendere e maneggiare, se vuol provare a contribuire a sciogliere i dubbi che avvolgono quegli aspetti cruciali della realtà sulla quale l'istruttoria dibattimentale è chiamata a far luce.

Nelle pagine che seguono cercherò, quindi, di illustrare quel che io ho inteso sul ruolo che l'epidemiologia può giocare nel disvelamento delle relazioni causali tra esposizione e malattia.

A tal fine, nella prima parte di questo lavoro mi focalizzerò anzitutto sull'evoluzione del dibattito epistemologico dagli anni Cinquanta ai giorni nostri attorno alle questioni relative al rapporto tra causazione e probabilità e all'impiego dell'evidenza statistica per l'identificazione dei fattori che provocano l'insorgenza delle patologie nell'uomo, così da definire un primo, generale quadro sul tipo di apporto che l'epidemiologia può dare alla ricerca dei determinanti delle malattie; successivamente, nella seconda parte, stringerò il fuoco dell'attenzione sugli strumenti che sono normalmente utilizzati dall'epidemiologia per misurare gli effetti sanitari che derivano dall'esposizione ai fattori di rischio e sul significato eziologico che può essere riconosciuto a questi strumenti; gli ultimi paragrafi saranno infine dedicati ad alcune brevi riflessioni, che prenderanno ovviamente spunto da quanto sarà emerso nelle prime due parti dell'articolo, sulla funzione probatoria che l'evidenza epidemiologica potrà

sufficiente la prova epidemiologica per ritenere accertato il nesso causale rispetto alle tre morti oggetto dell'imputazione?" (*Ibidem*). Se l'art. 445-bis c.p. dovesse essere confermato nella sua attuale struttura, è quindi facilmente ipotizzabile che la giurisprudenza finirà col pretendere, anche per questa fattispecie, l'univoca identificazione di ciascuna delle vittime che si ritiene essere state provocate dall'esposizione, e non si accontenterà, pertanto, di un accertamento fondato sulla base della sola evidenza epidemiologica, così vanificando il tentativo dei riformatori.

ragionevolmente svolgere nell'ambito dei processi che si celebreranno una volta che il disastro sanitario sarà parte integrante del nostro sistema penale.

2. Il ruolo dell'evidenza epidemiologica nella scoperta dei determinanti delle malattie. Una riflessione epistemologica a cavallo tra causazione e probabilità.

2.0. Kenneth J. Rothman, uno dei più autorevoli epidemiologi dell'epoca contemporanea, spiega che l'epidemiologia è la disciplina che "studia la distribuzione di frequenza delle malattie e i loro determinanti", o ancora più semplicemente, "studia l'occorrenza delle malattie"¹².

Manca, in questa definizione, un esplicito riferimento alle componenti metodologiche essenziali dell'epidemiologia, vale a dire il suo essere una disciplina prevalentemente *osservazionale*, nel senso "che per lo più non è in condizione di effettuare esperimenti"¹³, e *comparativa*, che adotta, cioè, vari metodi per mettere a confronto l'esperienza di malattia all'interno di popolazioni di esposti e non esposti (o di diversamente esposti) e misurare, attraverso l'uso della statistica, l'effetto dell'esposizione.

Ciò che, invece, questa definizione dice chiaramente è che l'obiettivo centrale dell'epidemiologia è lo studio delle *cause* delle malattie (determinanti e cause hanno qui lo stesso significato). Essa mira, infatti, a formulare generalizzazioni di tipo eziologico, che consentano di spiegare il *perché* una certa patologia occorre con maggiore frequenza nell'ambito di certi gruppi di individui.

In questo senso, sarebbe quindi del tutto errato ridurre il compito dell'epidemiologia alla mera ricerca di regolarità statistiche; lo stesso motto "*correlation is not causation*", con il quale gli epidemiologi sono soliti sottolineare che le correlazioni tra due variabili, anche quando risultano statisticamente significative, non sono necessariamente indice di relazioni schiettamente causali, altro non è se non, appunto, un *giusto invito alla cautela* nella lettura dell'evidenza epidemiologica, e *non può invece certo essere interpretato nel senso di una più generale esortazione a escludere dall'orizzonte finalistico di questa disciplina l'identificazione di veri e propri fattori causali*.

L'epidemiologo, insomma, si occupa esplicitamente di *cause*, e ne tratta a livello di *popolazione*¹⁴.

¹² ROTHMAN, *Epidemiology. An Introduction*, II ed., 2012, p. 1 (ed. Italiana, *Epidemiologia*, Idelson-Gnocchi, 2007). La definizione è a sua volta tratta da MACMAHON, PUGH, *Epidemiology: Principles and Methods*, Boston: Little, Brown, 1970).

¹³ VINEIS, *Modelli di rischio. Epidemiologia e causalità*, 1990, p. 6.

¹⁴ BENZI, *Cause singolari. Problemi e applicazioni del ragionamento causale*, 2020, p. 19. Nella letteratura epidemiologica, sono numerosissimi i contributi che esplorano e discutono il concetto di causazione e i problemi che caratterizzano l'inferenza causale. Tra i molti, si segnalano ROTHMAN, GREENLAND, *Causation and Causal Inference in Epidemiology*, in *American Journal of Public Health*, 2005, Vol. 95, Suppl. 1, S 144-150; ROTHMAN, *Causes*, in *American Journal of Epidemiology*, 1976, Vol. 104, n. 6, pp. 587-92; ROTHMAN, *Causal Inference*, 1988; GREENLAND, ROBINS, PEARL, *Confounding and Collapsibility in Causal Inference*, in *Statistical Evidence*, 1999, Vol. 14, n. 1, pp. 29-46; GREENLAND, *Induction versus Popper: substance versus semantics*, in

2.1. Il superamento del paradigma deterministico e l'avvento della causalità indeterministica.

2.1.1. Proprio il peculiare angolo prospettico dal quale l'epidemiologia investiga le cause ha fatto sì che questa disciplina esercitasse, soprattutto a partire dagli anni Cinquanta del secolo scorso, un'influenza decisiva sull'evoluzione del concetto stesso di causalità nell'ambito della filosofia della medicina, e dell'epistemologia in generale, favorendo, in particolare, le condizioni per il *superamento del paradigma c.d. batteriologico e deterministico* e preparando il terreno al passaggio a una *definizione indeterministica della causalità*, oggi assolutamente ubiquitaria in campo medico¹⁵.

Ancora all'inizio del XX secolo, infatti, in medicina dominava una visione di stampo deterministico, che, in linea con la prospettiva di Hume e Kant di una causalità come "*constant conjunction*"¹⁶, e sulla scorta delle scoperte della microbiologia del XIX secolo, si focalizzava pressoché esclusivamente sugli aspetti patogenetici e meccanicistici del processo morboso e riconosceva un ruolo causale ai soli microorganismi che risultavano sempre presenti nei soggetti che contraevano la patologia e alla cui inoculazione negli animali da laboratorio faceva sistematicamente seguito l'induzione della malattia¹⁷.

Questa prospettiva *entra in crisi* alla fine degli anni Quaranta – a due decenni di distanza dal terremoto epistemologico provocato dalla teoria quantistica e dalla formulazione del principio di indeterminazione di Heisenberg¹⁸, che scuote le

International Journal of Epidemiology, 1998, vol. 27, pp. 543-48; MACLURE, *Popperian refutation in epidemiology*, in *American Journal of Epidemiology*, 1981, Vol. 121, pp. 343-50; RENTON, *Epidemiology and causation: a realist view*, in *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1994, vol. 48, pp. 79-85; PARASCANDOLA, WEED, *Causation in Epidemiology*, in *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2001, 55, pp. 905-12; VANDENBROUCKE, BROADBENT, PEARCE, *Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach*, in *International Journal of Epidemiology*, 2016, 45: 1776-86; BANEGAS, RODRIGUEZ ARTALEJO, DEL REY CALERO, *Popper y el problema de la inducción en epidemiología*, in *Revista Española de Salud Pública*, 2000, 74, pp. 327-339. Per una provocatoria (e isolata) posizione critica sull'effettiva utilità del pensiero e del linguaggio causale nel ragionamento epidemiologico, v. LIPTON, ØDEGAARD, *Causal thinking and causal language in epidemiology: it's in the details*, in *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 2005, 2:8.

¹⁵ BENZI, *Cause singolari*, cit., p. 33. GILLIES, *Causality, probability, and medicine*, 2019, p. 3; VINEIS, *Modelli di rischio*, pp. 3-4.

¹⁶ HUME, *A Treatise of Human Nature*, 1738, Everyman Edition, Vol. 1, p. 90.

¹⁷ VINEIS, *Modelli di rischio*, cit., pp. 6 e 20. L'espressione più famosa di quest'interpretazione della causa è rappresentata dai noti postulati del microbiologo tedesco Robert Koch. Formulati nella seconda metà dell'Ottocento nell'ambito di studi sulla tubercolosi e il colera, essi prevedono che un particolare microorganismo (Koch parla, nello specifico, di batteri e bacilli) può considerarsi causa di una particolare malattia a condizione che: 1) esso sia presente in tutti i casi di malattia; 2) esso sia presente in quantità e secondo una distribuzione tali che tutti i sintomi della malattia possano essere adeguatamente spiegati; 3) esso possa essere isolato e fatto crescere in coltura pura; 4) la malattia possa essere sperimentalmente replicata attraverso la sua inoculazione in animali da laboratorio (GILLIES, *Causality*, cit., p. 52).

¹⁸ Il principio di indeterminazione, formulato da Heisenberg nel 1927, afferma che "è impossibile misurare con precisione illimitata la posizione e la velocità simultanea di un elettrone o di qualsiasi altra particella subatomica" (PIZZI, *Teorie della probabilità e della causa*, 1983, p. 142). Esso introduce nella fisica "una forma di indeterminismo fondamentale", che nega "la possibilità teorica di determinare nel senso della meccanica

fondamenta del mondo della fisica –, quando l'epidemiologia medica comincia a investigare sul rapporto tra il fumo e il cancro polmonare¹⁹ e a interessarsi, più in generale, allo studio delle malattie cronico-degenerative, “svelandone il carattere multicausale e probabilistico”.²⁰

È l'ottica grandangolare dell'epidemiologia, infatti, che, staccando dal singolo per allargare sul gruppo, consente di cogliere un dato che oggi consideriamo scontato, e cioè che non esiste un'unica causa del cancro polmonare, e che solo una bassa percentuale di coloro che fumano poi contraggono la malattia.

Il disvelamento della natura stocastica del rapporto tra esposizione a fattore di rischio e insorgenza della malattia, che fa idealmente il paio con l'affermazione della non predicibilità di “eventi subatomici come i salti di un singolo elettrone da un'orbita atomica a un'altra, o le disintegrazioni di singoli atomi radioattivi”²¹, nella quale si sostanzia l'indeterminismo della meccanica quantistica sviluppata a metà degli anni Venti da Heisenberg e Schrödinger, ha una portata dirimpante sulle discussioni novecentesche sul concetto di causa, e sulla struttura stessa della spiegazione scientifica²²,

classica (vale a dire con precisione illimitata, almeno in linea di principio) un qualsiasi stato dinamico ‘iniziale’ di un sistema microfisico” (LAUDISA, *La causalità*, II ed., 2010, p. 99).

¹⁹ GILLIES, *Causality*, cit., p. 8.

²⁰ VINEIS, *Modelli di rischio*, cit., p. 3.

²¹ PIZZI, *Teorie della probabilità*, cit., p. 142.

²² Il fatto che i fenomeni della natura nella stragrande maggioranza dei casi non sono legati tra loro da congiunzioni regolaristiche costanti, e che la realtà per lo più non presenta affatto una struttura che può essere adeguatamente rappresentata dalla forma logica, ha costituito un severo limite all'impiego dell'arcinoto *modello di spiegazione nomologico-deduttivo* (modello N-D) formulato da Hempel e Oppenheim in un fondamentale lavoro del 1948, intitolato “*Studies in the Logic of Explanation*”, che Salmon definisce “il punto in cui la preistoria delle discussioni sulla spiegazione scientifica cede il passo alla storia” (SALMON, *40 anni di spiegazioni scientifiche*, 1989, p. 25). Secondo il punto di vista proposto in quel saggio, un dato fenomeno empirico può considerarsi validamente spiegato solo se l'enunciato che lo descrive (*l'explanandum*, nella terminologia degli autori) è “logicamente deducibile dalle informazioni contenute nell'*explanans*”, dove per *explanans* si intende un insieme di premesse composto da specifiche condizioni antecedenti e/o simultanee e da almeno un enunciato che esprima una legge generale (HEMPEL, OPPENHEIM, *Studies in the Logic of Explanation*, in *Philosophy of Science*, Vol. 15, n. 2, 1948, p. pp. 136-137). Un tipico esempio di spiegazione deduttiva è quello dell'aumento di volume di una certa massa di gas in un determinato spazio e tempo (evento individuale), che è “presentato come l'effetto di certi altri particolari eventi e condizioni (per es. l'aumento della temperatura della massa di gas sotto la condizione della pressione costante) da cui risulta (dalla cui realizzazione si può inferire il suo verificarsi) in accordo con determinate leggi generali (per es. le leggi dei gas)” (HEMPEL, *Come lavora uno storico*, 1997, p. 84). In questo modello di spiegazione – ecco il punto –, le leggi di copertura, definite tali perché “coprono” la spiegazione, sono “tutte di forma strettamente universale”, nel senso che esse sono “proposizioni stabili che in tutti i casi in cui è soddisfatto un certo complesso F di condizioni, allora si avrà un evento o una situazione (state) di tipo G” (*Ibidem*). Esso, dunque, non è compatibile con le leggi statistiche né, più in generale, con una struttura della realtà di tipo indeterministico, una lacuna che ha spinto lo stesso Hempel, qualche anno più tardi, a formulare due ulteriori modelli di spiegazione scientifica, entrambi a carattere probabilistico: il *modello statistico-deduttivo* (S-D), che presenta una struttura analoga a quello nomologico-deduttivo e che concerne la spiegazione di leggi, e il *modello statistico-induttivo* (S-I), che ha invece per oggetto la spiegazione di eventi e su cui si è focalizzata quasi totalmente l'attenzione dei filosofi (per un'illustrazione di entrambi, v. SALMON, *40 anni di spiegazioni scientifiche*, cit.; CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica. Modelli e problemi*, 2012, pp. 6-12; BONIOLO, VIDALI, *Introduzione alla filosofia della scienza*, 2003, pp. 121-124). Nel modello di tipo S-I, le premesse della spiegazione

perché introduce l'idea che "l'analisi del significato della connessione causale non può essere confinata all'interno di un mondo retto da leggi deterministiche e che l'esistenza di processi indeterministici non esclude la possibilità di sviluppare analisi causali degli eventi coinvolti in tali processi"²³.

(l'explanans) devono includere almeno una legge statistica, il che rende impossibile dedurre l'explanandum dall'explanans; a differenza del modello N-D, in questo caso l'explanandum non è prevedibile con certezza deduttiva, ma solo "con una quasi-certezza o con un alto grado di probabilità", e, "forse, con «pratica certezza»". Il valore di questa probabilità è dato dall'explanans (HEMPEL, *Filosofia delle scienze naturali*, 1966, p. 93-94; v. anche SALMON, 40 anni di spiegazioni scientifica, cit., p. 96). Il requisito dell'"alto grado di probabilità" della legge di copertura, che nell'impostazione di Hempel costituisce una condizione di validità della spiegazione basata su leggi statistiche, perché rende l'*explanandum* "praticamente certo" – secondo un modello di ragionamento che sarà poi trasposto nel campo del diritto penale da Federico Stella –, ha sollevato forti perplessità tra gli epistemologi, soprattutto perché, di fatto, impedisce che eventi che hanno bassa probabilità di accadimento possano essere spiegati (CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., p. 11). Ancora in senso critico, Salmon, nel già citato libro su 40 anni di spiegazione scientifica, richiamando argomentazioni già sviluppate in un suo precedente articolo del 1965, afferma che la caratteristica fondamentale della spiegazione scientifica "non è costituita dal grado di probabilità conferito dall'*explanans* all'*explanandum*, ma, piuttosto, dal fatto che l'*explanans* è un fattore importante per determinare la probabilità dell'*explanandum*" e che "la proprietà essenziale delle spiegazioni statistiche è la rilevanza statistica, non un elevato valore di probabilità" (p. 105).

²³ LAUDISA, *La causalità*, cit., p. 101. Hempel, nel suo libro del 1966 sulla *Filosofia delle scienze naturali*, per evidenziare come non tutte le spiegazioni scientifiche possano fondarsi su leggi strettamente universali, ma debbano talvolta ricorrere a leggi di tipo statistico, fa significativamente ricorso a un esempio tratto dall'esperienza medica, che risente chiaramente delle scoperte sul carattere probabilistico delle malattie rese possibili dall'epidemiologia: "Così, il fatto che Giacomo abbia preso il morbillo potrebbe venir spiegato dicendo che egli ha preso la malattia da suo fratello, che alcuni giorni prima presentava un brutto caso di morbillo. [...] Questa connessione non può venir espressa, comunque, mediante una legge di forma universale, perché non sempre l'esposizione al morbillo produce il contagio. Ciò che si può affermare è soltanto che le persone esposte al morbillo contrarranno la malattia con un alto grado di probabilità, cioè in un'alta percentuale di casi" (HEMPEL, *Filosofia delle scienze naturali*, 1966, p. 92). Il metodo epidemiologico, d'altro canto, fa capolino già nel primo paragrafo del libro, che Hempel dedica all'illustrazione degli studi del medico ungherese Ignaz Semmelweis sulle cause della febbre da parto, considerati uno dei primissimi esempi storici di indagine dei fenomeni morbosi secondo una prospettiva di popolazione, e non individuale, e che secondo l'autore spiegano bene alcuni importanti aspetti della ricerca scientifica. L'indagine di Semmelweis, che si svolge tra il 1844 e il 1848 presso l'Ospedale Generale di Vienna, era originata, in particolare, dalla volontà di stabilire la ragione per la quale le donne che in quegli anni partorivano nel primo reparto dell'ospedale viennese presentavano un tasso di mortalità da febbre puerperale – una malattia spesso letale, così definita perché colpiva le donne nel periodo del puerperio – significativamente più elevato rispetto a quello che si registrava tra le donne del secondo reparto di maternità della stessa struttura ospedaliera. Dopo aver sottoposto a verifica una serie di congetture, rivelatesi tutte infondate, Semmelweis intuì che la causa dell'elevata mortalità presso il primo reparto risiedeva nel fatto che, lì, a differenza del secondo reparto, le donne venivano spesso visitate da studenti di medicina che si recavano in corsia dopo aver fatto dissezione di cadaveri nella stanza delle autopsie, e che esaminavano le donne in travaglio con le mani lavate solo superficialmente, e ancora contaminate dalla "materia cadaverica". Fu quindi formulata l'ipotesi che la febbre puerperale fosse provocata dal materiale infettivo che residuava nelle mani degli studenti; una volta prescritto a tutti gli studenti di lavarsi le mani con ipoclorito di sodio prima di procedere a una visita, la mortalità per febbre da parto calò drasticamente (HEMPEL, *Filosofia delle scienze naturali*, 1966, pp. 15-19; il caso Semmelweis è trattato anche da GILLIES, *Causality*, cit., pp. 168 e ss., e da BROADBENDT, in *Philosophy of epidemiology*, 2013, pp. 17-19, che lo considera un importante esempio di dimostrazione scientifica di una ipotesi causale in assenza di conoscenze sul meccanismo eziologico della malattia; in senso contrario, RUSSO e WILLIAMSON invece sostengono che l'ipotesi di Semmelweis di una

2.2. *Le teorie probabilistiche della causalità e il fallimento del programma di riduzione della causa a mero "probability raiser".*

2.2.1. È da queste riflessioni, favorite anche dalla progressiva diffusione del metodo di indagine epidemiologico, che, dalla fine degli anni Cinquanta, cominciano a originare le teorie probabilistiche della causalità, i cui primi tentativi di elaborazione si devono al filosofo della scienza tedesco Hans Reichenbach²⁴ e allo statistico britannico Irving John Good, e che sono poi state ulteriormente sviluppate e raffinate, tra gli anni Settanta e Ottanta, dai filosofi americani Patrick Suppes e Wesley Salmon.

In linea generale, tutte queste teorie prendono le mosse dalla constatazione che, a seguito del crollo del paradigma deterministico, il rapporto tra causa ed effetto non può più essere declinato in termini di congiunzione costante, ma va riletto come congiunzione solo probabile²⁵.

Il concetto chiave dell'approccio probabilistico è che le cause non determinano i loro effetti, ma ne aumentano la probabilità di occorrenza (si parla, a tal proposito, di cause come *probability raisers*)²⁶.

Secondo quest'approccio, quindi, il fatto che i fumatori – sebbene non contraggano immancabilmente il tumore polmonare, ma – hanno più probabilità di ammalarsi di tumore al polmone rispetto ai non fumatori è ciò che consente di considerare il fumo una causa di questa specifica patologia tumorale.

La concezione della causa come (mero) *probability raiser* presenta un significativo vantaggio rispetto alle teorie regolaristiche di stampo humeano, dal momento che, al contrario di queste ultime, consente di riconoscere *l'esistenza di cause* anche in presenza di *regolarità imperfette*, vale a dire anche nei casi in cui al verificarsi di un dato fattore non faccia sempre seguito la verifica di un certo effetto²⁷; un vantaggio non da poco, soprattutto nel campo medico, dove le relazioni tra fattore di rischio e malattia non

correlazione tra febbre da parto e "materia cadaverica" fu accettata in medicina solo dopo che lo sviluppo della "germ theory" e l'isolamento del vibrione del colera da parte di Robert Koch resero ipotizzabile anche il relativo meccanismo eziologico – RUSSO, WILLIAMSON, *Interpreting Causality in the Health Sciences*, in *International Studies in the Philosophy of Science*, vol. 21, 2007, p. 163; per una ricostruzione del caso Semmelweis nella letteratura giuridica, v. MASERA, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica nel diritto penale*, 2007, pp. 109-115).

²⁴ Per una ricostruzione della teorizzazione di Reichenbach, v. CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, 2012, II ed., pp. 7-12 e 16-20; BENZI, *Cause singolari*, cit., pp. 56-57, e GILLIES, *Causality*, cit., pp. 204-209.

²⁵ CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 8.

²⁶ LAUDISA, *La causalità*, cit., p. 102. Nel linguaggio usuale del calcolo della probabilità, il principio fondamentale della causalità probabilistica viene espresso con la seguente definizione: "A è causa di B se e soltanto se $P(B | A) > P(B | \text{non-A})$ ". Tale formula va letta nel senso che "A è causa di B se e soltanto se la probabilità di B dato A è maggiore della probabilità di B dato non-A" (BENZI, *Scoprire le cause. Reti causali, contesti, probabilità*, 2003, p. 55).

²⁷ HITCHCOCK C., *Probabilistic Causation*, in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2021 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL=<<https://plato.stanford.edu/archives/spr2021/entries/causation-probabilistic/>>.

corrispondono al modello meccanicistico della natura proposto dalla fisica classica, ma, come detto, hanno natura prevalentemente stocastica.

Essa, tuttavia, solleva alcuni *problemi fondamentali*, che tornano costantemente nella trattazione epistemologica della causalità probabilistica, spesso sotto forma di controesempi e paradossi, e ai quali, negli anni, i filosofi della scienza hanno tentato di dare soluzioni diverse, *nessuna delle quali è stata però in grado di salvare dal fallimento il programma filosofico di riduzione della nozione di causa a mero aumento di probabilità*²⁸.

2.2.2. Tra questi problemi vi è, anzitutto, quello per cui, mentre le relazioni causali hanno natura asimmetrica – vanno, cioè, in una direzione sola, giacché di norma sono le cause a provocare gli effetti, e non viceversa –, le *relazioni probabilistiche* sono invece *simmetriche*, nel senso che, *quando l'occorrenza di un evento X aumenta le probabilità di un evento Y, è di regola vero anche il contrario, ossia che l'occorrenza di X aumenta la probabilità di Y*²⁹. Parafrasando un esempio di Judea Pearl³⁰: l'occorrenza di un acquazzone aumenta le probabilità che sul terreno sia presente del fango; allo stesso tempo, la presenza di fango sul terreno ci fa ritenere più probabile che stia piovendo. Se riducessimo le cause a mere probabilità, dovremmo ritenere corretta sia l'affermazione che la pioggia è causa del fango, sia l'affermazione che il fango è causa della pioggia. Tuttavia, noi sappiamo, intuitivamente, che solo la prima di queste affermazioni è vera³¹.

Si tratta del c.d. *paradosso di Humphrey*³², che costituisce un primo, importante ostacolo al tentativo di definire la causazione in termini di aumento di probabilità.

Un secondo ostacolo alla tesi riduzionista è che *non sempre le cause aumentano le probabilità dei loro effetti*; anzi, in taluni casi, possono addirittura diminuirle, come ben evidenzia questo famoso esempio proposto da Deborah Rosen³³: immaginiamo che un giocatore di golf tiri un colpo che, per un errore nell'esecuzione del gesto tecnico, finisce contro il ramo di un albero posto appena fuori dal campo; a seguito dell'urto, però, la pallina cambia traiettoria e finisce spettacolarmente in buca. Il problema, in questo caso,

²⁸ BENZI, *Cause singolari*, cit., p. 34. Già nel 1979, anche Cartwright parlava di fallimento dei tentativi di ridurre le leggi causali a leggi probabilistiche, facendo in particolare riferimento alle teorizzazioni che in quegli anni erano state proposte dai filosofi Patrick Suppes e Wesley Salmon e, nell'ambito delle scienze sociali, di Herbert Simon e Hubert Blalock (CARTWRIGHT, *Causal Laws and Effective Strategies*, in *Nous*, 13, p. 421).

²⁹ BENZI, *Cause singolari*, cit., p. 36.

³⁰ PEARL, *Causality, Models, Reasoning, and Inference*, 2000, Cambridge University Press, p. 134. L'esempio di Pearl è discusso anche in GILLIES, cit., pp. 11 e 201-202.

³¹ Discutendo del medesimo problema, Benzi propone il seguente esempio: "Se la presenza di un gatto nei paraggi aumenta la probabilità di un nostro attacco allergico, il fatto di subire un attacco allergico può indurci a ritenere più probabile che nelle vicinanze vi sia un gatto". E quindi osserva: "Questa simmetria dell'aumento delle probabilità non trova una controparte causale: dal fatto che la presenza del gatto sia una causa probabile dell'attacco allergico non consegue che il nostro attacco allergico ausi la presenza del gatto. Se definiamo la causazione solo mediante l'aumento di probabilità, [...] allora saremo costretti ad accettare che ogni effetto sia causa probabilistica delle sue cause, contrariamente alla nostra intuizione che favorisce l'asimmetria della causalità" (BENZI, *Cause singolari*, cit., p. 36).

³² Il paradosso, che prende il nome dal suo scopritore, il filosofo Paul Humphreys, è stato per la prima volta pubblicato nel 1979 in un articolo di Wesley Salmon.

³³ L'esempio è riportato in SUPPES, *A probabilistic Theory of Causality*, Amsterdam: North-Holland, 1970, p. 41.

è dato dal fatto che, se già la probabilità di partenza che il giocatore imbuchi con un colpo solo è bassa, la probabilità che riesca a farlo dopo che la pallina ha colpito il ramo è ancora più bassa: eppure è evidente che proprio l'urto contro il ramo costituisce la causa del fatto che la palla è finita in buca. Il problema, insomma, è che "il giocatore va in buca nel modo più difficile"³⁴, il che viola il principio della rilevanza statistica positiva che è alla base della concezione probabilistica della causazione³⁵.

Terzo ostacolo: una definizione della causa fondata in via esclusiva sull'aumento di probabilità *non consente di distinguere le cause genuine dalle correlazioni spurie*, ossia le correlazioni statistiche positive che non hanno rilevanza causale. Quando, infatti, del rapporto tra un evento A e un evento B sappiamo soltanto che l'occorrenza dell'uno aumenta le probabilità di occorrenza dell'altro, "non possiamo dire con certezza se: (i) è B che causa A oppure viceversa è A che causa B; (ii) c'è un terzo fattore causale o complesso di fattori che causano sia A che B; (iii) è una mera coincidenza"³⁶.

Un classico caso di correlazione spuria, che gli epidemiologi conoscono bene, si ha quando due eventi risultano tra loro statisticamente correlati, ma questa correlazione è conseguenza di un terzo fattore, che influenza entrambi.

Sappiamo, per esempio, che esiste un'associazione statistica positiva tra il fatto di bere caffè e l'insorgenza di cancro polmonare, ma il caffè non provoca cancro polmonare, né viceversa. Questi due fatti sono tra loro associati perché entrambi sono correlati al fumo di sigaretta: i fumatori, in media, bevono più caffè rispetto ai non fumatori, e il fumo è al contempo un'arcinota causa di cancro polmonare. Un'altra associazione simile è quella che lega il cancro polmonare alle dita ingiallite: anche qui, non si tratta di un'associazione causale, dal momento che l'aver le dita macchiate di giallo non è, evidentemente, una circostanza in grado di provocare il tumore ai polmoni, né tanto meno il tumore è causa di ingiallimento delle dita. La correlazione tra questi due eventi si spiega, ancora una volta, considerando che entrambi sono effetti del fumo di sigaretta³⁷.

³⁴ SALMON, *Probabilistic Causality*, in *Pacific Philosophical Quarterly*, 61, p. 54 (per una versione in lingua italiana dell'articolo, v. CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., pp. 57-78).

³⁵ La soluzione proposta da Suppes, per salvare il principio della rilevanza statistica positiva, che l'esempio della Rosen mette in discussione, è quella di "includere nella rappresentazione della situazione tutta l'informazione di sfondo e nel richiedere che un certo evento A sia causa *prima facie* di B se ne aumenta le probabilità condizionatamente a tutta l'informazione di sfondo che caratterizza la situazione". Nell'esempio del giocatore di golf, ciò consentirebbe di concludere che, "è vero che in genere colpire un albero diminuisce la probabilità di fare buca, ma se consideriamo tutte le caratteristiche di quel tiro, che senza l'urto avrebbe portato la pallina in tutt'altra direzione, dobbiamo dire che in questo caso l'urto con l'albero ha aumentato la probabilità di fare buca; dunque, rispetto all'informazione di sfondo, l'aver urtato l'albero è stata causa positiva della conquista della buca" (BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 64). Come rilevato da Benzi, tuttavia, *questa soluzione non risulta soddisfacente*, perché non chiarisce né "quanta e quale informazione di sfondo va inclusa nella individuazione di una relazione causale", né "quale relazione tra causazione singolare e causazione generale" è con essa "adombrata" (p. 65). Per una discussione critica delle ulteriori soluzioni formulate in campo epistemologico, in particolare dalla stessa Rosen e da Good, v. SALMON, *Probabilistic Causality*, cit., pp. 65 e ss. (della versione italiana).

³⁶ BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 37.

³⁷ ILLARI, RUSSO, *Causality. Philosophical theory meets scientific practice*, Oxford University Press, 2014, p. 16.

Sia nel caso del caffè, sia in quello delle dita ingiallite, l'associazione statistica con il cancro polmonare è conseguenza di una *terza variabile*, il fumo di sigaretta, che agisce come causa comune degli eventi in questione e che, nel linguaggio della probabilità, si dice che "assorbe" – o, per dirla con Reichenbach, "scherma"³⁸ – la dipendenza statistica che si registra tra i suoi effetti, che vengono così resi reciprocamente indipendenti. Una volta che so, infatti, che un certo individuo è un fumatore, l'informazione ch'egli beve molti caffè o che ha le dita ingiallite risulta irrilevante per valutare il suo rischio di contrarre il cancro polmonare³⁹. In questo modo, "dipendenze statistiche vengono riportate a dipendenze causali"⁴⁰.

Ci sono poi casi in cui una correlazione statistica tra due fattori risulta di un segno (positivo o negativo, nel senso che l'occorrenza dell'una appare aumentare o diminuire le probabilità di occorrenza dell'altra), se considerata nell'ambito di una popolazione, e di segno opposto, quando viene invece valutata all'interno dei sotto-gruppi che compongono quella stessa popolazione.

Anche qui, un esempio aiuta a chiarire i termini del problema, noto ai filosofi come *paradosso di Simpson*: negli anni Settanta, la Graduate School di Berkeley fu accusata di attuare una politica di ammissione discriminatoria nei confronti delle donne, in quanto, da un'analisi svolta sui dati aggregati relativi alle ammissioni presso tutti i dipartimenti dell'università, era risultato che gli uomini avevano una probabilità di essere accettati molto più elevata rispetto alle donne. In termini statistici, sembrava quindi esistere una correlazione di segno positivo tra genere maschile e ammissione e una correlazione di segno negativo tra genere femminile e ammissione⁴¹. Sennonché, una successiva indagine, condotta questa volta sui dati disaggregati per singolo dipartimento, evidenziò che nella maggior parte dei dipartimenti "la probabilità che una donna venisse ammessa era esattamente la stessa di un uomo, ed in alcuni dipartimenti era addirittura più alta"⁴².

³⁸ Nel libro *The Direction of Time*, pubblicato nel 1956, a tre anni dalla sua morte, Reichenbach propone una teoria causale del tempo, nell'ambito della quale assume primaria rilevanza il principio di causa comune, secondo cui, quando due eventi risultano tra loro statisticamente correlati, la ragione è che, o uno dei due eventi è causa dell'altro, oppure è presente un terzo evento che è causa di entrambi. In questo secondo caso, si verifica una relazione che Reichenbach definisce di "screening off", nel senso che, una volta identificata la causa comune di due eventi (per esempio il fumo rispetto al cancro polmonare e alle dita ingiallite), essa "scherma" (*screens off*) le relazioni reciproche tra questi due eventi, la cui dipendenza statistica risulta così per intero spiegata dalla presenza della causa comune (CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 9). Come spiegano Illari e Russo: "in presence of a common cause *S* (such as Smoking), of two other variables *Y* (such as Yellow fingers) and *L* (such as Lung cancer), *S* screens off *Y* from *L*. That is, if you hold *S* fixed, the association between *Y* and *L* disappears. This would appear correct: for smokers, *Y* and *L* are associated, while for non-smokers they are not. So once *S* is fixed, the association disappears, showing that it is due to *S*, rather than being a symptom of a genuine causal relation between *Y* and *L*, in either direction" (ILLARI, RUSSO, *Causality*, cit., p. 16; v. anche GILLIES, *Causality*, cit., pp. 204-206; BENZI, *Cause singolari*, cit., pp. 40-43; BENZI, *Scoprire le cause*, cit., pp. 56-57; CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., pp. 8-12; SALMON, *Probabilistic Causality*, cit., pp. 51 e ss.).

³⁹ BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 56.

⁴⁰ CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 9.

⁴¹ GARBOLINO, *Probabilità e logica della prova*, 2014, p. 322.

⁴² CARTWRIGHT, *Causal Laws and Effective Strategies*, cit. p. 433 (il passo, tradotto in italiano, è riportato in BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 69).

La discriminazione che veniva evidenziata dai dati relativi alla totalità delle ammissioni scompariva, quindi, nell'ambito di un'analisi condotta dipartimento per dipartimento. La spiegazione di questa paradossale inversione delle associazioni è che "le donne tendevano a presentare domande di ammissione ai dipartimenti caratterizzati da alti tassi di rifiuto, di modo che considerando dipartimento per dipartimento le donne venivano ammesse in percentuali che erano più o meno simili a quelle maschili; ma se si guardava all'università nel suo insieme, in proporzione veniva ammesso un numero considerevolmente minore di donne"⁴³.

In altre parole, l'esame disaggregato dei dati aveva consentito di appurare che la correlazione statistica tra genere e ammissione era in realtà frutto della presenza di un fattore di disturbo, o di confondimento – costituito nel caso di specie dal fatto che "mentre le domande dei ragazzi si erano equamente distribuite fra dipartimenti facili e difficili, quelle delle ragazze si erano massicciamente concentrate su quelli difficili"⁴⁴ –, vale a dire di un fattore che, risultando associato a entrambe le variabili sotto esame, dava l'illusione che queste fossero tra loro causalmente correlate.

In casi di questo genere, che ricorrono sistematicamente anche nell'ambito delle indagini epidemiologiche, dove la neutralizzazione dei fattori di confondimento costituisce un elemento chiave per assicurare una corretta lettura delle associazioni eventualmente rilevate dai dati osservazionali⁴⁵, il metodo per smascherare le influenze illusorie consiste nell'esaminare gli incrementi probabilistici "nelle giuste popolazioni", vale a dire in popolazioni suddivise in modo tale che tutti gli eventuali fattori causali alternativi a quello oggetto di indagine risultino equamente distribuiti tra i gruppi messi a confronto, così da neutralizzare possibili effetti di disturbo⁴⁶.

Ma, come ben evidenzia Garbolino, "un controllo di questo tipo è possibile solo se si è in grado di fare delle ipotesi a proposito dei possibili fattori rilevanti e se si hanno dati circa questi possibili fattori", come, nel caso di Berkeley, "i dati sulle ammissioni divisi per dipartimento"⁴⁷.

⁴³ *Ibidem*.

⁴⁴ GARBOLINO, *Probabilità e logica della prova*, cit., p. 324.

⁴⁵ Rothman definisce il confondimento come "un miscuglio di effetti" che deriva da una presenza non bilanciata, tra i gruppi messi a confronto, di un fattore che deve possedere tre requisiti: (i) deve essere associato con la malattia; (ii) deve essere associato con l'esposizione; (iii) non deve essere un effetto dell'esposizione (ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 102).

⁴⁶ BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 69. Vineis rileva come uno dei principali problemi metodologici degli studi epidemiologici riguardi proprio il "come scegliere i gruppi da rendere oggetto delle nostre indagini" (VINEIS, *Modelli di rischio*, cit., p. 6). In epidemiologia, esistono due metodiche comuni per prevenire il confondimento: la prima è la randomizzazione, ossia l'assegnazione casuale dei soggetti ai gruppi messi a confronto, che può però essere usata solo nel caso di studi sperimentali; la seconda è la restrizione, che invece consiste nell'includere nello studio soltanto soggetti "che abbiano lo stesso valore, o molto simile, per una variabile che potrebbe essere un confondente" (in uno studio sul consumo di alcol e cancro alla gola, nell'ambito del quale il fumo potrebbe essere considerato un probabile fattore di confondimento, si potrebbero per esempio includere nell'indagine soltanto i non fumatori) (ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 102). Al contrario della randomizzazione, la restrizione può essere applicata a qualsiasi tipo di indagine, anche non sperimentale, ma, in compenso, ha il grosso limite che "non può controllare fattori di confondimento sconosciuti" (p. 103).

⁴⁷ GARBOLINO, *Probabilità e logica della prova*, cit., p. 325-326. Garbolino osserva che è sempre possibile

Il problema, insomma, è che lo smascheramento delle correlazioni illusorie richiede necessariamente che si conoscano in anticipo (o si possano almeno ipotizzare) tutti i potenziali fattori che potrebbero avere un effetto confondente; occorre, cioè, possedere un importante bagaglio di conoscenza causale a priori, che deve aggiungersi a quella che si può ricavare dai soli dati statistici.

La “morale filosofica” di questa rassegna di paradossi e controesempi è allora chiara: il mero incremento di probabilità di occorrenza di un dato evento all’occorrere di un certo fattore, che sia eventualmente registrato dall’evidenza statistica, non è condizione sufficiente per concludere che tra quel dato evento e quel certo fattore esiste una correlazione genuinamente causale⁴⁸.

Occorre conoscere qualcosa in più, disporre di informazioni ulteriori, che consentano di fare luce su cosa si celi, davvero, dietro quell’incremento di probabilità.

Ma cos’altro dobbiamo conoscere? Una risposta a quest’interrogativo comincia ad affacciarsi nella riflessione epistemologica all’inizio degli anni Ottanta, quando Wesley Salmon elabora un nuovo modello di spiegazione causale, che dell’approccio probabilistico conserva l’idea che tra causa e probabilità debba esistere una connessione, ma al quale aggiunge un elemento fondamentale: la necessità di conoscere il meccanismo causale che ha portato alla verifica di un fenomeno.

2.3. Il superamento dell’approccio (meramente) probabilistico e l’importanza di conoscere il meccanismo causale: la posizione di Wesley Salmon e le teorie neomeccanicistiche.

2.3.1. In un articolo del 1980, Salmon scrive che la “fonte fondamentale di difficoltà” delle teorie probabilistiche elaborate fino a quel momento da Reichenbach, Good e Suppes è “il loro tentativo di costruire le relazioni causali sulla base di relazioni probabilistiche tra eventi discreti senza prendere in considerazione le connessioni fisiche sussistenti tra questi ultimi”⁴⁹.

Secondo Salmon, la spiegazione causale può senz’altro fondarsi su leggi statistiche, eventualmente caratterizzate anche da frequenze medio-basse⁵⁰, ma

supporre la presenza di altri fattori rilevanti e che il processo di disaggregazione dei dati statistici, in linea teorica, potrebbe andare avanti all’infinito. Ma se raffiniamo troppo il processo, “ci troveremo alla fine ad aver creato delle sottoclassi così piccole che sarà impossibile prestar troppa fede alle frequenze osservate in queste sottoclassi perché, essendo composte da pochi individui, qualsiasi valore osservato potrebbe essere dovuto a fluttuazioni casuali nel campione, egualmente compatibili con una qualunque delle tre ipotesi in competizione (pregiudizio a favore delle donne, pregiudizio a favore degli uomini, nessun pregiudizio)” (P. DAWID, *Appendix: probability and proof*, in T. ANDERSON – W. TWINING, *Analysis of evidence. How to do things with facts based on Wigmore’s science of judicial proof*, Evanston (IL), 1998, p. 403; il passo, tradotto in italiano, è riportato in GARBOLINO, *Probabilità e logica della prova*, cit., p. 326). E, in ogni caso, “tutte queste considerazioni sarebbero fondate sulla supposizione che possediamo tutti i dati circa tutti i possibili fattori rilevanti così da poter formare tutte le appropriate sottoclassi” (*ibidem*).

⁴⁸ BENZI, *Cause singolari*, cit., p. 46.

⁴⁹ SALMON, *Probabilistic Causality*, cit., p. 69 (trad. it., in CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 73).

⁵⁰ L’obiettivo di Salmon è quello di elaborare un modello di spiegazione che sia autenticamente statistico, che risulti cioè applicabile anche nelle ipotesi, tutt’affatto infrequenti, del verificarsi di eventi poco probabili,

*l'identificazione di tali leggi costituisce solo il primo passo della spiegazione, che potrà dirsi completa soltanto allorché sia possibile "specificare in dettaglio il processo, o il meccanismo (concepito come un insieme organizzato di processi) che ha condotto all'accadimento di un fatto"*⁵¹.

Questo nuovo modello di spiegazione, quindi, *combina l'approccio probabilistico con un approccio di tipo meccanicistico, secondo una prospettiva che considera l'esibizione del meccanismo causale un requisito essenziale* di qualsiasi ragionamento che miri a risalire alle cause di un dato fenomeno e che, al contempo, vede nell'informazione sulle correlazioni statistiche uno strumento utile per orientare la ricerca di questo meccanismo⁵².

Tra gli anni Ottanta e gli anni Novanta, Salmon ha sviluppato diverse versioni della sua teoria meccanicistica della causalità, spesso accompagnandole a rinnovate proposte definitorie del concetto di processo causale, un concetto che ricopre un ruolo cruciale nella costruzione teorica del filosofo statunitense⁵³; è in ogni caso interessante

in contrapposizione al modello Statistico-Induttivo formulato da Hempel nel 1962, che faceva invece leva, come già ricordato (v. nota 21), sul requisito dell'alto grado di probabilità della legge di copertura, che di fatto relegava gli eventi improbabili "nel regno dell'inesplicabile" (CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit. p. 14).

⁵¹ GALAVOTTI, *Alcune osservazioni a proposito di spiegazione e causalità, e del loro utilizzo nell'ambito del processo penale*, in *Prova scientifica ragionamento probatorio e decisione giudiziale*, a cura di M. Bertolino, G. Ubertis, Jovene, 2015, p. 207.

⁵² GALAVOTTI, *Alcune osservazioni*, cit., p. 207. Per spiegare l'idea che sta alla base della sua concezione meccanicistica della spiegazione causale, Salmon ricorre a quest'esempio: "Suppose, for example, that a person has a whistle and a dog. When the person blows the whistle, we hear nothing but in every case the dog comes. We learn inductively that blowing the whistle is a sufficient condition for the appearance of the dog. But we do not understand the relation between the cause and effect unless we know that there is a sound wave that we cannot hear because the frequency is too high for humans but not too high for dogs. The dog comes because it hears the whistle of its master. The wave is the causal process that provides the connection" (SALMON, *A New Look at Causality*, 1993, ristampato in SALMON, *Causality and Explanation*, Oxford University Press, 1998, p. 22; l'esempio è citato e discusso in GILLIES, *Causality*, cit., pp. 6 e 71).

⁵³ Uno dei "cambiamenti cruciali" che Salmon propone di introdurre nella riflessione filosofica sulla causalità è proprio quello di "assumere come entità fondamentali i processi anziché gli eventi". La differenza principale tra processi ed eventi, spiega il filosofo americano in un articolo del 1980, "risiede nel fatto che gli eventi sono localizzati in un punto dello spazio e nel tempo, mentre i processi hanno una durata temporale maggiore e, in molti casi, sono spazialmente più estesi"; per esempio: "una palla che colpisce una finestra è un evento; il tragitto della palla dal colpo del lancio fino alla finestra costituisce un processo" (SALMON, *Causality: Production and Propagation*, in Asquith P.D. e Giere R.N. (cur.), PSA, 1980, vol. II, *East Lansing MI: Philosophy of Science Association*, pp. 49-69, ripubblicato in SALMON, *Causality and Explanation*, cit., pp. 285-301; trad. it., in CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 111-126). In una prima fase, Salmon, riprendendo uno spunto di Reichenbach, definisce i processi causali come quei processi in grado di trasmettere un marchio nel corso del tempo, dove per marchio si intende "una modifica imposta alla struttura di un processo in seguito a un'alterazione" (CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 19; Vineis considera questa prima definizione in linea con la "tradizione ottocentesca della medicina delle localizzazioni", con l'idea di causa come "alterazione riscontrabile nei tessuti e caratteristica di una certa malattia" – VINEIS, *Nel crepuscolo della probabilità. La medicina tra scienza ed etica*, 1999, p.150); successivamente, a metà degli anni Novanta, rielaborando una definizione proposta da Phil Dowe, Salmon arriverà invece a considerare il processo causale come "una linea del mondo di un oggetto che trasmette una quantità invariante in ogni momento della sua storia (in ogni punto spazio-temporale della sua traiettoria)" (CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 25)

notare che l'intuizione fondamentale del meccanicismo di Salmon, secondo cui la spiegazione causale di un fenomeno non può mai prescindere dalla specificazione del meccanismo che ha portato a quel fenomeno, è rimasta sostanzialmente invariata nel corso degli anni⁵⁴ e, soprattutto, è accolta, seppur con sfumature diverse, da molte delle più importanti teorie filosofiche della causalità che sono oggi discusse nella scienza biomedica.

2.3.2. L'influenza del pensiero di Salmon si coglie con particolare evidenza, anzitutto, tra quegli autori che, a partire dalla metà degli anni Novanta, hanno elaborato le teorie c.d. neomeccanicistiche, che sono pensate proprio per estendere la visione meccanicistica della causalità proposta da Salmon, secondo taluni troppo legata alle peculiarità della fisica, ad altri campi, tra cui quello biologico e biomedico.

Uno dei primi a muoversi in questa direzione è stato Stuart Glennan, che, partendo da una definizione di meccanismo come "sistema complesso", che produce un "comportamento mediante l'interazione di un certo numero di parti, in conformità a certe leggi causali dirette"⁵⁵, è arrivato a formulare una teoria meccanicistica della causazione e, insieme, della spiegazione scientifica, che prevede che "gli eventi che si verificano in un certo punto dello spazio e del tempo sono spiegati in quanto conseguenze del funzionamento di meccanismi causali che agiscono in quella regione

⁵⁴ Negli anni Novanta, stimolato da alcuni rilievi critici mossi da Christopher Hitchcock, che aveva messo in discussione il potere esplicativo di un modello di spiegazione causale incentrato per intero sui soli concetti di processo e interazione, Salmon ha rivisto parzialmente le sue posizioni sulla rilevanza dell'informazione statistica, che aveva originariamente considerato "solo un primo passo nella direzione della spiegazione genuinamente causale" (CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica. Modelli e problemi*, 2012, p. 40), arrivando ad affermare che "(1) le relazioni di rilevanza statistica, in mancanza di processi causali, non hanno potere esplicativo, e (2) i processi causali, in mancanza di relazioni di rilevanza statistica, sono anch'essi privi di potere esplicativo [...]. Entrambe le cose sono indispensabili" (SALMON, *A Reply to Two Critics*, in *Philosophy of Science*, 64, 476; il passo, tradotto in italiano, è riportato in CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., p. 40). Salmon, quindi, ammette la necessità di includere nella spiegazione causale l'informazione statistica, la quale deve, però, in ogni caso, combinarsi con l'informazione sul meccanismo, che continua dunque a rimanere imprescindibile per l'identificazione delle correlazioni causali. Un'ulteriore questione sulla quale Salmon ha negli anni progressivamente ammorbidito la sua opinione è quella relativa a quanto particolareggiata debba essere la descrizione del meccanismo causale perché un fenomeno possa dirsi adeguatamente spiegato. Qui il problema è dato dal fatto che assai di rado noi disponiamo di informazioni che ci consentono di ricostruire nel massimo dettaglio l'azione di un meccanismo. Proprio questa constatazione ha portato il filosofo statunitense, al termine di un percorso di riflessione trentennale, a riconoscere la rilevanza del "contesto" nel quale avviene la spiegazione e ad ammettere in particolare "la necessità che la spiegazione tenga conto di elementi contestuali, perché è solo in base a considerazioni legate agli scopi legati all'atto dello spiegare nell'ambito di una data situazione che è possibile giustificare tanto la scelta della classe di riferimento, quanto il livello di dettaglio a cui condurre l'analisi causale" (GALAVOTTI, *Alcune osservazioni a proposito di spiegazione e causalità*, cit., p. 208). Salmon ammette, insomma, che l'analisi causale può essere influenzata da considerazioni di carattere pragmatico (CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., p. 35).

⁵⁵ GLENNAN, *Mechanisms and the Nature of Causation*, in *Erkenntnis*, 44, p. 52 (il passo, tradotto in italiano, è riportato in CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., p. 105). Per una ricostruzione del pensiero di Glennan, v. CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., p. 105-112; GILLIES, *Causality*, cit., pp. 73-75; CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., pp. 26-28).

dello spazio e del tempo”⁵⁶. Secondo Glennan, quindi, “non importa quanta evidenza statistica abbiamo raccolto in merito alla correlazione tra due eventi: finché non siamo in grado di delineare il meccanismo che li connette, non abbiamo spiegato il verificarsi dell’effetto in conseguenza del verificarsi della causa”⁵⁷.

Un’altra posizione meccanicistica che ha avuto larga diffusione, soprattutto tra i biologi e i neuroscienziati, è quella formulata da Peter Machamer, Lindley Darden e Carl Craver, che definiscono un meccanismo come un insieme di “entità e di attività organizzate in modo tale da produrre cambiamenti regolari, a partire da certe condizioni iniziali fino a giungere a certe condizioni finali”⁵⁸, e che a loro volta propongono una teoria “dotata di potere esplicativo”, nell’ambito della quale una spiegazione è considerata adeguata “qualora si indichino non solo le regolarità causali che regolano il comportamento del meccanismo, ma altresì le sue attività produttive, e sono quest’ultime ad avere autentico potere esplicativo”⁵⁹.

Pur con alcune differenze, queste teorie mettono tutte in evidenza il carattere complesso e intrinsecamente dinamico dei meccanismi causali, sottolineano l’importanza di ricostruire la loro organizzazione interna e strutturazione su più livelli⁶⁰, e condividono il principio generale secondo cui “*A causes B if and only if there is a mechanism which links A to B*”⁶¹.

2.4. Il principio metodologico dello “strength through combining”.

2.4.1. L’approccio neomeccanicistico alla causalità non è ovviamente andato esente da *critiche*, soprattutto per la propensione dei suoi fautori a costruire modelli di spiegazione che ruotano pressoché esclusivamente attorno ai concetti di meccanismo, processo e interazione, *lasciando troppo poco spazio all’evidenza statistica*, che pure viene ampiamente utilizzata in medicina, anche quando la ricostruzione del meccanismo di azione sotteso all’insorgenza di una certa patologia risulta incontrovertibile⁶².

A queste critiche, tuttavia, generalmente non s’accompagna la messa in discussione del ruolo cruciale che la specificazione del meccanismo di azione è chiamata a interpretare nelle attività di ricerca di correlazioni genuinamente causali.

⁵⁶ GLENNAN, *Rethinking Mechanistic Explanation*, in *Philosophy of Science*, Suppl., 69, S353 (trad. it. in CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., p. 155).

⁵⁷ CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., p. 108.

⁵⁸ MACHAMER, DARDEN, CRAVER, *Thinking about Mechanisms*, in *Philosophy of Science*, vol. 67, p. 1 (il passo, tradotto in italiano, è riportato in CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., p. 112). Per un’illustrazione di questa posizione meccanicistica, v. CAMPANER, GALAVOTTI, *La spiegazione scientifica*, cit., pp. 112-122; GILLIES, *Causality*, cit., pp. 75-79; CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, cit., pp. 28-30).

⁵⁹ CAMPANER, *La causalità tra filosofia e scienza*, p. 29.

⁶⁰ CAMPANER, *Teorie filosofiche della causalità per l’epidemiologia*, in *Epidemiologia & Prevenzione*, vol. 34, 2010, p. 49.

⁶¹ GILLIES, *Causality*, cit., p. 6.

⁶² RUSSO, WILLIAMSON, *Interpreting Causality in the Health Sciences*, in *International Studies in the Philosophy of Science*, 21:2, p. 164.

Semmai, negli ultimi anni, è andata sempre più consolidandosi l'opinione secondo cui un'affermazione causale, del tipo *A causa B*, deve trovare conferma sia nell'evidenza statistica che deriva dal confronto tra popolazioni, e dunque nei dati epidemiologici, sia nell'evidenza biologica sul meccanismo che porta da *A* a *B*. Il riscontro integrato da parte di questi due tipi di evidenza empirica, quindi, è ormai da molti considerata l'unica strada per riconoscere all'affermazione causale un grado sufficiente di affidabilità.

2.4.2. È questo, in particolare, il nucleo fondamentale della tesi elaborata da Federica Russo e Jon Williamson in un articolo del 2007, sull'interpretazione della causalità nelle scienze della salute, nel quale gli autori rilevano anzitutto che "the health sciences infer causal relations from *mixed evidence*: on the one hand, *mechanisms and theoretical knowledge*, and, on the other, *statistics and probabilities*"⁶³. Nello specifico, "Statistics are used to show that the cause makes a difference to the effect, and mechanisms allow causal relationships to explain the occurrence of an effect"⁶⁴.

Sulla scorta di tali premesse, Russo e Williamson affermano: "Monistic accounts attempt to analyse causality solely in terms of one type of evidence, e.g., solely in terms of mechanisms or solely in terms of probabilistic relations, focusing only on one aspect they neglect and fail to account for the others"⁶⁵. Viceversa, "To establish causal claims, scientists need the mutual support of mechanisms and dependencies"⁶⁶.

Il messaggio di fondo è estremamente chiaro: "probabilistic evidence needs to be accounted for by an underlying mechanism before the claim is established"⁶⁷.

2.4.3. In un libro pubblicato nel 2019, che ho già più volte citato in quest'articolo e che tratta la causalità e la probabilità nella medicina teoretica, anche l'epistemologo americano Donald Gillies, seppur nell'ambito di una teorizzazione della causalità che presenta alcune differenze di approccio sia con le teorie meccanicistiche sia con la tesi Russo-Williamson, sottolinea l'importanza di disporre quanto meno di un meccanismo d'azione plausibile, in aggiunta a dati statistici osservazionali, per concludere che un certo fattore è causa di una certa malattia.

Secondo Gillies, infatti, qualsiasi ipotesi causale deve trovare un certo grado di conferma nell'evidenza empirica, e, perché questo grado possa dirsi raggiunto, "it is nearly always necessary to postulate a mechanism *M* linking *A* to *D* ($A \rightarrow M \rightarrow D$), where the existence of *M* is either plausible given background knowledge, or supported by new evidence or, preferably, both". Quando non è possibile postulare l'esistenza di un tale meccanismo, "it is rarely, if ever, possible to confirm the hypothesis $A \rightarrow D$ sufficiently for its use to be acceptable in practical application"⁶⁸.

⁶³ RUSSO, WILLIAMSON, *Interpreting Causality in the Health Sciences*, cit., p. 158.

⁶⁴ *Ibidem*.

⁶⁵ *Ibidem*.

⁶⁶ RUSSO, WILLIAMSON, *Interpreting Causality in the Health Sciences*, cit., p. 159.

⁶⁷ *Ibidem*.

⁶⁸ GILLIES, *Causality*, cit., p. 82.

Gillies, prendendo spunto da un articolo di Phyllis Illari del 2011, e attraverso l'analisi di alcune ricerche condotte in campo medico, come quelle svolte per investigare il rapporto tra una alimentazione caratterizzata da alti livelli di grassi saturi e il rischio di contrarre patologie coronariche, formula un vero e proprio principio metodologico, che definisce “*strength through combining*”, e che prevede appunto che, *quando s'intende verificare la fondatezza di un'affermazione causale, occorre sempre combinare diversi tipi di evidenza, anziché concentrarsi esclusivamente sull'evidenza proveniente da un'unica tipologia di dati*⁶⁹.

Dal momento che l'evidenza statistica è sempre soggetta al problema del confondimento, postulare l'esistenza di un meccanismo causale, e raccogliere informazioni per stabilire se questo meccanismo davvero esiste, è, per esempio, una buona strategia per accertare che le correlazioni registrate dai dati epidemiologici sono genuinamente causali e non frutto di fattori di disturbo. Dal canto suo, l'evidenza epidemiologica aiuta a determinare qual è il reale effetto prodotto da un certo meccanismo, “al netto” di eventuali ulteriori meccanismi sconosciuti, che potrebbero influenzarne l'incidenza⁷⁰.

La combinazione di informazioni epidemiologiche e di informazioni sul meccanismo d'azione costituisce, quindi, la strada metodologica più sicura per l'identificazione di relazioni schiettamente causali, come peraltro riconosciuto anche dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), i cui gruppi di lavoro, infatti, quando compiono gli assessment sulla forza dell'evidenza disponibile con riguardo alla cancerogenicità di una data sostanza, tengono conto sia dei dati sul meccanismo d'azione, sia di quelli ricavati dalle indagini sulle popolazioni⁷².

⁶⁹ GILLIES, *Causality*, cit., pp. 128-132.

⁷⁰ Potrebbe infatti verificarsi il caso in cui noi siamo in grado di stabilire che un meccanismo esiste, ma a causa della complessità dell'organismo umano, potrebbe esserci un altro meccanismo che cancella gli effetti del primo. Phyllis Illari spiega questo problema con il seguente esempio: “*Increased exercise leads to more calories being burned, via well-known mechanisms. But it also leads to increased appetite. Until we investigate further, we do not know the overall effect of exercise on fatness or thinness, and we cannot claim either that exercise makes you fat or makes you thin. The operation of one mechanism might mask or hide the operation of the other*” (ILLARI, *Mechanistic evidence: Disambiguating the Russo-Williamson Thesis*, in *International Studies in the Philosophy of Science*, 25(2), p. 146).

⁷¹ A proposito dei vantaggi che derivano da un approccio “combinato” all'evidenza empirica, nella valutazione di un'ipotesi causale, in un articolo del 2014 a firma Clarke, Gillies, Illari, Russo e Williamson, si afferma in modo estremamente chiaro che: “*Evidence of a linking mechanism helps to show that the overall relationship between A and B is genuinely causal. But evidence of correlation helps to determine the net effect of a mechanism, and to show that it is not masked by further unknown mechanisms. Together, evidence of these two different things is very much stronger than evidence of one alone*” (CLARKE, GILLIES, ILLARI, RUSSO, WILLIAMSON, *Mechanisms and the Evidence Hierarchy*, in *Topoi*, vol. 33, p. 131).

⁷² RUSSO, WILLIAMSON, *Interpreting Causality in the Health Sciences*, cit., p. 161.

2.5. Una prima conclusione utile per il giudice penale. L'evidenza epidemiologica è importante, ma non basta: per provare l'idoneità causale di un fattore occorre combinare diversi tipi di evidenza (e poter almeno ipotizzare un plausibile meccanismo d'azione).

2.5.1. Da questa rassegna delle riflessioni epistemologiche degli ultimi decenni in materia di causalità, che non ha ovviamente nessuna pretesa di esaustività⁷³, emerge in sintesi che:

(i) la scoperta della natura probabilistica e multicausale delle malattie, resa possibile (anche) dalla peculiare visuale dell'epidemiologia, insieme alla formulazione del principio di indeterminazione nel campo della fisica, ha avuto un profondo impatto sull'evoluzione del concetto di causa, al punto da spingere alcuni filosofi della scienza a formulare teorie probabilistiche della causalità;

(ii) il programma filosofico di riduzione della causalità a mero aumento della probabilità è però fallito, per l'esistenza di una serie di problemi che le teorie probabilistiche non sono state in grado di risolvere, *in primis* l'incapacità dei dati statistici di distinguere cosa causa cosa;

(iii) il fallimento del programma riduzionistico ha favorito lo sviluppo di posizioni di stampo meccanicistico, con modelli di spiegazione causale prevalentemente focalizzati sul funzionamento dei processi e dei meccanismi di produzione dei fenomeni;

(iv) neppure queste posizioni risultano tuttavia soddisfacenti, quanto meno nella parte in cui escludono dalla spiegazione, o assegnano un ruolo troppo marginale, all'evidenza statistica, cui la medicina fa immancabilmente riferimento quando deve risalire ai fattori causali di una patologia;

(v) negli ultimi anni si è quindi consolidata l'idea per cui un'ipotesi causale del tipo "A causa B" non può considerarsi sufficientemente confermata se non trova il supporto combinato dell'evidenza epidemiologica e di dati biologici che consentano quanto meno di ipotizzare un plausibile meccanismo d'azione che conduce da A a B.

2.5.2. Proprio quest'ultimo punto, che contiene evidentemente la declinazione di un principio di carattere *metodologico*, anziché una concezione ontologica della causalità, fornisce, mi pare, un primo spunto interessante per iniziare a riflettere su come debba

⁷³ Negli ultimi anni, uno strumento formale che ha attirato l'attenzione di molti ricercatori, tra cui alcuni autorevoli epidemiologi statunitensi, è la teoria delle reti causali, una teoria puramente matematica (si parla infatti di "teoria matematica della causalità"), di cui Judea Pearl rappresenta uno dei principali artefici, che costituisce il frutto di un programma interdisciplinare di ricerca e che ha come principale obiettivo quello di "formalizzare efficacemente una serie di algoritmi ideati per la ricerca di strutture causali a partire da correlazioni statistiche" (LAUDISA, *La causalità*, cit., p. 111). La teoria in questione presenta un elevato tasso di tecnicismo, che ne rende impossibile la trattazione in questa sede. Basti qui evidenziare come una delle principali critiche che è stata mossa a questa teorizzazione è che, in essa, la causazione "non è ottenuta attraverso dimostrazioni matematiche, bensì attraverso assunzioni matematiche" (BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 131). Per un'illustrazione degli aspetti essenziali della teoria delle reti causali, v. BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 113-36; GILLIES, *Causality*, parr. 13-15; GREENLAND, PEARL, *Causal Diagrams*, in Wiley StatsRef: Statistics Reference Online, 2017. Per una critica a tale teoria, v. ROBINS, WASSERMAN, *On the impossibility of inferring causation from association without background knowledge*, in AA. VV., *Computation, causation, and discovery*, Glymour-Cooper (a cura di), 1999, pp. 305-21.

svolgersi l'accertamento del nesso di causa nei processi penali per esposizione a sostanze pericolose, e, più nello specifico, sul ruolo che dev'essere assegnato all'evidenza epidemiologica nell'ambito di questo accertamento.

Il principio dello *"strength through combining"*, come l'ha definito Gillies, consente di apprezzare, infatti, l'estrema utilità dei dati epidemiologici nella ricerca delle correlazioni causali, ma, al contempo, ci ricorda che le associazioni statistiche positive eventualmente rilevate da tali dati, prima di poter essere convertite in affermazioni causali, devono necessariamente trovare ulteriore conforto nelle informazioni sul meccanismo d'azione, che risultano decisive soprattutto per sciogliere il dubbio sulla natura genuinamente causale, o solo illusoria, dell'associazione⁷⁴.

La natura metodologica di questo principio impone, peraltro, al giudice penale di prestarvi particolare attenzione, dal momento che la Cassazione non perde occasione per ribadire che, quando si trova al cospetto di una prova scientifica, al giudice tocca l'ingrato compito di vestire i panni dell'epistemologo e valutare la correttezza e la validità del metodo con cui quella prova si è formata.

La regola della valutazione combinata dell'evidenza disponibile deve guidare il giudice sin dalla prima fase dell'accertamento causale, quella cioè notoriamente dedicata alla

⁷⁴ Alex Broadbent, in un libro del 2013 dedicato alla filosofia dell'epidemiologia, sostiene che la conoscenza del meccanismo di azione non è né sufficiente né necessaria per ottenere una conoscenza causale abbastanza "stabile" da consentire di compiere buone predizioni sugli effetti che un certo fattore di rischio può produrre sulla salute delle persone e conseguentemente giustificare l'adozione di azioni preventive. A tal proposito, cita l'esempio di James Lind, che predisse correttamente che limoni e arance avrebbero costituito una cura efficace contro lo scorbuto, pur non essendo riuscito a identificare il meccanismo che portava a quest'effetto benefico. Altro esempio è quello del rapporto tra fumo di sigaretta e cancro al polmone, a proposito del quale Broadbent afferma che *"If we had to wait until we understood those mechanisms before predicting a reduction in lung cancer risk consequent on antismoking campaigns, then those campaigns would have to be counted unjustified, and their success in reducing lung cancer mortality must be considered on a par with a lucky guess [...] Epidemiologists surely were justified in claiming that steps to reduce cigarette smoking would reduce lung cancer mortality, even before much was known about the carcinogenic mechanisms in cigarette smoke, which are still not fully understood"* (BROADBENT, *Philosophy of epidemiology*, cit., pp. 111-113). Secondo Broadbent, quindi, *in medicina bisogna essere preparati ad accettare ipotesi causali anche quando queste sono fondate esclusivamente su evidenza di tipo statistico*. A questa raccomandazione, Gillies replica osservando che, a fronte di casi storici nei quali le indagini osservazionali hanno effettivamente consentito di anticipare la scoperta di correlazioni genuinamente causali, vi sono tuttavia *anche casi nei quali l'evidenza statistica è stata successivamente smentita da una migliore conoscenza sul funzionamento del meccanismo d'azione*. A tal proposito, illustra l'esempio degli studi condotti dalla metà degli anni Quaranta per verificare l'efficacia della streptomina nella cura della tubercolosi. In quel caso, spiega Gillies, la prima evidenza raccolta derivava da uno studio controllato randomizzato (RCT), dal quale era emerso che, al termine dell'indagine, della durata di sei mesi per ciascun soggetto partecipante, il gruppo di pazienti al quale era stata somministrata la streptomina presentava condizioni di salute significativamente migliori rispetto al gruppo di controllo (composto da persone che erano state invece curate con metodi tradizionali). L'evidenza statistica, quindi, supportava chiaramente l'ipotesi causale secondo cui l'assunzione di streptomina avrebbe avuto un effetto preventivo o curativo della malattia. Quest'ipotesi, tuttavia, si rivelò infondata. Un'indagine condotta nel 1948 sul meccanismo d'azione del trattamento evidenziò, infatti, che, nel lasso di tempo necessario alla streptomina per uccidere i bacilli della tubercolosi – lasso di tempo che era superiore ai sei mesi considerati dallo studio RCT –, i bacilli finivano per sviluppare una resistenza al farmaco e determinavano una recidiva della malattia (GILLIES, *Causality*, cit., pp. 150-158 e 173-174).

valutazione, in termini generali, circa l'effettiva capacità del fattore di rischio di provocare la patologia, o le patologie, di cui si discute nel processo.

In termini pratici, l'applicazione di questa regola comporta l'onere per il giudice di verificare che l'evidenza prodotta in giudizio dalla pubblica accusa, di regola tramite l'ausilio dei propri consulenti tecnici, per sostenere la tesi che l'esposizione a un certo fattore è stata causa della malattia insorta nella persona offesa, abbia natura *eterogenea*, sia cioè composta sia da *indagini epidemiologiche*, adeguatamente impostate e condotte, che manifestino l'esistenza di una correlazione statistica positiva, a livello di popolazione, tra l'esposizione a quel fattore e l'incidenza di quella certa patologia, sia da *dati osservazionali e/o sperimentali*, che consentano di *spiegare in modo plausibile in che modo l'esposizione al fattore di rischio conduce all'insorgenza della malattia*.

Questo ovviamente non significa che il meccanismo di azione debba essere spiegato in ogni suo singolo passaggio. Ancora oggi, per esempio, ci sono tappe del processo che dal fumo di sigaretta conduce al cancro polmonare che rimangono largamente sconosciute, ma nessuno si sognerebbe di mettere in dubbio che il fumo di sigaretta è causa di questa patologia tumorale. Lo stesso vale per la relazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma: anche in questo caso, quello che non conosciamo, sebbene investa anche aspetti rilevanti per l'accertamento in sede penale del nesso causale – il fatto di non sapere se l'inalazione di fibre di asbesto dopo l'insorgenza della malattia accelera o meno la progressione del processo carcinogenetico impedisce in molti casi di attribuire i singoli eventi lesivi all'esposizione contestata all'imputato⁷⁵ –, non consente comunque certo di dubitare della generale capacità dell'amianto di provocare il mesotelioma.

Se, però, l'evidenza di cui disponiamo al momento del giudizio non è sufficiente a ipotizzare, neanche nelle sue linee generali, un meccanismo d'azione plausibile, questa lacuna non potrà essere colmata dai soli dati epidemiologici, le cui associazioni statistiche, com'è ripetutamente emerso allorché ho ripercorso i limiti delle teorie riduzionistiche, sono sempre compatibili con una molteplicità di spiegazioni causali (o casuali) tra loro alternative⁷⁶. In una situazione di questo genere, quindi, il giudice penale

⁷⁵ Si tratta dell'arcinoto problema dell'effetto acceleratore, che è comparso per la prima volta sulla scena giurisprudenziale in una sentenza della Cassazione dei primi anni duemila e che, ancora oggi, costituisce il tema di gran lunga più controverso e dibattuto nell'ambito dei processi penali per patologie asbesto correlate. Per un approfondimento della questione, cfr. BELL, SANTA MARIA, [La tesi del c.d. effetto acceleratore nei processi per le morti da amianto: storia di una "mistificazione concettuale"](#), in *Dir. pen. cont.*, fasc. 6/2017, pp. 21-51; BELL, SANTA MARIA, [Il Tribunale di Milano alle prese con i "fatali errori di prospettiva" della nuova tesi del c.d. effetto acceleratore in due maxi processi per morti da amianto](#), in *Dir. pen. cont.*, 20 ottobre 2017; BELL, JANN, *L'accertamento del nesso di causa nei processi per patologie asbesto-correlate. Una caotica storia ventennale*, in *Diritto penale e Uomo*, 12 giugno 2019; ZIRULIA, *Esposizione a sostanze tossiche e responsabilità penale*, Giuffrè, 2018, pp. 73-86; BLAIOTTA, *Diritto penale e sicurezza del lavoro*, 2020, pp. 229-235; BARTOLI, [La recente evoluzione giurisprudenziale sul nesso causale nelle malattie professionali da amianto](#), in *Dir. pen. cont. – Riv. Trim.*, 2014, n. 3-4, pp. 396-408.

⁷⁶ In campo giuridico, anche Blaiotta evidenzia "la difficoltà, sul piano della causalità generale, di dimostrare l'esistenza di relazioni nomiche sulla base di informazioni statistiche che mostrino un incremento delle probabilità, attesa la frequente presenza di errori e di fattori di confondimento di vario genere". Per assicurarsi che l'incremento di probabilità non rifletta una correlazione spuria, ma esprima una relazione

non potrà che prendere atto che l'evidenza disponibile non consente di supportare in maniera adeguata l'affermazione causale⁷⁷.

Questa conclusione – è forse il caso di ribadirlo – non mette affatto in discussione il ruolo, spesso decisivo, dell'epidemiologia nell'indagine causale in campo medico, né, d'altro canto, è contraddetta dalla constatazione che, nella storia, ci sono stati casi in cui la sottovalutazione dei campanelli d'allarme che erano stati fatti scattare da certe indagini osservative è stata pagata a caro prezzo, avendo ritardato l'adozione di misure preventive che, se adottate tempestivamente, avrebbero consentito di contenere i gravissimi danni alla salute – alcuni parlerebbero di disastri sanitari – provocati da certi fattori di rischio (è il caso del fumo di sigaretta, del cvm e dell'amianto, giusto per richiamare alcuni esempi eclatanti).

È il peculiare contesto del processo penale, infatti, con il suo rigoroso standard probatorio dell'oltre ogni ragionevole dubbio, a esigere che la risoluzione della questione causale non avvenga sulla base di campanelli d'allarme di origine statistica, ma attraverso una rigorosa applicazione del principio dello "strength through combining", e, al contempo, a giustificare conclusioni che in altri contesti, governati da esigenze e principi diversi, possono risultare insoddisfacenti e, in alcuni casi, anche poco accettabili.

3. "Quanti casi di malattia sono stati causati dall'esposizione?": le risposte che può (e non può) dare l'epidemiologia.

3.0. Quando disponiamo di associazioni statistiche rilevanti, ricavate da studi epidemiologici realizzati con metodologie appropriate, e di un meccanismo d'azione che dati sperimentali e/o osservazionali ci dicono essere quanto meno plausibile, possiamo quindi ragionevolmente concludere che l'esposizione al fattore di rischio è in grado di provocare la malattia.

Tutto ciò, come detto, attiene al piano della *causalità generale*, che, nei processi per esposizione a sostanze pericolose, di prassi costruiti attorno a imputazioni di reati di danno individuale⁷⁸, costituisce però solo la *prima fase del ragionamento causale*.

dal sicuro significato causale, secondo l'illustre giurista occorrerà allora verificare (i) la "correttezza dell'indagine epidemiologica", (ii) la disponibilità di "informazioni d'ordine biologico che spieghino dall'interno i meccanismi della relazione causale che l'epidemiologia ha desunto dalla relazione probabilistica", e (iii) "il positivo riscontro dell'utilità delle misure preventive adottate dopo la scoperta della relazione causale" (BLAIOTTA, *Diritto penale e sicurezza del lavoro*, cit., pp. 227-228).

⁷⁷ Sul carattere imprescindibile delle conoscenze sul meccanismo d'azione per il riconoscimento di nessi schiettamente causali, nell'ambito della letteratura giuridica cfr. SANTA MARIA, [La verità. Il problema della verità: il giudice è il garante della verità della sentenza ma...il processo accusatorio non è stato concepito per aiutare il giudice a trovare la verità. Il giudice e la scienza quando il peritus peritorum non sa di scienza](#), in *Dir. pen. cont.*, 1 marzo 2017, p. 39.

⁷⁸ Fa eccezione il processo Eternit, nel quale la pubblica accusa, proprio per evitare i noti problemi di accertamento connessi alla causalità individuale, ha optato per imputazioni fondate esclusivamente su delitti di pericolo comune (delitto di disastro innominato e di omissione dolosa di cautele aggravata dalla verifica del disastro). Per un'analitica ricostruzione di questa complessa vicenda processuale, v.

L'affermazione circa la potenziale capacità del fattore di rischio di portare all'insorgenza della malattia fornisce, infatti, un'informazione generalizzante preliminare, che deve poi confrontarsi con la specificità dei singoli eventi lesivi che l'accusa ritiene di attribuire alla condotta dell'imputato.

È proprio in questa seconda fase del ragionamento causale, riguardante la c.d. *causalità individuale*, che di regola viene allo scoperto quello che è generalmente riconosciuto essere il *principale limite euristico dell'evidenza epidemiologica*, quanto meno ai fini delle esigenze di accertamento che caratterizzano il diritto penale d'evento, vale a dire la sua notoria *incapacità di dare un nome e un cognome alle vittime dei fattori di rischio*. Un limite che, secondo la giurisprudenza unanime, impedirebbe l'impiego dei dati statistici come (unica) base empirica per l'imputazione del singolo evento alla specifica esposizione oggetto di contestazione.

3.0.1. Già quasi quindici anni fa, peraltro, Luca Masera aveva messo in discussione quest'impostazione. La riflessione di Masera, elaborata per la prima volta in un libro del 2007⁷⁹ e poi ulteriormente sviluppata in alcuni scritti successivi⁸⁰, muove dalla constatazione, che l'autore considera "lapalissiana", che, se un'indagine epidemiologica condotta a regola d'arte "afferma che l'esposizione ad un fattore di rischio ha cagionato un aumento di mortalità, ciò significa che un certo numero di persone sono morte in ragione dell'esposizione"⁸¹.

Ma, riflette ancora Masera, "se sappiamo con ragionevole certezza che una certa quota di soggetti si è ammalata ed è morta proprio a causa dell'esposizione", com'è possibile che questo non basti ai fini del giudizio di responsabilità penale per l'evento? La risposta dell'autore è che "l'orientamento tradizionale non sarebbe imposto dal rispetto di inviolabili principi garantistici", ma deriverebbe piuttosto dalla difficoltà di dare rilievo all'informazione epidemiologica attraverso le tradizionali categorie dogmatiche della causalità.

Secondo Masera, quest'ostacolo potrebbe essere superato facendo ricorso all'istituto dell'*accertamento alternativo*, uno strumento di gestione del dubbio, largamente impiegato dalla giurisprudenza tedesca, che riconosce come legittima l'imputazione dell'evento quando l'istruzione probatoria, pur non avendo consentito di stabilire in maniera univoca l'identità delle vittime, ha tuttavia dimostrato al di là di ogni ragionevole dubbio che l'imputato ha cagionato la morte di un uomo.

Applicato al contesto dell'accertamento causale tramite evidenza epidemiologica, questo strumento consentirebbe in particolare di addivenire

ZIRULIA, *Esposizione a sostanze tossiche*, cit., pp. 148-189; BLAIOTTA, *Diritto penale e sicurezza del lavoro*, cit., pp. 159-165.

⁷⁹ MASERA, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica nel diritto penale. Gestione del dubbio e profili causali*, 2007.

⁸⁰ MASERA, *Ancora sulla qualificazione penalistica dell'evidenza epidemiologica*, cit.; ID, *Dal caso eternit al caso ILVA: nuovi scenari in ordine al ruolo dell'evidenza epidemiologica nel diritto penale*, in *Quest. Giust.*, 2014, n. 2, p. 139-168; ID, [Evidenza epidemiologica di un aumento di mortalità e responsabilità penale. Alla ricerca della qualificazione penalistica di una nuova categoria epistemologica](#), in *Dir. pen. cont. – Riv. Trim.*, 2014, n. 3-4, p. 343-365.

⁸¹ ID, *Evidenza epidemiologica*, cit., p. 357.

legittimamente a una sentenza di condanna per omicidio o lesioni personali “anche in assenza di individuazione univoca della vittima, risultando comunque scientificamente certo che alla condotta dell’imputato sono causalmente riconducibili un certo numero di eventi patologici, pari alla quota di eventi che l’evidenza epidemiologica ricollega all’effetto della sostanza (in termini tecnici, la quota di rischio attribuibile)”⁸².

3.0.2. La proposta di Masera ha suscitato reazioni variegata da parte della dottrina penalistica; tra le voci critiche, levatesi con una certa asprezza soprattutto negli anni immediatamente successivi all’elaborazione della teoria, alcune si sono appuntate sull’impiego dei dati epidemiologici come base del giudizio causale, che taluni hanno censurato per un generale scetticismo rispetto all’affidabilità della prova epidemiologica nell’indagine sull’eziologia delle malattie⁸³, e altri perché l’hanno ritenuto elusivo del “carattere individuale della tutela” e dei “postulati garantistici ad essa connotati”⁸⁴; altre, invece, hanno investito la scelta dello strumento giuridico dell’accertamento alternativo, che Donini, per esempio, ha reputato non corretta “perché non è possibile ipotizzare un’imputazione alternativa (es. 6 tra le 20 persone ammalate), in quanto nessuna delle alternative è ‘accertabile’, supponendosi l’impossibilità di verifiche di causalità individuale, allo stato, essendo solo epidemiologiche le spiegazioni”⁸⁵.

Negli ultimi anni, però, le critiche sembrano aver progressivamente ceduto il passo a un *atteggiamento di maggior apertura*.

Anzitutto vi è stato chi, come Viganò e Zirulia, ha aderito alla posizione di Masera sull’utilizzabilità dell’aumento di mortalità registrato dall’evidenza epidemiologica ai fini della contestazione di reati contro la persona, ma è pervenuto a tale conclusione senza fare ricorso all’accertamento alternativo, bensì sulla base della constatazione che le norme sull’omicidio “non impongono, di per sé, l’identificazione della vittima, ma richiedono semplicemente che sia raggiunta la prova della causazione della morte, o di una malattia, in capo ad (almeno) una ‘persona’, ovvero a più

⁸² ID, *Evidenza epidemiologica*, cit., p. 358.

⁸³ Cfr. BARTOLI, *Il problema della causalità penale. Dai modelli unitari, al modello differenziato*, 2010, pp. 68-70 (secondo l’autore, “le rilevazioni epidemiologiche agiscono necessariamente in, ed anzi, potremmo dire, presuppongono necessariamente un contesto in cui la conoscenza di almeno una causa possibile manca, con la conseguenza che non potranno mai svolgere una funzione esplicativa, in virtù del fatto che non si sarà mai in grado di escludere i decorsi causali alternativi. In sostanza, il vero limite dell’epidemiologia non sta tanto nel fatto che non permette di individuare i singoli soggetti la cui morte sia addebitabile proprio a quella esposizione, quanto piuttosto nella circostanza che si riferisce proprio a fenomeni la cui eziologia è in larga misura ignota” – p. 69); PERINI, *Il concetto di rischio nel diritto penale moderno*, 2010, pp. 486-497.

⁸⁴ GARGANI, *Esposizione ad amianto e disastro ambientale tra diritto vivente e prospettive di riforma*, in *Leg. Pen.*, 4 aprile 2016, p. 3.

⁸⁵ DONINI, *Il garantismo della condicio sine qua non e il prezzo del suo abbandono. Contributo all’analisi dei rapporti tra causalità ed imputazione*, in *Riv. it. dir. proc. pen.*, 2011, p. 514. Per una più recente riflessione critica sulla proposta di Masera, cfr. SANTA MARIA, [Il falso nella causa nel diritto penale. La necessità probabile ovvero il \(possibile\) caso che si trasmuta in \(impossibile\) necessità](#), in *Dir. pen. cont.*, 20 marzo 2017, pp. 36 e ss.

persone”⁸⁶, prova che sarebbe per l’appunto identificabile nelle quote di morti in eccesso evidenziate dagli studi epidemiologici⁸⁷.

Ma, anche tra coloro che continuano a escludere che la prova di un aumento di mortalità sia sufficiente per riconoscere nessi eziologici rispetto a danni individuali, *sembra ormai prevalere l’idea che l’epidemiologia, seppur incapace di fornire l’identità delle vittime, sarebbe invece in grado di dimostrare in modo affidabile che un certo numero di patologie è da attribuire all’esposizione* e che, quindi, la prova della morte di una pluralità di persone può essere data nel processo penale attraverso la sola evidenza epidemiologica.

3.0.3. È in questa cornice che s’inserisce *la proposta del ddl sui reati agroalimentari di introdurre nel nostro ordinamento un nuovo delitto di disastro sanitario*; una proposta che, dal punto di vista epistemologico, riflette una *forte fiducia sulle capacità euristiche dell’epidemiologia*, e che, sul piano giuridico, è sintomatica della convinzione che i dati statistici non siano sufficienti per applicare le norme sull’omicidio, ma costituiscano in ogni caso una valida base empirica per affermare che l’esposizione ha provocato un danno (precisamente quantificabile) alla salute della collettività.

Il nuovo delitto è infatti costruito attorno a un evento disastroso che, quanto meno nelle intenzioni dei riformatori, dovrebbe potersi ritenere accertato ogni qualvolta nel processo si disponga dell’evidenza (di fonte epidemiologica) che l’esposizione ha determinato un eccesso di almeno tre casi di malattia nella popolazione degli esposti, e senza che assuma rilievo il fatto che, in base a quella stessa evidenza, non sia invece possibile risalire all’univoca identificazione delle vittime.

Nell’ambito dell’indagine causale propedeutica a verificare il ricorrere degli estremi di questa nuova fattispecie, dunque, la domanda: *“la malattia di Tizio è stata causata dall’esposizione X?”*, da molti ritenuta dirimente ai fini dell’applicazione dei reati di danno individuale, e fonte di innumerevoli problemi accertativi, diventa di fatto del tutto irrilevante, e viene sostituita dalla nuova domanda cruciale: *“ quanti casi di malattia ha provocato l’esposizione X?”*; una domanda, quest’ultima, alla quale – si assume – *l’epidemiologia sarebbe in grado di fornire una risposta certa*.

Ma è davvero così? Possiamo, cioè, davvero dare per scontato che gli eccessi di mortalità delle indagini epidemiologiche, allorché supportati da un meccanismo

⁸⁶ VIGANÒ, [Il rapporto di causalità nella giurisprudenza penale a dieci anni dalla sentenza Franzese](#), in *Dir. pen. cont.* – *Riv. trim.*, 2013, n. 3, p. 398.

⁸⁷ A differenza di Masera – secondo cui l’accertamento alternativo non impone “al giudice (o al perito) di realizzare un vero e proprio studio epidemiologico sulla popolazione degli operai esposti alla sostanza”, ma solo “la verifica che non vi siano ragioni plausibili per attribuire nel caso concreto l’aumento dell’incidenza di quella determinata patologia tra i lavoratori a fattori diversi dall’esposizione di cui è nota l’attitudine lesiva” (MASERA, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica nel diritto penale*, cit., pp. 420-421) – Zirulia ritiene invece che, per poter considerare l’eccesso di mortalità una prova del nesso causale tra l’esposizione e il numero di eventi lesivi indicati da quell’eccesso, il giudice penale deve disporre di uno studio epidemiologico ad hoc, cioè proprio sulla popolazione di esposti che viene in rilievo nel processo (ZIRULIA, *Esposizione a sostanze tossiche*, cit., pp. 286-288; per una controreplica sul punto, v. MASERA, *Ancora sulla qualificazione penalistica dell’evidenza epidemiologica*, cit., pp. 14-15).

d'azione plausibile, possano essere automaticamente qualificati come altrettanti nuclei di patologie certamente provocati dall'esposizione?

Per sciogliere questo dubbio occorre, ancora una volta, fare un salto fuori dal recinto del diritto penale, e familiarizzare con i metodi che sono impiegati dall'epidemiologia per misurare l'effetto dell'esposizione.

3.1. Come si misura l'occorrenza di malattia: il rischio, la proporzione di incidenza e il tasso di incidenza.

3.1.1. Ho già ricordato in precedenza che le due componenti metodologiche essenziali dell'epidemiologia sono l'*osservazione* e la *comparazione*.

Quello che l'epidemiologia *osserva* è la *frequenza con la quale le malattie si verificano nelle popolazioni*; i risultati dell'osservazione sono usualmente espressi in termini di rischio, proporzione di incidenza e tasso di incidenza.

Rischio e proporzione di incidenza sono misure strettamente correlate, la differenza è che il primo è di regola usato in riferimento a un *singolo individuo*, per indicare la probabilità ch'esso si ammali di una certa patologia, mentre la seconda è riferita a un *gruppo di persone*, ed esprime, più nello specifico, la proporzione di coloro che in quel gruppo hanno sviluppato la patologia. Se, per esempio, in una popolazione composta da 100 persone vengono osservati, in un certo lasso di tempo, 20 casi di malattia, il rapporto 20/100 rappresenta il rischio medio di sviluppare la malattia nella popolazione durante tale periodo di tempo⁸⁸.

Poiché il rischio di ammalarsi dei singoli individui viene stimato a partire dai dati sulle frequenze relative di occorrenza delle malattie nei gruppi di persone, i concetti di rischio e proporzione di incidenza sono spesso utilizzati come sinonimi. Dire, quindi, che una persona esposta al fattore di rischio ha il 20% di probabilità di contrarre la patologia, o dire che nella popolazione degli esposti la proporzione di incidenza della malattia è pari a 20/100, dal punto di vista epidemiologico, è la stessa cosa.

$$\text{Rischio} = \frac{\text{numero di soggetti osservati che ha sviluppato la patologia in un certo lasso di tempo}}{\text{numero di soggetti osservati in un certo lasso di tempo}}$$

Uno dei principali vantaggi nell'utilizzo del concetto di rischio per misurare ed esprimere la frequenza della malattia è la sua facilità di comprensione anche da parte dei non addetti ai lavori. Lo svantaggio è invece che, quando il *periodo di osservazione* ha una *durata apprezzabile*, il rischio cessa di essere una *misura affidabile*, a causa dell'influenza dei c.d. *rischi competitivi*.

Il problema, in estrema sintesi, è che quando un'indagine studia la mortalità all'interno di una popolazione per una specifica causa, per esempio una certa malattia, è sempre possibile che taluno di quella popolazione muoia prima della fine del periodo

⁸⁸ ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, 3 ed., 2008, pp. 32 e ss.; ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., pp. 25-26.

di osservazione per una causa diversa (il c.d. rischio competitivo); in questo caso, noi non possiamo escludere che, se quella persona fosse vissuta più lungo, sarebbe poi morta per la malattia che stiamo studiando. In assenza di tale informazione, che è ovviamente impossibile da reperire, se noi includessimo quella persona nel calcolo del rischio – se, cioè, la facessimo rientrare nel denominatore del rapporto: casi di malattia/numero complessivo di soggetti osservati, che definisce la proporzione di incidenza, da cui viene poi stimato il rischio di ammalarsi del singolo –, il rischio così calcolato finirebbe quasi inevitabilmente per sottostimare l'effetto della causa oggetto della nostra indagine⁸⁹.

3.1.2. Per gestire il problema dei rischi competitivi, gli epidemiologi ricorrono allora a una misura alternativa, il *tasso di incidenza*. Questa misura, al pari della proporzione di incidenza, è data dal rapporto tra un numeratore e un denominatore; e anche qui, come nella proporzione di incidenza, il numeratore è costituito dal numero di casi di malattia che si verificano all'interno di un gruppo di persone.

Quello che cambia è il denominatore: anziché dividere il numero di casi di malattia per il numero complessivo di persone osservate, come accade allorché s'intende calcolare la proporzione di incidenza, nel caso del tasso di incidenza *il numero di casi di malattia è invece diviso per una misura di tempo*, che è data dalla *sommatoria dei periodi di tempo nei quali ciascun componente del gruppo osservato ha corso il rischio di contrarre la patologia che si sta studiando*⁹⁰. Per esempio, "se una popolazione viene seguita per 30 anni e una data persona muore dopo 5 anni di osservazione, questa contribuirà solo per 5 anni alla somma dei tempi"⁹¹, perché è solo in quei 5 anni che quella persona ha corso il rischio di contrarre la patologia, mentre, una volta deceduta, quel rischio non l'ha evidentemente più sperimentato.

⁸⁹ Rothman illustra la questione con un esempio molto chiaro, che vale la pena riportare integralmente: "Supponiamo di essere interessati al numero di violenze domestiche che si verificano in una popolazione di 10.000 donne sposate per un periodo di circa 30 anni. Sfortunatamente non tutte le 10.000 donne sopravvivranno per il periodo di 30 anni. Alcune possono morire per casi estremi di violenza domestica, ma molte di più sono quelle che probabilmente muoiono per malattia cardiovascolare, cancro, infezione, incidente automobilistico ed altre cause. Cosa succede se una donna muore dopo 5 anni di osservazione senza essere stata vittima di violenza domestica? Possiamo dire che questa potenzialmente sarebbe potuta essere una vittima di violenza nei successivi 25 anni. [...] Se poniamo nella misura del rischio queste donne che muoiono durante il periodo di osservazione, al denominatore, N, mentre al numeratore, A, il numero di casi di violenza domestica, avremo sottostimato il rischio perché A rappresenta il numero di vittime di violenza domestica in una popolazione di donne ciascuna osservata per 30 anni" (ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 27).

⁹⁰ Nel manuale *Modern Epidemiology*, i *tassi di incidenza* sono descritti come "*measures that account for the length of time each individual was in the population at risk for the event, that is, the period of time during which the event was a possibility and would have been counted as an event in the population, had it occurred*". Questi periodi di tempo "a rischio malattia", che vengono sperimentati dal singolo individuo e che confluiscono nel conteggio della misura di tempo che costituisce il denominatore del tasso di incidenza, è chiamato "*the person-time contribution of the individual*", mentre la somma di tali periodi è identificata come "*the total person-time at risk or the population-time at risk*" (ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, cit., p. 34).

⁹¹ ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 29.

$$\text{Tasso di incidenza} = \frac{\text{numero di soggetti osservati che ha sviluppato la patologia}}{\text{tempo totale a rischio sperimentato dai soggetti osservati}}$$

Il tasso di incidenza, quindi, è un'espressione indiretta del rischio individuale, ma si distingue da questo perché non misura la probabilità di ammalarsi, bensì la "velocità media con cui i casi insorgono nella popolazione"⁹²: una definizione, quella del tasso di incidenza come misuratore della velocità di verifica degli eventi patologici, che gli stessi epidemiologi considerano di "non chiara interpretazione"⁹³ e che ha generato alcune significative incomprensioni anche nella trattazione dell'arcinoto problema dell'accelerazione nell'ambito dei processi penali per le morti d'amianto⁹⁴.

Continuiamo però nel ragionamento.

3.2. Come si misura l'effetto dell'esposizione: il rischio relativo e la frazione attribuibile.

3.2.1. Abbiamo visto che il rischio, la proporzione di incidenza e il tasso di incidenza costituiscono i principali strumenti di misura delle osservazioni epidemiologiche; essi, però, ancora non consentono di misurare il reale impatto dell'esposizione.

Come spiega benissimo Rothman, "un principio elementare, ma fondamentale, che gli epidemiologi devono tenere a mente è che una persona può essere esposta ad un agente e sviluppare una certa malattia senza nessun legame causale tra l'esposizione e la malattia"⁹⁵. Le malattie, infatti, hanno per lo più carattere multicausale e probabilistico, il che comporta che un singolo fattore di rischio, di regola, non può essere considerato responsabile di tutte le malattie che si verificano in una certa popolazione.

⁹² VINEIS, *Modelli di rischio*, cit., p. 115. Rothman spiega che, a certe condizioni, il tasso di incidenza può essere convertito nella misura del rischio (ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 33).

⁹³ ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 32.

⁹⁴ In un documento del 2015 intitolato "III Italian Consensus Conference on malignant mesothelioma of the pleura", oggetto di ampio dibattito nell'ambito di diversi recenti processi per patologie asbesto-correlate, viene prospettata la tesi secondo cui "un aumento dell'esposizione che causa un aumento dell'incidenza nella popolazione di riferimento comporta necessariamente l'accelerazione del tempo all'evento". In questo documento si afferma, in buona sostanza, che quando tra esposizione a un certo fattore di rischio e tasso di incidenza di una certa malattia esiste un rapporto di proporzionalità diretta, o quasi diretta, come nel caso del rapporto tra esposizione ad amianto e incidenza del mesotelioma, l'aumentare dell'esposizione determina sempre un doppio fenomeno acceleratorio: a livello di gruppo, accelera la velocità con cui la popolazione fa nuovi casi di malattia; a livello del singolo, invece, accelera la velocità con cui ciascun individuo si ammala e decede per la malattia. Questa tesi, evocata da taluni a sostegno dell'ipotesi secondo cui qualsiasi periodo di esposizione ad amianto avrebbe rilevanza eziologica, nasce però da un *evidente equivoco*, quello cioè di considerare la velocità con cui i casi di malattia si verificano all'interno di una popolazione esposta al fattore di rischio (la velocità che viene misurata attraverso il tasso di incidenza) come una risultante della velocità dei meccanismi causali che dall'esposizione conducono all'insorgenza della malattia nei singoli individui. Come spiegato altrove, queste due velocità fanno in realtà riferimento a fenomeni diversi e – soprattutto – non necessariamente collegati tra loro (cfr. BELL, SANTA MARIA, *La tesi del c.d. effetto acceleratore nei processi per le morti da amianto*, cit., pp. 38-45).

⁹⁵ ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 44.

Per questa ragione, “non possiamo considerare la proporzione di incidenza o il tasso d’incidenza tra le persone esposte per misurare un effetto causale”⁹⁶.

L’unico modo per misurare l’effetto dell’esposizione è quello di *mettere a confronto “l’esperienza delle persone esposte con ciò che sarebbe accaduto in assenza di esposizione”*⁹⁷. Entra così in gioco il secondo principio metodologico fondamentale dell’epidemiologia, quello della *comparazione*, la cui messa in pratica costituisce la vera, grande sfida di ogni epidemiologo.

Il problema principale è dato dal fatto che *il modello di confronto ideale*, quello cioè tra gruppi di soggetti tra loro identici, con l’unica differenza dell’essere l’uno esposto al fattore di rischio e l’altro no, *non è mai attuabile*, dal momento che le persone differiscono profondamente l’una dall’altra per una molteplicità di motivi⁹⁸. Come superare, allora, l’ostacolo dell’eterogeneità interindividuale? Cercando di *trovare una popolazione di non esposti che presenti caratteristiche, se non identiche, quanto meno molto simili a quelle della popolazione degli esposti*, così da poter paragonare le reciproche esperienze in termini di occorrenza della patologia.

Una volta identificate due popolazioni sufficientemente omogenee, la comparazione avviene, in particolare, mettendo a confronto, con delle operazioni matematiche, le misure di occorrenza della malattia che sono state stimate nei due gruppi; l’obiettivo di queste operazioni comparative è quello di ricavare altre misure, che sono finalizzate a quantificare l’impatto dell’esposizione e che, per questa ragione, sono definite “*misure di effetto*”⁹⁹.

3.2.2. Tra queste misure di effetto, una delle più impiegate dagli epidemiologi è il c.d. *rischio relativo* (o *RR*), che si ottiene dividendo la proporzione di incidenza (o il rischio o, a certe condizioni, il tasso di incidenza) riscontrata nel gruppo degli esposti per quella riscontrata nel gruppo nei non esposti.

Immaginiamo, ad esempio, che uno studio, condotto per un certo lasso temporale, abbia trovato, in 100 soggetti esposti, 25 casi di malattia, e in 200 soggetti esposti, 20 casi di malattia. Per calcolare il rischio relativo, occorre anzitutto stimare la proporzione di incidenza nei due gruppi, che sarà pari a 0.25 per il gruppo degli esposti, e a 0.1 per il gruppo di non esposti¹⁰⁰. A questo punto, confrontiamo le due stime,

⁹⁶ *Ibidem*.

⁹⁷ *Ibidem*.

⁹⁸ Se disponessimo di gruppi di soggetti identici, qualunque differenza rilevata mettendo a confronto l’esperienza degli esposti con quella dei non esposti potrebbe essere causalmente addebitata all’esposizione: “Supponiamo di osservare 100 soggetti esposti e di trovare che in 1 anno 25 sviluppano una malattia, con una incidenza pari a 0.25. Potremmo teoricamente utilizzare per lo studio di questa esperienza il modello controfattuale, attuando cioè l’impossibile confronto dell’esperienza delle stesse 100 persone, nello stesso anno, con le stesse condizioni, con l’unica differenza di non essere esposte. Supponiamo che in quelle condizioni 10 soggetti sviluppino una malattia. Allora la proporzione di incidenza sarebbe 0.10. In tal caso la differenza verificatasi di 15 casi di malattia in più, su 100, durante l’anno, cioè 0.15, costituirebbe una misura dell’effetto causale dell’esposizione” (ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 45).

⁹⁹ ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 45.

¹⁰⁰ Come ricordato sopra, la proporzione di incidenza è data dal rapporto tra il numero di casi di malattia e il numero di soggetti osservati; nel nostro esempio: 25/100 (=0,25), per il gruppo degli esposti, e 20/200 (=

mettendo al numeratore la proporzione di incidenza degli esposti e al denominatore quella dei non esposti: nel nostro esempio, otteniamo così un rischio relativo pari a 2.5 ($0.25/0.1 = 2.5$), un dato che ci dice che gli esposti hanno un rischio di sviluppare la malattia che è 2.5 volte superiore rispetto al rischio dei non esposti.

3.2.3. Accanto al rischio relativo, misura ben nota alle corti civili americane¹⁰¹, v'è però *un'altra misura d'effetto*, che risulta *ancora più attraente agli occhi di chi ricerchi tracce di causa nell'evidenza epidemiologica*: si tratta della c.d. *frazione attribuibile*, una misura che si ottiene dividendo la differenza di rischio tra esposti e non esposti per il rischio riscontrato negli esposti¹⁰² e che, secondo una lettura abbastanza diffusa, dovrebbe consentire di stimare il "carico" (caseload) di malattia che può essere attribuito all'esposizione, o, per dirla in termini controfattuali, "la percentuale di individui tra gli esposti che non avrebbero contratto la patologia in mancanza dell'esposizione"¹⁰³.

Nell'esempio citato sopra, la frazione attribuibile è data dalla seguente equazione: $(0.25 - 0.1) / 0.25 = 0.6$, e cioè 60%, un risultato che, a prima vista, parrebbe doversi interpretare nel senso che il 60% dei casi di malattia che si sono verificati tra gli esposti (nel nostro caso, il 60% corrisponde a 15 casi sui 25 complessivamente osservati nel gruppo esposto) va imputato all'esposizione.

Sembrerebbe, quindi, che ci troviamo al cospetto di una misura epidemiologica che è in grado di quantificare con precisione l'effetto causale di una certa esposizione, arrivando addirittura a fornirci il numero esatto di casi di malattia che quell'esposizione ha determinato.

Se così fosse, disposeremmo evidentemente di uno strumento decisivo per le sorti dell'accertamento del nesso eziologico nei processi per esposizioni a sostanze pericolose. Non a caso, sia Masera sia Zirulia, seppure con alcune significative differenze d'impostazione, è proprio a questa misura che fanno riferimento¹⁰⁴, per sostenere che l'evidenza epidemiologica basterebbe a dimostrare la causalità nei reati di danno individuale¹⁰⁵.

0,1) per il gruppo dei non esposti.

¹⁰¹ Quando sono chiamati a giudicare dell'attribuibilità o meno di una certa malattia all'esposizione a una data sostanza pericolosa, i giudici civili americani tendono ad applicare una regola pratica, per cui l'attore vince solo se dimostra che esistono studi epidemiologici che presentano un rischio relativo pari o superiore a 2 (c.d. "*doubling dose*"), e ciò sulla scorta dell'assunto – fortemente contestato dall'epidemiologo Sander Greenland, per ragioni che dirò meglio più avanti – che se il RR è superiore a 2 (se, cioè, l'indagine epidemiologica ha osservato nella popolazione dei più esposti più del doppio dei casi che si osservano nella popolazione dei meno esposti) allora c'è più del 50% di probabilità che la malattia sia stata effettivamente provocata dall'esposizione alla sostanza tossica (si parla, a tal proposito, di *probability of causation*).

¹⁰² In termini matematici:
$$\text{Frazione attribuibile} = \frac{\text{Rischio esposti} - \text{Rischio non esposti}}{\text{Rischio esposti}}$$

¹⁰³ MASERA, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica nel diritto penale*, cit., p. 163.

¹⁰⁴ Zirulia, aderendo all'impostazione seguita da un noto dizionario inglese di epidemiologia, ritiene più corretto parlare di "*numero attribuibile*", quando si fa riferimento al numero di casi imputabili all'esposizione, e di "*frazione attribuibile tra gli esposti*", quando invece il carico di malattia attribuibile all'esposizione è espresso in valori percentuali sul totale di casi osservati tra gli esposti (ZIRULIA, *Esposizione a sostanze tossiche*, cit., pp. 268-269).

¹⁰⁵ Come già ricordato in precedenza (v. nota 87), la principale differenza tra la posizione di Masera e quella

Per non parlare delle potenziali implicazioni sul versante dell'accertamento del nuovo delitto di disastro sanitario, che, si ricorderà, nella formulazione del ddl n. 2427, prevede un numero minimo di eventi lesivi da addebitarsi alla condotta dell'imputato: se davvero la frazione attribuibile avesse un significato genuinamente causale, il problema di stabilire se l'esposizione ha effettivamente provocato più di tre morti potrebbe essere risolto "semplicemente" guardando al valore della frazione attribuibile che si riscontra nell'evidenza epidemiologica acquisita con l'istruzione probatoria: se questo valore corrisponde a più di tre casi di malattia, il requisito di fattispecie può dirsi integrato; in caso contrario, no.

Ancora una volta, però, l'interpretazione del dato epidemiologico è, in realtà, meno lineare di quanto certe definizioni lascino intendere.

3.3 Perché è sbagliato trattare la frazione attribuibile come se implicasse una precisa inferenza causale.

3.3.1. Già nel 1988, in un articolo significativamente intitolato "*Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions*", gli epidemiologi Sander Greenland e James Robins rilevavano come, nell'ambito della letteratura epidemiologica dell'epoca, il concetto di frazione attribuibile non venisse interpretato in maniera univoca, e mettevano in guardia dai *fraintendimenti* che questa situazione di *confusione concettuale* già allora stava generando, anche in contesti giudiziari, allorché i dati epidemiologici venivano usati come base per la formulazione di giudizi causali¹⁰⁶.

Le riflessioni dei due celebri epidemiologi americani hanno dato il là a un dibattito che è proseguito sino agli anni duemila e che ha consentito, nel corso del tempo, di mettere sempre più a fuoco come *gran parte di questi fraintendimenti derivassero proprio dalla generale tendenza, che persiste tutt'oggi, a trattare la frazione attribuibile come se essa implicasse necessariamente una precisa inferenza causale, quando, in realtà, essa ci fornisce una informazione che, almeno in prima istanza, ha un significato più neutro*¹⁰⁷.

di Zirulia è che, mentre il secondo ritiene necessario, per la prova del nesso causale tra l'esposizione e i singoli eventi lesivi, che il numero di casi di malattia "attribuibile" all'esposizione sia ricavata attraverso uno studio epidemiologico ad hoc sulla popolazione di interesse per il processo, il primo sostiene, invece, che al giudice basterebbe fare riferimento al "valore del rischio attribuibile riscontrato dagli studi epidemiologici già utilizzati per accertare la causalità generale", applicare "tale percentuale al numero di esposti che hanno sviluppato la malattia in questione" e così "ottenere il numero di eventi (morti o lesioni) da addebitare eziologicamente alla condotta dell'imputato" (MASERA, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica nel diritto penale*, cit., p. 421).

¹⁰⁶ GREENLAND, ROBINS, *Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions*, in *American Journal of Epidemiology*, 1988, vol. 128, n. 6, pp. 1185-97.

¹⁰⁷ Tra i numerosi contributi che, dopo il 1988, hanno trattato i problemi concettuali legati alla frazione (o rischio) attribuibile, mettendo in evidenza le ragioni per le quali questa frazione non necessariamente coincide (e spesso non coincide affatto) col numero di casi effettivamente provocati dall'esposizione, né può essere utilizzata, in assenza di specifiche assunzioni sul modello biologico e sulla correttezza metodologica dell'indagine osservazionale, per calcolare la c.d. *probability of causation*, vale a dire la probabilità che una certa esposizione sia stata la causa di un certo evento patologico, si segnalano: ROBINS, GREENLAND,

L'operazione matematica con cui si calcola il valore della frazione attribuibile, infatti, consente di stimare la differenza netta di incidenza (o di rischio) di una certa malattia tra la popolazione degli esposti e quella dei non esposti, e quindi di quantificare la quota di casi (o di rischio) di malattia tra gli esposti che risulta in eccesso rispetto ai non esposti, *ma non è affatto detto che questo numero corrisponda con esattezza al numero di casi che l'esposizione ha effettivamente provocato*. Non è affatto detto, cioè, per usare la terminologia caldeggiata dal manuale *Modern Epidemiology*¹⁰⁸, che la frazione in eccesso coincida con la frazione eziologica.

In effetti, è molto più verosimile il contrario.

Per aversi equivalenza tra queste due frazioni – perché, quindi, possa affermarsi che la quota di casi in eccesso che osserviamo tra gli esposti corrisponde esattamente alla quota di casi sui quali l'esposizione ha avuto un'influenza causale (i c.d. casi eziologici) –, *occorre, infatti, che siano rispettate alcune condizioni fattuali e metodologiche particolarmente restrittive*, che sono spesso implicitamente assunte come ricorrenti, ma che è ben possibile che non trovino riscontro nella realtà e delle quali, anzi, *almeno una* (quella metodologica) *sappiamo per certo che è sostanzialmente irrealizzabile*.

3.3.2. Tra le condizioni fattuali, la più rilevante riguarda il meccanismo d'azione ed è usualmente riassunta col concetto di “*independence-of-background*” (IOB)¹⁰⁹.

Tale condizione richiede, in particolare, che il fattore di rischio agisca sulla patogenesi della malattia in modo del tutto indipendente rispetto ai c.d. fattori di *background* (fattori di rischio alternativi a quello preso in esame e ugualmente capaci di portare alla patologia) e, più nello specifico, che esso non possieda la capacità, oltre a quella di innescare in modo autonomo il processo di cancerogenesi, di imprimere anche un'accelerazione a processi già avviati da altri fattori.

La condizione di “*indipendenza dal background*” è considerata essenziale ai fini dell'equivalenza tra frazione in eccesso e frazione eziologica perché, quando rispettata, essa consente di formulare l'ipotesi che, nell'ambito della popolazione esposta, il fattore di rischio ha dispiegato un effetto causale solo ed esclusivamente sui casi che risultano

Estimability and estimation of excess and etiologic fractions, in *Statistics in Medicine*, 1989, vol. 8, n. 7, pp. 845-59; ROBINS, GREENLAND, *The probability of causation under a stochastic model for individual risks*, in *Biometrics*, 1989, vol. 45, pp. 1125-38; Rockhill, Newman, Weinberg, *Use and Misuse of Population Attributable Fractions*, in *American Journal of Public Health*, 1998, vol. 88, n. 1, pp. 15-19; BEYEA, GREENLAND, *The importance of specifying the underlying biologic model in estimating the probability of causation*, in *Health Physics Society*, 1999, vol. 76, pp. 269-74; GREENLAND, *Relation of Probability of Causation to Relative Risk and Doubling Dose: a Methodologic Error That Has Become a Social Problem*, in *American Journal of Public Health*, 1999, vol. 89, n. 8, 1166-69; GREENLAND, ROBINS, *Epidemiology, justice and the probability of causation*, in *Jurimetrics*, 2000, pp. 321-40; Greenland, *Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities*, in *Annals of Epidemiology*, 2015, 25, pp. 155-61; ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, cit., pp. 62-66 e 297-98; PARASCANDOLA, *What's wrong with the probability of causation?*, in *Jurimetrics*, 1999, vol. 39, pp. 29-44; SUZUKI, YAMAMOTO, TSUDA, *On the Relations Between Excess Fraction, Attributable Fraction, and Etiologic Fraction*, in *American Journal of Epidemiology*, 2012, vol. 175, n. 6, pp. 567-75.

¹⁰⁸ ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, cit., pp. 62-66.

¹⁰⁹ GREENLAND, ROBINS, *Epidemiology, justice and the probability of causation*, cit., pp. 325; BEYEA, GREENLAND, *The importance of specifying the underlying biologic model*, cit., p. 270.

in eccesso rispetto alla popolazione non esposta, e che gli altri casi di malattia, che pure si osservano tra gli esposti e che si sovrappongono, come quantità, a quelli osservati tra i non esposti, sono invece da addebitarsi all'azione esclusiva dei fattori di background (Greenland e Robins definiscono questa seconda categoria di casi "casi di background"¹¹⁰).

Riprendendo l'esempio che ho fatto in precedenza (indagine epidemiologica su 100 soggetti esposti, dei quali 25 hanno contratto la patologia, e 200 soggetti non esposti, dei quali 20 si sono ammalati, con un eccesso di 15 casi di malattia tra gli esposti), il rispetto della condizione IOB consentirebbe quindi di ipotizzare che, dei 25 casi di malattia complessivamente osservati tra gli esposti, 15 sono stati provocati dall'esposizione al fattore di rischio considerato, mentre i restanti 10 sono conseguenza esclusiva di fattori di rischio differenti.

Viceversa, in presenza di un modello biologico che ammettesse l'interazione del fattore di rischio con i fattori di *background*, e che dunque violasse la condizione IOB, un tale ragionamento risulterebbe poco plausibile.

In tal caso, infatti, sarebbe più ragionevole ipotizzare che il fattore di rischio, proprio in virtù della sua attitudine ad accelerare meccanismi innescati da altri fattori, ha inciso causalmente non soltanto sui casi in eccesso – ossia su quei casi che, in assenza di esposizione a quel certo fattore, non si sarebbero verificati affatto –, ma anche su tutti, o quasi tutti, gli altri casi di malattia che sono stati osservati tra gli esposti. Casi, questi ultimi, che – si potrebbe logicamente ipotizzare – si sarebbero verificati lo stesso anche in assenza di esposizione, ma, verosimilmente, in un momento successivo.

Nel nostro esempio, in mancanza della condizione IOB, sarebbe quindi verosimile l'ipotesi secondo cui il fattore di rischio ha avuto un impatto causale su tutti, o quasi tutti, i 25 casi di malattia che si sono verificati nella popolazione degli esposti, ivi inclusi i 10 casi che, sovrapponendosi numericamente a quelli osservati tra i non esposti, non rientrano nel valore espresso dalla frazione in eccesso. Anche rispetto a quest'ulteriore quota di casi, infatti, potrebbe ragionevolmente immaginarsi un'influenza eziologica del fattore di rischio, quanto meno in termini di accelerazione di meccanismi d'azione già avviati dai fattori di *background*.

Quando il fattore di rischio è in grado di anticipare il tempo di insorgenza della malattia, è dunque ragionevole supporre (al netto di quanto dirò nel prossimo paragrafo a proposito della condizione metodologica) che i casi eziologici siano più numerosi dei casi in eccesso.

Questo significa che, se non supportata da adeguate informazioni sul meccanismo causale, che consentano in particolare di sciogliere il dubbio sulla capacità o meno del fattore di rischio di influenzare la velocità di meccanismi innescati da altri fattori¹¹¹, l'affermazione di equivalenza tra frazione in eccesso e frazione eziologica espone al *rischio di sottostimare l'effetto dell'esposizione*.

¹¹⁰ GREENLAND, ROBINS, *Epidemiology, justice and the probability of causation*, cit., pp. 327.

¹¹¹ Come insegna l'annosa questione sull'effetto acceleratore, acquisire conoscenze sull'impatto che l'esposizione a un certo fattore può determinare sulla velocità del meccanismo di cancerogenesi è un'operazione per nulla semplice.

Nel contesto del processo penale, peraltro, questo rischio potrebbe non costituire un elemento di eccessiva preoccupazione, dal momento che un'eventuale sottovalutazione dell'effetto dell'esposizione non lederebbe in alcun modo le prerogative dell'imputato, che risulterebbe anzi avvantaggiato da una lettura dell'evidenza epidemiologica a lui chiaramente favorevole.

Ma, come risulterà evidente nel prossimo paragrafo, il rischio di sottostimare l'effetto dell'esposizione non è l'unico rischio che si corre quando si accoglie in modo acritico l'affermazione di equivalenza.

3.3.3. Una seconda condizione che deve necessariamente ricorrere perché si possa riconoscere alla frazione in eccesso un valore equivalente, o quanto meno analogo, a quello della frazione eziologica, concerne il *metodo con cui l'indagine epidemiologica, dalla quale si ricava la frazione in eccesso, è disegnata ed eseguita.*

In termini estremamente generali, *questa condizione richiede che lo studio non presenti errori e bias che possano inficiare l'affidabilità delle stime di misura dell'effetto dell'esposizione*¹¹².

Più nello specifico, *la condizione metodologica può ritenersi rispettata soltanto allorché sia possibile affermare con certezza che l'indagine: (i) ha riguardato gruppi di esposti e non esposti tra loro confrontabili; (ii) ha misurato correttamente le variabili significative (in primis, l'esposizione e la malattia); (iii) ha gestito in modo adeguato l'effetto del caso*¹¹³.

Sul punto (i), ho già ricordato in precedenza che l'epidemiologia ricerca le cause delle malattie attraverso la comparazione di esperienze di malattia che sono fatte a livello di popolazione e che una delle principali preoccupazioni di chi imbastisce un'indagine epidemiologica è quella di riuscire a selezionare gruppi di individui che, messi a confronto, siano in grado di dare un risultato molto vicino, se non addirittura identico, a quello che si otterrebbe allorché fosse possibile far rivivere la stessa esperienza, al medesimo gruppo di persone, in condizioni di esposizione e di non esposizione, così da avvicinarsi il più possibile al modello di confronto ideale.

Lo scopo, in particolare, è quello di far sì che il paragone avvenga tra popolazioni che presentano una equa distribuzione di tutte le variabili, diverse dall'esposizione, che possono influire sull'incidenza della malattia (i c.d. fattori di confondimento). Solo così, infatti, è possibile neutralizzare il rischio che la misura dell'associazione tra esposizione e incidenza della malattia risulti distorta – *rectius*: confusa – dal mescolamento dell'effetto dell'esposizione con l'effetto prodotto da queste ulteriori variabili confondenti¹¹⁴.

¹¹² ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, cit., p. 297; ROBINS, GREENLAND, *The probability of causation*, cit. 1134-35.

¹¹³ Cfr. ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., par. 5 e 6.

¹¹⁴ In tema di selezione dei gruppi da mettere a paragone e dei possibili effetti distorsivi dei fattori di confondimento, Vineis propone il seguente esempio, formulato a partire dai dati ricavati dagli studi condotti sul rischio di infarto del miocardio nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali: "Nelle donne di età inferiore a 45 anni la probabilità di avere un infarto è 3 volte superiore tra coloro che fanno uso rispetto a coloro che non fanno uso di contraccettivi orali [...]; nelle donne di età superiore la stessa probabilità è di 1,7 volte superiore. Se noi però avessimo analizzati i dati senza suddividerli in classi di età, avremmo avuto

Per quanto riguarda la misurazione delle variabili significative, punto (ii), ciò che risulta essenziale, in questo caso, è che siano raccolte *informazioni corrette* sull'esistenza (o sull'inesistenza) dell'*esposizione sperimentata dai singoli individui* – e, in alcuni studi, anche sull'entità dell'esposizione eventualmente sperimentata – e sulla *rilevazione degli eventi patologici* all'interno dei gruppi che sono messi a confronto. La ragione è abbastanza ovvia: l'erronea collocazione di uno o più soggetti all'interno della popolazione degli esposti o dei non esposti, e così pure la mancata rilevazione di uno o più casi di malattia nell'ambito di una delle due popolazioni, possono falsare, soprattutto negli studi su coorti di piccole dimensioni, la misurazione dell'impatto dell'esposizione¹¹⁵.

Occorre, infine, che lo studio epidemiologico gestisca in maniera statisticamente adeguata la *variabilità dei dati* (punto III), così da poter distinguere i risultati distorti per effetto del caso da quelli replicabili in analisi successive¹¹⁶.

3.3.3.1. Al pari della condizione IOB, che interessa il dispiegarsi del meccanismo d'azione, *anche la condizione metodologica, se viene violata, impedisce l'equivalenza tra frazione in eccesso e frazione eziologica.*

Quando uno studio mette a confronto popolazioni non omogenee dal punto di vista della distribuzione delle variabili confondenti, o muove da stime errate sul numero di persone che hanno sperimentato l'esposizione o che si sono ammalate, o, ancora, manca di tenere in considerazione le possibili distorsioni dovute alla fluttuazione casuale dei dati, ciascuno di questi errori, infatti, si riflette sulla stima della frazione in

una diversa distribuzione [...]: ove la probabilità di un infarto è la stessa nelle donne che fanno uso rispetto a coloro che non fanno uso di contraccettivi". L'effetto dell'esposizione, che è presente ed evidente quando le popolazioni sono suddivise per età, scompare, invece, quando si considerano tutte le età insieme. Questo fenomeno, rileva Vineis, "si deve al fatto che l'età è di per sé una causa di infarto del miocardio, e d'altra parte è strettamente associata, in modo inverso, con l'uso dei contraccettivi orali. Si verifica insomma un mascheramento dell'effetto dovuto al fatto che le donne più anziane – a maggior rischio assoluto di infarto – sono anche quelle che meno fanno uso di contraccettivi orali" (VINEIS, *Modelli di rischio*, cit, pp. 45-56). Per esempi analoghi, cfr. SHAPIRO, *Causation, bias and confounding: a hitchhiker's guide to the epidemiological galaxy. Part 2. Principles of causality in epidemiological research: confounding, effect modification and strength of association*, in *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 2008, vol. 34, pp. 185-86). Per ulteriori approfondimenti sul tema del confondimento, v. ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., pp. 96-105; ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, cit., pp. 57-60 e 129-34.

¹¹⁵ A tal proposito, l'epidemiologo Samuel Shapiro, fondatore dello *Sloan Epidemiology Center*, osserva: "Systematic bias exists if the ascertainment of the exposure or the outcome is asymmetrical in the compared groups. Depending on the direction of the asymmetry, such bias may result in overestimation or underestimation of an association. If the bias is severe enough it may even produce an apparent relationship, when in an unbiased comparison there would be no association at all – or at the extreme, if the bias is still more powerful, it may even reverse the direction of a 'true' association. To minimise systematic bias it is essential to obtain the information on the exposure and outcome in as precise a manner as possible, and in exactly symmetrical ways" (SHAPIRO, *Causation, bias and confounding: a hitchhiker's guide to the epidemiological galaxy. Part 1. Principles of causality in epidemiological research: time order, specification of the study base and specificity*, in *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 2008, vol. 34, p. 86). In tema di *bias* di selezione e di informazione, cfr. ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., pp. 91-95; ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, cap. 19.

¹¹⁶ Cfr. ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., cap. 6; ROTHMAN, GREENLAND, LASH, *Modern Epidemiology*, cit., cap. 10.

eccesso, il cui valore finisce inevitabilmente per allontanarsi da quello della frazione eziologica.

In tutti questi casi, l'unica conclusione ammessa, dal punto di vista logico, è che la frazione in eccesso non corrisponde alla quota di casi di malattia che sono stati realmente provocati dall'esposizione.

A seconda dell'errore commesso, la frazione in eccesso potrà risultare superiore o inferiore alla frazione eziologica, e potrà pertanto *sovrastimare* o *sottostimare* l'associazione tra esposizione e incidenza della malattia.

L'entità stessa dello scarto tra le due frazioni dipenderà, poi, dalla capacità dell'errore in questione di influire in maniera più o meno significativa sul processo di misurazione dell'effetto dell'esposizione. Su uno studio di *grosse dimensioni*, che coinvolgesse migliaia di individui e che avesse a oggetto una patologia non rara, per esempio, l'eventuale mancata rilevazione di un unico caso di malattia tra gli esposti, o tra i non esposti, *potrebbe non incidere in maniera significativa sulla stima dell'impatto dell'esposizione* (pur determinandosi, anche in questo caso, l'impossibilità logica di considerare la frazione in eccesso esattamente equivalente alla frazione eziologica). In caso di *studi di dimensioni ridotte*, viceversa, *anche piccoli errori possono finire per falsare completamente la stima dell'associazione tra l'esposizione al fattore di rischio e l'incidenza della malattia*¹¹⁷.

3.3.3.2. Ovviamente, gli epidemiologi dispongono di tutta una serie di tecniche per cercare di ridurre gli errori di metodo.

¹¹⁷ A proposito degli studi condotti su "piccoli numeri", Shapiro osserva che, mentre per "high RR estimates (say ≥ 5.0) small numbers may be sufficient to set confidence limits that exclude 1.0", nel caso di stime basate su "small numbers", viceversa, "even when significant, are not robust, they have extremely wide CIs, and they are uniquely susceptible to the vagaries of misclassification, whether random [...] or systematic". L'autore propone, quindi, il seguente esempio: "Assume, for example, that in a hypothetical case-control study there are 30 cases, of which three (10%) are exposed, that the RR is 5.0, and that the 95% CI is 1.1–12.8. If only a single case has misreported his or her exposure, and in fact was not exposed, the association would no longer be statistically significant. In this instance the misclassification necessarily affects one (33%) of the three exposed cases. By contrast, in a much larger study the confidence limits would be narrower, and any misclassification, if present, has the 'opportunity' to be much less than 33%, and to affect a smaller proportion of the cases. The possibility of confounding [...] further limits the interpretability of small numbers. Assume, in the present example, that it is necessary to adjust simultaneously for the effects of age, sex, years of education, and smoking. The number of factors exceeds the number of exposed persons, and multivariate adjustment ('black box adjustment'), if attempted, becomes meaningless: 'the model (one hopes) fails to converge'. By contrast, if there are, say, 30 exposed individuals, the data are likely to be sufficiently robust in statistical terms to accomplish meaningful multivariate adjustment for confounding. A further limitation to small numbers is that it is impossible to evaluate whether the data are internally consistent [...]. Thus, in the above example it would be impossible to determine whether, given only three exposed persons, the association is present among men and women, smokers and non-smokers, rich and poor, and so on". È per queste ragioni che "associations based on small numbers, even when statistically significant, are considered fragile" (SHAPIRO, *Causation, bias and confounding: a hitchhiker's guide to the epidemiological galaxy. Part 3: Principles of causality in epidemiological research: statistical stability, dose and duration-response effects, internal and external consistency, analogy and biological plausibility*, in *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 2008, vol. 34, p. 262).

Il confondimento, per esempio, può essere prevenuto, già nella fase di disegno dell'indagine, consentendo l'ingresso nello studio soltanto ai soggetti che presentano valori identici, o analoghi, per le variabili che potrebbero avere un effetto confondente (è il metodo della c.d. restrizione)¹¹⁸; una volta raccolti i dati, poi, il confondimento può essere ulteriormente controllato attuando la tecnica statistica della stratificazione, vale a dire creando sottogruppi nei quali il fattore di confondimento o non si modifica affatto o non si modifica di molto¹¹⁹.

Eventuali errori nella raccolta delle informazioni sull'esposizione sperimentata dalle persone coinvolte nello studio o sulle patologie occorse all'interno delle popolazioni possono, invece, essere ridotti attraverso l'adozione di tecniche che consentono di aumentare il livello di accuratezza e di oggettività delle informazioni: ad esempio, privilegiando l'utilizzo dei dati ricavati da campagne di analisi di tipo strumentale, anziché di questionari o interviste, per stabilire l'entità dell'esposizione, o ricorrendo a tecniche avanzate di diagnosi per accertare il tipo di malattia concretamente verificatosi.

Per quanto riguarda, infine, gli *errori casuali*, ossia gli errori connessi alla variabilità statistica dei dati, un *primo metodo* per limitarli consiste nell'*aumentare il più possibile la dimensione dello studio*: tanto più alto è il numero dei soggetti coinvolti nell'indagine, tanto più bassa è la possibilità che l'associazione rilevata tra esposizione e malattia sia frutto del caso.

Per esprimere la variabilità statistica e l'errore random impliciti in qualsiasi misurazione, gli epidemiologi sono inoltre soliti *esplicitare il livello di precisione della stima puntuale dell'associazione*, che è calcolata nell'ambito dello studio epidemiologico, *attraverso due diverse misure statistiche*.

La prima è il c.d. "valore p" (p-value), che può essere visto come un valore che misura il livello di compatibilità tra i dati a disposizione e la c.d. ipotesi nulla, vale a dire l'ipotesi che non esista alcuna relazione tra esposizione e malattia (l'ipotesi nulla si verifica quando tra esposti e non esposti non si osserva alcuna differenza in termini di incidenza della malattia). In termini più specifici, il p-value esprime "*the probability, assuming that the null hypothesis is true and the study is free of bias, that the data obtained in the study would demonstrate an association as far as from the null hypothesis or farther than what was actually obtained*"¹²⁰.

Immaginiamo, per esempio, di aver condotto uno studio che ci ha consentito di stimare un rischio relativo pari a 2.5 (un dato che, si ricorderà, ci dice che gli esposti hanno un rischio di sviluppare la malattia che è 2.5 volte superiore rispetto al rischio dei non esposti). A fronte di questo valore, vogliamo però valutare in che misura i dati del nostro studio sono compatibili anche con l'ipotesi che l'esposizione non abbia in realtà alcun effetto sul rischio di contrarre la malattia. Questa verifica può essere condotta calcolando il p-value, che risponde alla seguente domanda: "assumendo che nella realtà

¹¹⁸ Se l'età è considerata una variabile confondente, per esempio, il confondimento può essere prevenuto arruolando solo soggetti più o meno coetanei (ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 103).

¹¹⁹ Per un approfondimento, v. ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., pp. 137-158.

¹²⁰ ROTHMAN, *Epidemiology. An Introduction*, II ed., p. 150.

non esista alcuna relazione tra esposizione e malattia, assumendo, cioè, che il rischio di contrarre la malattia risulti identico per gli esposti e per i non esposti, qual è la probabilità che uno studio fornisca un rischio relativo come quello calcolato dal nostro studio, pari a 2.5, o anche più grande?"¹²¹. Un elevato p-value ci indicherà che questa probabilità è molto alta e che, dunque, i dati del nostro studio sono molto congruenti con l'ipotesi nulla; un basso p-value ci dirà invece l'opposto.

La seconda misura che viene impiegata per dare conto della variabilità statistica dei dati è il c.d. intervallo di confidenza, che indica il range di valori all'interno del quale dovrebbe collocarsi la stima puntuale dell'associazione che si ricava sulla base dei risultati dello studio. Il range è collegato a un determinato livello di confidenza, che viene stabilito in maniera arbitraria e che, comunemente, è fissato al 95% o al 90%. Dal punto di vista statistico, un livello di confidenza del 95% significa che, se la raccolta e l'analisi dei dati potessero essere replicate diverse volte, e se lo studio non fosse affetto da errori, l'intervallo includerebbe il valore esatto della misura il 95% delle volte¹²².

3.3.3.3. Insomma, la cassetta degli attrezzi dell'epidemiologo è ricca di strumenti che, debitamente impiegati, consentono di limitare gli errori di metodo.

Il problema è che, tra questi attrezzi, non ve n'è nessuno che sia in grado di dirci con certezza se e quando un errore è stato commesso, o che consenta di misurare l'effetto distorsivo di un eventuale errore.

Parafrasando un esempio di Rothman, che è molto chiaro su questo punto¹²³: supponiamo di condurre uno studio per misurare il rapporto tra il tasso di incidenza del morbo di Alzheimer che si osserva tra persone attive fisicamente e il tasso di incidenza per la medesima malattia che invece si registra tra individui che non fanno attività fisica. Noi possiamo immaginare che esista un valore corretto del rapporto tra questi due tassi. Se il nostro studio stimasse un valore di questo rapporto che si avvicina a quello corretto, lo potremmo considerare accurato, ossia caratterizzato da piccoli errori. Al contrario, se

¹²¹ *Ibidem*. Sul punto, v. anche GREEN, FREEDMAN, GORDIS, *Reference Guide on Epidemiology*, in AA. VV., *Reference Manual on Scientific Evidence*, Federal Judicial Center (a cura di), 2011, III ed., p. 575 (in particolare, nota 74).

¹²² ROTHMAN, *Epidemiology*, cit., p. 150.

¹²³ Il passo che segue è la traduzione libera di uno dei primi paragrafi del cap. 7 della versione originale della seconda edizione del libro *Epidemiology. An Introduction*, di Rothman. Di questo libro, nel corso del presente articolo, ho finora riportato, per comodità del lettore, quasi esclusivamente i passi tratti dalla versione italiana, pubblicata nel 2007, cinque anni dopo la pubblicazione della prima edizione in lingua inglese. In questo caso, ho deciso di discostarmi dalla versione italiana del libro, perché in essa il concetto di "rate ratio" viene tradotto come "tasso di incidenza", mentre mi pare più corretto tradurre quest'espressione come "rapporto tra tassi di incidenza". Di seguito la versione originale del passo in questione: "Suppose a study is conducted to attempt to measure the ratio of the incidence rate of Alzheimer's disease among those who are physically active compared with those who are physically inactive. We can imagine that there is a correct value for the incidence ratio. A given study will produce an estimate of this correct value. If the study estimates a value of the incidence rate ratio that is close to the correct value, we would consider the study to be accurate, which means that it has little error. Conversely, a study estimate that differs considerably from the correct value is inaccurate. Unfortunately, we can never know the correct value for the rate ratio of Alzheimer's disease among physically active people compared with the physically inactive or for any other measure that we try to estimate; all we can know is the value of the estimates from a study. Because the correct values are unknown, we cannot determine the actual amount of error in any given study" (ROTHMAN, *Epidemiology*, cit., p. 124).

il nostro studio fornisca un valore che differisce fortemente da quello esatto, lo bolleremmo come inaccurato. Sfortunatamente, noi non possiamo sapere il valore reale del rapporto tra i tassi di incidenza del morbo di Alzheimer relativi ai due gruppi messi a confronto, né di nessun'altra misura che cerchiamo di calcolare; tutto ciò che sappiamo è il valore delle stime che il nostro studio ci fornisce. E, poiché i valori corretti non si conoscono, noi non siamo in grado di determinare l'effettivo ammontare degli errori che sono stati commessi nel nostro studio¹²⁴.

Quello che, invece, noi *sappiamo per certo* è che, per quanta attenzione e cura possiamo avere prestato alla gestione delle diverse fasi che hanno scandito la preparazione e l'esecuzione della nostra indagine, *essa senz'altro conterrà un qualche tipo di errore*, dal momento che *"nearly every study will have nearly every type of error"*¹²⁵.

Questo è un punto che viene costantemente sottolineato nell'ambito della letteratura epidemiologica, soprattutto di lingua inglese, che è costellata di articoli che, nel mettere in guardia da letture eccessivamente lineari dell'evidenza osservazionale, danno estremo rilievo alla *necessità di mettere sempre in conto che l'indagine perfetta non esiste e che la presenza di bias ed errori di metodo, non solo non può mai essere del tutto esclusa, ma dev'essere anzi considerata come pressoché certa*.

Ciò è vero soprattutto per le indagini osservazionali, nelle quali *il controllo del confondimento e la raccolta di informazioni affidabili sull'esposizione e sull'incidenza della malattia risultano ancora più complicati rispetto alle indagini sperimentali*.

Nel caso dell'esposizione, il problema principale – che si presenta sistematicamente negli studi di coorte sulle esposizioni professionali – è che, spesso, questa variabile può essere stimata, o valutata come esistente in un certo periodo storico, solo sulla base delle informazioni rese in sede di intervista dai soggetti coinvolti nello studio, la cui memoria non può evidentemente ambire a possedere il medesimo livello di accuratezza di campagne di monitoraggio periodiche svolte con strumentazioni tecniche.

L'accertamento delle malattie non risulta certo più agevole, vista la notoria fallibilità delle tecniche diagnostiche. Un problema, questo, che nelle indagini osservazionali risulta ulteriormente acuito dal fatto che, quando è noto che l'esposizione a un certo fattore di rischio è in grado di provocare una certa malattia, i casi di malattia che si verificano in soggetti che si sa essere stati esposti a quel dato fattore vengono più facilmente (e correttamente) diagnosticati rispetto a quanto accada quando la malattia colpisce un individuo che non risulta invece essere stato esposto. Negli individui esposti, insomma, la diagnosi di malattia tende a essere più accurata rispetto agli individui non esposti (o che, in base alle informazioni disponibili, si ritiene che non abbiano sperimentato l'esposizione)¹²⁶.

¹²⁴ Cfr. ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 89.

¹²⁵ ROTHMAN, GREENLAND, *Causation and Causal Inference in Epidemiology*, cit., S 150. Anche Shapiro rileva che *"No study is entirely free of bias or confounding"* (SHAPIRO, *Causation, bias and confounding: a hitchhiker's guide to the epidemiological galaxy. Part 2*, cit., p. 187).

¹²⁶ Sul punto, Shapiro osserva: *"For example, awareness that oral contraceptives cause venous thromboembolism may result in a systematic tendency to (correctly) diagnose otherwise 'silent' cases more commonly among exposed*

Un discorso analogo vale per il *confondimento*, che, come detto, nell'ambito degli studi osservazionali viene usualmente controllato attraverso l'applicazione di alcune particolari tecniche, *in primis* la *restrizione* e la *stratificazione*, le quali, tuttavia, *non sono in grado di controllare fattori di confondimento sconosciuti*¹²⁷. Il che significa che non è mai possibile escludere che i risultati restituiti da uno studio epidemiologico, in termini di associazione tra esposizione e incidenza della malattia, possano risultare alterati, in modo più o meno significativo, da variabili di cui ignoriamo la capacità confondente.

Quanto, invece, all'*errore casuale*, l'aspetto più problematico è costituito dal fatto che, in presenza di studi su coorti di piccole dimensioni, la natura eziologica dell'associazione risulta sempre incerta, "nel senso che non è distinguibile da una relazione dovuta al caso, all'accidentalità del campionamento"¹²⁸.

3.3.3.4. *L'imperfezione metodologica è, dunque, una caratteristica ineliminabile delle indagini epidemiologiche, che nessuno strumento statistico, per quanto sofisticato, è in grado di eliminare o quantificare in modo accurato.*

A tal proposito, ho osservato in precedenza che, per meglio dettagliare il livello di precisione delle stime di associazione tra esposizione e malattia, gli epidemiologi sono soliti fare ricorso a due diverse misure statistiche, il p-value e l'intervallo di confidenza, le quali, affiancate alla stima puntuale dell'associazione ricavata dal singolo studio, consentono di dare conto dei possibili effetti distorsivi che derivano dalla variabilità statistica dei dati.

Entrambe queste misure sono caratterizzate da uno spiccato livello di tecnicità, il che non ha mancato di generare alcuni importanti equivoci sul loro effettivo significato.

Capita spesso, in particolare, che il p-value e gli intervalli di confidenza siano considerati alla stregua di valori che, oltre a esprimere la fluttuazione randomica dei dati osservazionali, sarebbero altresì in grado, l'uno, di fornire informazioni rilevanti sull'effettivo grado di attendibilità delle inferenze causali che sono formulate sulla base dell'evidenza epidemiologica, l'altro, di tracciare il perimetro entro il quale si collocherebbe senz'altro il vero rapporto tra fattore di rischio e incidenza della malattia.

Più nello specifico, il p-value è stato talora interpretato come la probabilità che l'ipotesi nulla (l'ipotesi che tra esposizione e malattia non esista alcuna associazione) sia vera; altre volte, come la probabilità che la stima dell'associazione tra esposizione e malattia emersa dallo studio non sia reale, ma frutto esclusivamente di un errore casuale¹²⁹.

L'intervallo di confidenza, invece, è stato da taluni definito come il range di valori all'interno del quale sarebbe ricompreso anche il valore reale dell'associazione tra

*than among non-exposed women – or put another way, among non-exposed women 'true' cases may more commonly be 'missed'" (SHAPIRO, *Causation, bias and confounding: a hitchhiker's guide to the epidemiological galaxy. Part 1*, cit., p. 86).*

¹²⁷ ROTHMAN, *Epidemiologia*, cit., p. 103.

¹²⁸ VINEIS, *Modelli di rischio*, cit., p. 57.

¹²⁹ MASERA, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica nel diritto penale*, cit., p. 149.

esposizione e malattia¹³⁰, mentre altri hanno letto nel livello di confidenza una stima della probabilità che il valore reale dell'associazione ricada all'interno dell'intervallo di confidenza.

Tutte queste interpretazioni, però, sono sbagliate.

Il peccato originale che le accomuna è che pretendono di attribuire a misure statistiche, che sono calcolate sulla base di una serie di assunzioni generali, la capacità di svelare la realtà empirica che si cela dietro quelle stesse assunzioni su cui esse si fondano, quasi che queste misure costituissero strumenti magici, capaci di estrarre conigli causali da un cappello statistico¹³¹.

Nel caso del p-value, le due interpretazioni che ho citato sopra hanno un effetto addirittura paradossale, dal momento che trasformano una probabilità che è calcolata assumendo come esistente una certa ipotesi causale nella probabilità che quella certa ipotesi causale sia vera.

L'ho ricordato prima: il p-value è calcolato solo dopo aver assunto che l'ipotesi nulla (i.e., l'ipotesi che nella realtà non esista alcuna relazione tra esposizione e malattia) è corretta, e definisce, in termini probabilistici, il grado di compatibilità tra questa ipotesi, assunta come vera, e i dati in nostro possesso. Essa, insomma, misura esclusivamente il *grado di coerenza matematica* che sussiste tra i dati e l'ipotesi nulla, ed è per definizione *incapace di dire alcunché sull'effettiva correttezza dell'ipotesi nulla, o sulla possibilità che l'associazione che abbiamo osservato non sia vera, ma accidentale¹³².*

¹³⁰ In questi termini si esprimeva, per esempio, nel 2000, il *Reference Manual on Scientific Evidence*, un manuale pubblicato dal *Federal Judicial Center* (agenzia governativa che si occupa di ricerca e formazione in favore delle corti federali statunitensi), in collaborazione con il *National Research Council*, allo scopo di fornire ai giudici americani gli strumenti necessari per trattare adeguatamente i principali problemi che le diverse discipline scientifiche pongono nei processi. Nell'edizione del 2000 di questo manuale, in particolare, il capitolo dedicato all'epidemiologia conteneva questa definizione: "A confidence interval is a range of values calculated from the results of a study, within which the true value is likely to fall" (p. 360; il passo è citato in MASERA, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica nel diritto penale*, cit., p. 149). Nella terza edizione del manuale, pubblicata nel 2011, questa definizione è sostituita dalla seguente: "A confidence interval is a range of possible values calculated from the results of a study" (p. 580). Nella nuova definizione, quindi, scompare ogni riferimento all'idea che l'intervallo di confidenza contenga il "true value" dell'associazione (v., *infra*, nota 131).

¹³¹ L'espressione è di BENZI, *Scoprire le cause*, cit., p. 132.

¹³² Greenland ha scritto diversi contributi per cercare di chiarire l'esatto significato matematico del p-value, che tanti fraintendimenti ha generato nei processi americani. Tra questi, segnalo, in particolare, un articolo del 2016, redatto insieme ad altri sei autorevoli epidemiologi, di diversa provenienza geografica, che contiene alcune riflessioni particolarmente chiare sulle due principali "misinterpretations" dei singoli p-values:

"1. The P value is the probability that the test hypothesis is true; for example, if a test of the null hypothesis gave $P = 0.01$, the null hypothesis has only a 1 % chance of being true; if instead it gave $P = 0.40$, the null hypothesis has a 40 % chance of being true. No! The P value assumes the test hypothesis is true — it is not a hypothesis probability and may be far from any reasonable probability for the test hypothesis. The P value simply indicates the degree to which the data conform to the pattern predicted by the test hypothesis and all the other assumptions used in the test (the underlying statistical model). Thus $P = 0.01$ would indicate that the data are not very close to what the statistical model (including the test hypothesis) predicted they should be, while $P = 0.40$ would indicate that the data are much closer to the model prediction, allowing for chance variation.

2. The P value for the null hypothesis is the probability that chance alone produced the observed association; for example, if the P value for the null hypothesis is 0.08, there is an 8 % probability that chance alone produced the association.

Anche l'intervallo di confidenza, a sua volta, è calcolato sulla base di alcune assunzioni fondamentali, tra cui quella, del tutto irrealistica, che l'indagine epidemiologica sia completamente libera da errori e bias¹³³. Proprio perché si fonda su presupposti irrealistici, o quanto meno non verificabili, *il range di valori espresso tramite l'intervallo di confidenza può, quindi, benissimo non includere il vero valore dell'effetto dell'esposizione.*

D'altro canto, la probabilità che un determinato intervallo di confidenza contenga il dato corrispondente al vero effetto dell'esposizione è del 100%, se il dato in questione è effettivamente contenuto nell'intervallo, o dello 0%, se non lo è; e quando fissiamo un certo livello di confidenza, per esempio il 95%, questa percentuale ci dice soltanto quanto spesso gli intervalli stimati sulla base di diversi studi conterrebbero il valore esatto dell'esposizione *"if all the assumptions used to compute the intervals were correct"*¹³⁴.

Ecco perché, come osserva l'edizione del 2011 del *Reference Manual on Scientific Evidence*, *"Just as the p-value does not provide the probability that the risk estimate found in a study is correct"*, deve analogamente concludersi che *"the confidence interval does not provide the range within which the true risk must lie"*¹³⁵.

No! This is a common variation of the first fallacy and it is just as false. *To say that chance alone produced the observed association is logically equivalent to asserting that every assumption used to compute the P value is correct, including the null hypothesis. Thus to claim that the null P value is the probability that chance alone produced the observed association is completely back – wards: The P value is a probability computed assuming chance was operating alone. The absurdity of the common backwards interpretation might be appreciated by pondering how the P value, which is a probability deduced from a set of assumptions (the statistical model), can possibly refer to the probability of those assumptions"* (GREENLAND, SENN, ROTHMAN, CARLIN, POOLE, GOODMAN, ALTMAN, *Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations*, in *European Journal of Epidemiology*, 2016, vol. 31, p. 340). Anche l'edizione del 2011 del *Reference Manual on Scientific Evidence* – che contiene alcune significative novità rispetto all'edizione del 2000, soprattutto per quanto riguarda le definizioni di p-value e di intervallo di confidenza, che sono state profondamente rinnovate e depurate da una serie di imprecisioni che caratterizzavano le definizioni precedenti –, svolge alcune considerazioni particolarmente interessanti sul reale significato del p-value e, più in generale, sull'impossibilità di quantificare gli errori che caratterizzano le indagini epidemiologiche. Vale la pena riportarle pressoché integralmente: *"Hypothesis testing is one of the most counterintuitive techniques in statistics. Given a set of epidemiologic data, one wants to ask the straightforward, obvious question: What is the probability that the difference between two samples reflects a real difference between the populations from which they were taken? Unfortunately, there is no way to answer this question directly or to calculate the probability. Instead, statisticians – and epidemiologists – address a related but very different question: If there really is no difference between the populations, how probable is it that one would find a difference at least as large as the observed difference between the samples? [...] Thus, the p-value for a given study does not provide a rate of error or even a probability of error for an epidemiologic study. [...] Epidemiology, however, unlike some other methodologies – fingerprint identification, for example – does not permit an assessment of its accuracy by testing with a known reference standard. A p-value provides information only about the plausibility of random error given the study result, but the true relationship between agent and outcome remains unknown. Moreover, a p-value provides no information about whether other sources of error – bias and confounding – exist and, if so, their magnitude. In short, for epidemiology, there is no way to determine a rate of error"* (GREEN, FREEDMAN, GORDIS, *Reference Guide on Epidemiology*, cit., p. 575, nota 74).

¹³³ ROTHMAN, *Epidemiology*, cit., p. 150.

¹³⁴ GREENLAND, SENN, ROTHMAN, CARLIN, POOLE, GOODMAN, ALTMAN, *Statistical tests*, cit., p. 343.

¹³⁵ GREEN, FREEDMAN, GORDIS, *Reference Guide on Epidemiology*, cit., p. 580 (la citazione è tratta dalla terza

3.4. La “morale epidemiologica”: le misure usualmente impiegate per riassumere gli esiti degli studi condotti sui dati osservazionali non si prestano a interpretazioni basate su logiche semplificate e lineari.

3.4.1. Da questo lungo *detour* nel campo dell’epidemiologia si ricava in sintesi che:

(i) l’epidemiologia studia le cause delle malattie osservando come varia l’incidenza delle stesse in presenza e in assenza dell’esposizione a un certo fattore di rischio;

(ii) non potendo far rivivere la medesima esperienza alle stesse persone in condizioni di esposizione e non esposizione, gli epidemiologi cercano di avvicinarsi al modello di confronto ideale andando anzitutto alla ricerca di popolazioni che siano composte da individui simili in tutto, tranne che per l’esposizione al fattore di rischio, per poi comparare le rispettive incidenze di malattia tramite delle operazioni matematiche, che sono finalizzate a stimare l’impatto dell’esposizione e che, per questa ragione, sono definite “misure di effetto”;

(iii) tra queste misure, quella che ha finora maggiormente attratto l’attenzione dei penalisti è la c.d. frazione attribuibile, che si ricava dividendo la differenza di rischio di contrarre la malattia tra esposti e non esposti per il rischio riscontrato negli esposti e che consente di stimare la quota di casi (o di rischio) di malattia tra gli esposti che risulta *in eccesso* rispetto ai non esposti;

(iv) contrariamente a quanto sostenuto da alcuni, *la quota di casi in eccesso non coincide necessariamente con la quota di casi che sono stati causati dall’esposizione*;

(v) l’equivalenza tra queste due quote risulta, in particolare, logicamente sostenibile solo allorché siano rispettate due condizioni fondamentali: la prima è che il fattore di rischio non dev’essere in grado di influenzare il meccanismo d’azione innescato da altri fattori; la seconda è che l’indagine epidemiologica, nell’ambito della quale è stato calcolato l’eccesso di casi, deve risultare metodologicamente ineccepibile;

(vi) quando la prima condizione non ricorre, il riconoscimento dell’equivalenza tra casi in eccesso e casi eziologici può portare a una sottovalutazione dell’effetto dell’esposizione, in quanto i casi eziologici saranno verosimilmente di più dei casi in eccesso;

edizione del manuale, pubblicata nel 2011, che contiene alcune significative modifiche rispetto all’edizione del 2000 – cfr. nota 132). In un recentissimo articolo, avente a oggetto una generale riflessione sul rapporto tra scienza statistica e causalità, Greenland afferma che, per evitare continui fraintendimenti e usi impropri dei metodi e dei risultati statistici, “*incorporation of causality into introductory statistics is needed as urgently as other far more modest yet equally resisted reforms involving shifts in labels and interpretations for P-values and interval estimates*”. L’A. ritiene, in particolare, che concetti ambigui come “*statistical significance*” e “*confidence*” andrebbero abbandonati e sostituiti con termini più modesti, come quello di “*compatibility*” (GREENLAND, *The causal foundations of applied probability and statistics*, in *Probabilistic and Causal Inference: The Works of Judea Pearl*, in corso di pubblicazione, p. 3; l’articolo è scaricabile al seguente link: <https://arxiv.org/abs/2011.02677>).

(vii) se a essere violata è la seconda condizione, invece, è ben possibile sia che i casi in eccesso siano di più, sia che siano di meno dei casi eziologici;

(viii) a differenza della prima condizione, che potrebbe (seppur con grande difficoltà) essere verificata sulla base dei dati biologici disponibili, la seconda condizione, quella metodologica, non può mai essere accertata, giacché *non esiste alcuno strumento che sia grado di stabilire con certezza se e quando un errore è stato commesso, né di stimare di quanto quest'errore può aver allontanato la frazione in eccesso dalla frazione eziologica;*

(ix) un dato di cui invece possiamo essere certi è che *nessuna indagine epidemiologica è mai completamente esente da errori e bias*. Nessuna indagine epidemiologica, infatti, quand'anche disegnata e condotta con la massima cura, è in grado di assicurare il controllo perfetto dei fattori di confondimento e di garantire la totale affidabilità delle informazioni sull'esposizione sperimentata dai soggetti coinvolti nello studio e sul numero di casi di malattia che si sono effettivamente verificati;

(x) ulteriori informazioni sul reale rapporto tra esposizione e malattia non possono essere ricavate dalle due misure statistiche che di regola accompagnano la stima puntuale dell'associazione tra esposizione e malattia, il p-value e gli intervalli di confidenza, la cui unica funzione è quella di dare conto delle possibili distorsioni derivanti dalla naturale variabilità statistica dei dati osservazionali.

3.4.2. La “morale epidemiologica” che possiamo ricavare da queste considerazioni è che *le misure che vengono usualmente impiegate per riassumere gli esiti degli studi condotti sui dati osservazionali non si prestano a interpretazioni basate su logiche semplificate e lineari*.

Queste misure, infatti, nonostante il rigore matematico con cui vengono calcolate, sono pur sempre il punto d'arrivo di un percorso d'indagine che è per definizione *imperfetto e accidentato*, perché *imperfetta e accidentata* è la realtà che con esso si intende studiare e portare allo scoperto.

Come osserva Vineis, il linguaggio matematico, che è la lingua madre dell'epidemiologia, “è un'astrazione”, che rende le nostre rappresentazioni della realtà “dei modelli teorici, sempre separati dalla realtà empirica da uno scarto più o meno piccolo”. Nella sua purezza, questo linguaggio *lascia sempre fuori* “qualcosa di trascurabile – in termini di calcolo – ma al contempo di *essenziale*, perché è quello che manca al modello per corrispondere al mondo reale”¹³⁶.

Nelle operazioni di calcolo delle stime d'effetto dell'esposizione, il trascurabile, ma al contempo essenziale, che viene lasciato fuori e in cui s'annida la fonte della discrepanza tra modello e realtà, coincide con tutto ciò che l'epidemiologo non conosce con certezza, o magari non conosce affatto, ma che deve assumere come vero, per poter svolgere quelle operazioni.

Quando stima un rischio relativo, o quando calcola una frazione attribuibile, l'epidemiologo sa bene che, per quanti sforzi può aver profuso nel cercare di gestire al meglio il disegno e l'esecuzione del suo studio, con ogni probabilità, le popolazioni che

¹³⁶ VINEIS, *Modelli di rischio*, cit, p. 37.

ha selezionato non sono perfettamente omogenee, che qualche caso di malattia gli è senz'altro sfuggito e che molte delle informazioni che ha raccolto per ricostruire l'esposizione di ciascun individuo sono poco affidabili. Lo sa, ma, per calcolare il rischio relativo e la frazione attribuibile, e dare così conto degli esiti della sua indagine, non può far altro se non *assumere che l'indagine è stata condotta in modo metodologicamente impeccabile*, e confidare nel fatto che i suoi sforzi siano riusciti a ridurre al minimo lo scarto tra quest'assunzione e la realtà, impedendo così alla somma degli errori – che ha senz'altro commesso – di falsare del tutto il valore delle sue stime.

In questo ragionamento non v'è nulla che non vada. D'altro canto, l'alternativa quale sarebbe? Rinunciare in anticipo al metodo epidemiologico, perché troppo imperfetto e vago? Sarebbe una scelta evidentemente folle, visti gli straordinari risultati che questa disciplina scientifica ha ottenuto, e continua a ottenere, sul campo, e che ne fanno, ormai da decenni, uno strumento indispensabile per risalire alle cause delle malattie nell'uomo.

Quello che è *essenziale*, però, è *non cadere nell'equivoco di scambiare queste operazioni di calcolo per inferenze causali quantitativamente ineccepibili*, dimenticandosi di tutte le assunzioni che sono alla base delle stime dei numeri che vengono utilizzati per illustrare l'associazione tra fattore di rischio e malattia che è emersa dallo studio delle popolazioni che si è deciso di mettere a confronto¹³⁷.

Per attribuire il giusto significato ai risultati di qualsiasi indagine epidemiologica occorre, in altre parole, avere ben chiaro che quei risultati non contengono mai una fotografia fedele dell'impatto causale dell'esposizione, ma solo *un'indicazione generale e approssimativa sul ruolo che l'esposizione può aver giocato sullo "stato di salute" della popolazione oggetto di studio*.

È proprio per rimarcare questo concetto essenziale che *il manuale Modern Epidemiology suggerisce di mettere al bando il termine "frazione attribuibile", e di parlare, molto più prosaicamente, di "frazione in eccesso"*: il concetto di attribuibilità suggerisce l'idea che questa frazione esprima una relazione schiettamente causale tra tutti (e solo) i casi in eccesso e l'esposizione al fattore di rischio, ma quest'idea è sbagliata, perché i casi effettivamente provocati dall'esposizione potrebbero essere molti di più, o molti di meno

¹³⁷ Sul punto, è stato osservato che *"no approach solves the central epistemologic problem of inferring causation from nonexperimental (observational) data. As realized by Hume centuries ago and reinforced by many authors since, all causal inference is based on assumptions that cannot be derived from observations alone. [...] In nonexperimental studies, our inferences are further limited by assumptions (often wishful) that we have adequately measured all of the important selection and confounding factors"* (GREENLAND, PEARL, ROBINS, *Causal Diagrams for Epidemiologic Research*, in *Epidemiology*, 1999, vo. 10, p. 47). Ed è ancora Greenland, in un articolo di appena quattro anni fa, a rimarcare che anche i metodi statistici più "robusti" sono sempre "sensitive to assumption violations represented by uncontrolled biases". Queste violazioni sono la norma nell'ambito delle ricerche condotte sull'uomo ed è proprio ciò che rende *"hypothetical any formal statistical inferences about causation"* (GREENLAND, *Invited Commentary: The Need for Cognitive Science in Methodology*, in *American Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 186, p. 641).

rispetto a quelli in eccesso. O potrebbero addirittura essere inesistenti, se l'eccesso fosse frutto di un fattore di confondimento mal controllato.

Questo, peraltro, non significa affatto che alla frazione attribuibile non possa essere riconosciuto un qualche significato eziologico. Al pari delle altre misure d'effetto, infatti, anche la frazione attribuibile (meglio: la frazione in eccesso), quando è ricavata da uno studio non affetto da errori e bias decisivi, è in grado di fornire informazioni preziose sul rapporto che esiste tra esposizione e malattia; ma queste informazioni vanno lette per quello che sono: *indicazioni utili per stabilire, in termini prettamente qualitativi, se quest'associazione esiste, e se è più o meno forte.*

4. La “morale penalistica”: una breve riflessione finale.

4.1. Qual è, in conclusione, la “morale penalistica” che è possibile trarre dalle riflessioni che ho svolto finora?

La prima morale è che *hanno senz'altro ragione coloro che affermano che l'epidemiologia consente di evidenziare l'esistenza di veri e propri fenomeni di danno collettivo alla salute e che il suo apporto risulta spesso decisivo anche per risalire alle cause di questi fenomeni.* L'epidemiologia, infatti, non serve soltanto a provare la generica capacità di un certo fattore di rischio a mettere in pericolo la salute dell'uomo, ma è utile anche nell'ottica di dimostrare che l'esposizione a quel fattore è stata la causa della morte di persone in carne e ossa¹³⁸.

La seconda morale è che *l'epidemiologia è importante, ma non basta:* per esseri certi che l'evidenza epidemiologica di un eccesso di casi di malattia è indice di una correlazione genuinamente causale tra esposizione e malattia, e non è invece frutto del caso o dell'operare di fattori di rischio alternativi, *occorre sempre disporre di informazioni sul meccanismo d'azione* che consentano di ipotizzare un plausibile percorso biologico che dall'esposizione porta all'insorgenza della malattia.

La terza morale, quella forse più rilevante in vista di un possibile uso dell'epidemiologia quale prova “regina” della nuova ipotesi di disastro sanitario prevista dal ddl n. 2427, è che *gli eccessi di mortalità registrati dagli studi osservazionali non possono essere trattati come prove affidabili del numero esatto di casi di malattia che l'esposizione ha effettivamente provocato*¹³⁹.

Neanche gli studi architettati a regola d'arte, infatti, riescono a stabilire con precisione in che misura la stima degli eccessi di mortalità è stata condizionata da errori sistematici (come la presenza di eventuali fattori di confondimento non sufficientemente controllati o la commissione di errori nella selezione dei soggetti che partecipano allo studio) o dalla casuale variabilità dei dati.

D'altro canto, l'obiettivo dell'epidemiologo non è certo quello di fare la conta precisa degli eventi patologici che possono essere addebitati al fattore di rischio; quello

¹³⁸ MASERA, *Evidenza epidemiologica di un aumento di mortalità e responsabilità penale*, cit., p. 365.

¹³⁹ Per una generale riflessione critica sull'uso degli strumenti di misura epidemiologici nel processo penale, v. SANTA MARIA, *La verità*, cit., pp. 37-44; ID, *Il falso nella causa nel diritto penale*, cit., pp. 36 e ss.

che gli interessa è solo stabilire se tra quel fattore e la malattia esiste una reale correlazione causale, ed eventualmente quanto è forte tale correlazione: tanto basta, infatti, per consentire l'adozione di decisioni razionali per la prevenzione e il controllo delle malattie nelle popolazioni.

L'epidemiologia, insomma, parla di danni, e non solo di pericoli, ma lo fa in maniera numericamente imprecisa.

4.2. Questo limite euristico – che è fisiologicamente connaturato all'evidenza statistica osservazionale e che gli strumenti metodologici dell'epidemiologia possono solo limitare, ma mai annullare – costituisce, evidentemente, un *serio ostacolo* all'uso della (sola) prova epidemiologica per l'accertamento della causalità collettiva richiesta dal nuovo disastro sanitario, per l'accertamento, cioè, che l'esposizione ha senz'altro provocato almeno tre eventi mortali o lesivi.

L'ostacolo potrebbe risultare difficilmente sormontabile soprattutto in quei contesti processuali nei quali si dovesse discutere di “piccoli numeri”: ogniqualvolta il campione osservato dovesse avere dimensioni ridotte (si consideri, per esempio, uno studio epidemiologico condotto su una coorte composta da pochi lavoratori), ovvero l'eccesso di casi dovesse superare di poche unità la soglia dei tre eventi lesivi fissata dal legislatore, o, ancora, l'associazione tra esposizione e malattia dovesse risultare debole (dovesse, cioè, essere caratterizzata da un rischio relativo di poco superiore a 1), sarebbe infatti pressoché impossibile escludere che il superamento della soglia numerica prevista per l'integrazione del disastro sanitario, fatto eventualmente registrare dall'evidenza epidemiologica prodotta dalla pubblica accusa, è in realtà solo apparente, in quanto conseguenza – non dell'esposizione addebitata all'imputato, bensì, in tutto o in parte – dell'azione di fattori causali alternativi o del caso.

Più piccoli sono i numeri, infatti, più è facile che le associazioni stimate dallo studio epidemiologico possano essere profondamente distorte da bias ed errori¹⁴⁰.

Viceversa, studi condotti su *grandi popolazioni* (nell'ordine, quanto meno, di diverse decine di persone), che registrassero tra gli esposti eccessi di mortalità estremamente rilevanti (si pensi, per esempio, ai numeri del processo Eternit, dove le consulenze epidemiologiche hanno registrato centinaia di morti in eccesso) e che osservassero una forte e stabile associazione tra esposizione e malattia, potrebbero costituire un valido elemento probatorio per l'accertamento del requisito quantitativo del disastro sanitario. In questi casi, infatti, pur non potendosi escludere a priori l'effetto distorsivo di errori e bias, che ormai sappiamo essere una costante delle indagini osservazionali, si potrebbe però ragionevolmente ritenere che, quand'anche depurati di tali effetti distorsivi, gli eccessi di mortalità si attesterebbero comunque al di sopra della soglia dei tre eventi lesivi.

¹⁴⁰ A proposito della tendenziale inaffidabilità dei “piccoli” numeri, cfr. VINEIS, *Modelli di rischio*, cit., p. 57; SHAPIRO, *Causation, bias and confounding: a hitchhiker's guide to the epidemiological galaxy. Part 2*, cit., p. 187; ROBINS, WASSERMAN, *On the impossibility*, cit., p. 319; FLEGAL, GRAUBARD, WILLIAMSON, *Methods of Calculating Deaths Attributable to Obesity*, in *American Journal of Epidemiology*, 2004, vol. 160, n. 4, p. 337.

In presenza di grandi numeri, insomma, il problema dell'imprecisione delle stime epidemiologiche risulterebbe grandemente sdrammatizzato.

Con l'ovvia precisazione che, nell'ambito del processo penale, l'accertamento dovrà, in ogni caso, sempre focalizzarsi sull'eccesso di mortalità connesso alla specifica quota di esposizione verificatasi nel periodo in cui l'imputato ha ricoperto la posizione di garante; ed è chiaro che, tanto più breve sarà questo periodo, tanto maggiori saranno le probabilità che gli eventuali eccessi di mortalità addebitabili all'imputato si rivelino troppo piccoli per essere considerati sufficientemente affidabili.