

Clinica e biologia dell'individualità: dal costituzionalismo alla medicina genomica

Dalla concezione eziologica della malattia al ritorno dell'idea di diatesi

- Il modello microbiologico della malattia aveva assegnato il primato alla dimensione eziologica
- L'essenza della malattia (*ens morbi*) tendeva a coincidere con la sua causa (*causa morbi*)
- Si rafforzava quindi la concettualizzazione ontologica della malattia già affermata con la tradizione anatomopatologica
- Tutto ciò aveva inizialmente portato a una svalutazione della dimensione patogenetica e della natura intrinsecamente individuale di ogni fatto morboso

Dalla concezione eziologica della malattia al ritorno dell'idea di diatesi

- L'osservazione clinica dell'individualità dei sintomi anche rispetto all'identità dei fattori patogeni, delle infezioni, iniziava a diffondere una concezione relazionale e dinamica della malattia, intesa come effetto dell'interazione tra due esseri viventi, come risultato dell'azione di un agente su un terreno biologico di predisposizioni individuale.

Dalla concezione eziologica della malattia al ritorno dell'idea di diatesi

- Veniva così ripresa l'idea di diatesi dell'umoralismo ippocratica, concepita come vulnerabilità, predisposizione a sviluppare determinate malattie a causa di una particolare costituzione individuale
- A cavallo tra XIX e XX secolo, il concetto di malattia intesa come espressione dell'interazione tra fattori eziologici e terreno di vulnerabilità veniva rafforzato dall'accertamento della natura di alcuni processi immunologici, come l'allergia, che dimostravano la partecipazione dell'organismo alla definizione del percorso patogenetico

L'emergere del costituzionalismo

- I clinici tedeschi Ottomar Rosenbach (1851-1907) e Ferdinand Hueppe (1852-1938) criticano la causalità semplicistica propria dell'approccio microbiologico sottolineando il ruolo dei fattori costituzionali e la necessità di contemplare nella concettualizzazione della malattia infettiva anche l'organismo nelle sue varie dimensioni, compresa quella psichica (Rosenbach).

La fondazione della patologia costituzionale

- Friedrich Martius (1850–1923) estende le idee sul rapporto tra agenti infettivi e costituzione a tutte le malattie fondando la patologia costituzionale (konstitutionspathologie)

Friedrich von Martius *Konstitution und Vererbung* : in ihrenbeziehungen zur pathologie /. Berlin : Springer, 1914

La fondazione della patologia costituzionale

- La costituzione è il terreno biologico di predisposizioni, vulnerabilità, resistenze, espressione della somma di tratti ereditati, ovvero acquisiti e modificabili dall'esperienza individuale.
- la causa esterna si trasforma in processo attivatore: “momento scatenante”, “eccitante”, “provocatore”

Il costituzionalismo italiano: Achille De Giovanni (1838-1916)

Secondo De Giovanni l'analisi clinica deve partire dall'esame delle condizioni del singolo individuo. A questo fine, sostenne la necessità di un sistema di misurazioni antropometriche, grazie al quale individuò tre tipi principali a seconda delle proporzioni morfologiche della persona. Ognuno di questi tre tipi è costituzionalmente predisposto a sviluppare determinate patologie. L'obiettivo di De Giovanni era quindi la trasformazione della clinica in scienza esatta, sperimentalmente fondata. In questo quadro tutte le patologie erano riconducibili alla "costituzione" individuale, prendendo necessariamente in considerazione anche i fattori ereditari (pur in assenza di qualsiasi teoria dell'ereditarietà).

Il costituzionalismo italiano: Achille De Giovanni (1838-1916)

La sua dottrina costituzionalista era quindi in contrasto con la nascente batteriologia, individuando in fattori interni la causa della malattia. Anche per le affezioni la cui origine batterica era nota, De Giovanni sottolineava la maggiore resistenza di alcuni individui rispetto ad altri, chiamando quindi in causa la variabilità individuale. Anche le patologie nervose vennero incluse nell'ipotesi costituzionalista, attribuendo al sistema simpatico il ruolo principale nel formare le caratteristiche psicologiche dell'individuo, che diventano quindi "costituzionali", innate.

A. De Giovanni, *L'individualità considerata nella patogenesi e nell'evoluzione dei morbi*, 1903

Il costituzionalismo italiano: Achille De Giovanni (1838-1916)

De Giovanni sosteneva che la morfologia dell'individuo era l'esteriore espressione del quadro fisiologico individuale. Egli pensava che nel loro svolgersi correlato le funzioni organiche determinassero l'aspetto anatomico dei relativi organi, delle «combinazioni morfologiche»: «forma e funzione sono intimamente connesse come forza è connessa a materia» egli scriveva in *Morfologia del corpo umano* (Hoepli, Milano, 1891-1909). In questo senso era possibile accertare attraverso misurazioni antropometriche la predominanza di specifici sistemi funzionali, le disfunzioni, e quindi l'inclinazione costituzionale verso determinate malattie.

Ispirandosi a Lamarck, sottolinea come nel continuo adattamento all'ambiente, che è proprio della vita, "tutto ciò che nell'individuo segna una disarmonia morfologica, od una anomalia nel processo della evoluzione (Ontogenesi), è fonte, o può essere fonte, di morbilità". Non esiste, peraltro, un tipo umano ideale, esente da disarmonie; questo tipo umano esprime un concetto astratto, "mentre il tipo morfologico dell'individuo è una realtà".

La ricerca antropometrica permette di individuare tre tipi morfologici, tre combinazioni che espongono a differenti rischi morbosi: nella prima combinazione prevale la lunghezza degli arti, nella seconda "lo sviluppo del torace" e nella terza quello della "cavità addominale". La costituzione, in breve, fa di ogni paziente un caso singolo; dice pertanto De Giovanni "non malattie ma individui malati si devono trattare"



Il costituzionalismo italiano: Giacinto Viola (1870-1943)

L'antropometria clinica proposta da Viola veniva eretta sulla «rispondenza fra proprietà morfologiche e proprietà funzionali dell'individuo» (Viola, G., «L'antropometria clinica e i postulati cui deve soddisfare», *Endocrinologia e Patologia costituzionale*, 1926, 1, p. 8), perché nel punto di vista «unitivo» e «correlazionistico» che Viola indicava, la «quantità anatomica» corrispondeva alla «quantità funzionale». Solo ammettendo questo rispecchiamento tra forma e funzione organica, infatti, le eccessive variazioni antropometriche dalla media potevano essere lette come «stigmati delle tendenze fisio-patologiche-costituzionali» (G. Viola, «L'anatomia quantitativa», relazione presentata al Primo Convegno della Società Italiana di Anatomia, Bologna, 8-10 ottobre 1929, pubblicata sul *Monitore Zoologico Italiano*, vol. XL, n. 11-12, Atti della Soc. It. di Anat.).

G. Viola, *La costituzione individuale*, 1934

Il costituzionalismo italiano: Giacinto Viola (1870-1943)

le leggi di correlazione rappresentavano il meccanismo definitivo dell'ambito di variazione individuale, ed era la loro presenza a rendere incompatibile la vita al di là di certi limiti della variabilità. Sorta di principio dialettico fondante della vita, queste leggi, inoltre, postulavano che le correlazioni fossero presenti fra caratteri morfologici, fra morfologici e funzionali, fra morfologici e topografici, fra massa e forma, fra le singole parti di un organo, fra organi ed organi. Correlazioni, mutue compenetrazioni strutturali davano vita ad un insieme compatto, olisticamente concepito, in cui le leggi di correlazione descrivevano la densa sostanza che univa idealmente ogni carattere biologico dell'uomo.

Nicola Pende (1880-1970)

Pende intese accentuare l'aspetto dinamico e funzionale del costituzionalismo del suo maestro Viola, ampliandone gli aspetti dottrinali con l'impianto teorico della nuova scienza dell'endocrinologia. D'altro canto, come dottrina che poneva l'accento sui fenomeni che avvenivano all'*interno* dell'organismo e interessavano l'organismo come *tutto*, il costituzionalismo doveva fatalmente congiungersi con la nuova scienza delle secrezioni *interne* che univano e correlavano in un *tutto* i diversi sistemi fisiologici.

Nicola Pende (1880-1970)

Nel 1912, al Congresso Nazionale della Società di Medicina Interna a Roma, in una comunicazione dal titolo "Le secrezioni interne nei rapporti con la clinica", Pende aveva esposto la sua teoria che i due tipi umani antitetici della dottrina costituzionalistica di Viola, il tipo longilineo microsplanchnico e il tipo brevilineo macrosplanchnico, erano contraddistinti e originati da due opposte «costellazioni ormoniche».

Pende aveva così rintracciato la connessione tra morfologia clinica ed endocrinologia ed individuato le basi dell'endocrinologia costituzionale, disciplina che, nelle sue previsioni avrebbe illuminato «la genesi delle forme e delle funzioni, non escluse le funzioni psichiche, nella normalità come nelle sue deviazioni.» «Difatti», come scriveva lo stesso Viola nella prefazione alla prima edizione (1916) dell'*Endocrinologia* di Pende, «la dottrina delle secrezioni interne insieme con quella dell'immunità, forma la base della moderna dottrina umorale della individualità, la quale getta il suo ponte di congiunzione verso la dottrina morfologica delle costituzioni, a mezzo di quei capitoli dell'Endocrinologia che studiano l'intima connessione delle funzioni endocrine collo sviluppo delle forme individuali, normali e patologiche, coi tipi morfologici costituzionali da una parte, e col gigantismo, nanismo, infantilismo, acromegalia, ecc. dall'altra.»

L'endocrinologia costituzionale è venuta negli ultimi anni ad illuminare il grande e finora così oscuro problema dell'individualità, che per la clinica come per la medicina e biologia sociale, è il fondamento della conoscenza dell'uomo malato come del sano.» Tuttavia la costituzionale individuale, riconosceva Pende, era espressione di una storia «determinata dal destino interno evolutivo che ad ogni individuo è assegnato dal momento del concepimento: ma d'altra parte la variabilità individuale, donde nascono le varie forme di deviazione dal tipo umano medio, è subordinata insieme ed alle leggi dell'ereditarietà ed alle azioni ambientali, che modificano l'attuazione di queste leggi, senza che ci sia possibile separare nettamente i fattori evolutivi condizionali da quelli di predisposizione ereditaria.» (*Le debolezze di costituzione*, Bardi, Roma, 1928, II ed., p. 14). Eredità ed ambiente fanno la costituzione, il fenotipo è l'espressione della correlazione tra patrimonio ereditario e fattori ambientali, secondo il lamarckiano principio condiviso dai costituzionalisti italiani a partire da Achille De Giovanni.

definizione della costituzione secondo Pende:
«la costituzione è la risultante morfologica, fisiologica, e psicologica, variabile da individuo ad individuo, delle proprietà di tutti gli elementi cellulari ed umorali del corpo, nonché della loro combinazione in un tipo speciale di fabbrica corporea, in uno speciale stato cellulare avente un suo proprio equilibrio e rendimento funzionale, una data capacità di adattamento e maniera di reagire agli stimoli dell'ambiente. Tale risultante è essenzialmente determinata dalle leggi dell'ereditarietà ed accessoriamente dalle azioni perturbatrici esercitate dall'ambiente sull'attuazione del piano ereditario di organizzazione dell'individuo.»

Le debolezze di costituzione, Bardi, Roma, 1928

Una definizione che evidenziava il tentativo velleitario di dare vita ad una disciplina che avrebbe dovuto scientificamente descrivere in maniera «totalitaria» l'unità sintetica della persona umana nella sua individualità. Una scienza secondo la quale «forma e funzione, soma e psiche, non possono più considerarsi indipendentemente, formando l'essere una *unità psicofisica*, in cui la forma è l'immagine plastica della funzione»

Pende proponeva di rappresentare diagrammaticamente l'oggetto di questa nuova disciplina, la costituzione individuale il biotipo (da cui biotipologia, per indicare il suo costituzionalismo), «come una piramide triangolare la cui base racchiude il patrimonio dei caratteri ereditati dall'individuo e le varianti determinatesi durante le tappe evolutive: da siffatta base si elevano le tre facce, unite una all'altra per i loro lati, la faccia morfologica, la faccia dinamica umorale (temperamento), la faccia psicologica (carattere, intelligenza): la sintesi delle tre facce è l'apice della piramide, cioè la sintesi delle proprietà vitali dell'individuo, la sua resistenza all'ambiente, il suo rendimento dinamico complessivo.»

Ernst Kretschmer (1888-1964)

Costituzione e temperamenti



Ernst Kretschmer

Nel 1921, in Germania, Kretschmer pubblica a Berlino *Körperbau und Character*. A differenza delle scuole costituzionaliste, la sua tipologia si basava su certe correlazioni tra l'aspetto organico e quello mentale. Partendo dall'osservazione che spesso esiste un'accentuata diversità fisica fra i malati mentali, Kretschmer rileva che al tipo fisico Leptosomico (longilineo) corrisponde il tipo psichico Schizotimico, al tipo fisico Picnico (brevilineo) corrisponde il tipo psichico Ciclotimico. Quando questi tipi caratterologici sconfinano nel patologico si verificano, rispettivamente, la schizofrenia e la psicosi maniaco-depressiva.

RAFFRONTO PSICOLOGICO TRA LO SCHIZOTIMICO E IL CICLOTIMICO

Schizotimico (schizo=divido, thymos=stato d'animo)

Ciclotimico (cyclo=circolo, thymos=stato d'animo)

Tonalità psichica che oscilla dalla sensibilità alla ipersensibilità, dalla vivacità esagerata alla costanza, dalla instabilità all'ostinazione.

Tonalità psichica che oscilla dall'eccitazione alla depressione, dall'allegria alla tristezza, dalla rapidità alla estrema lentezza.

Tensione mentale o attenzione concentrata su una cosa per volta: mette a fuoco i dettagli più che l'insieme.

Tensione mentale o attenzione diffusa su varie cose per volta: mette a fuoco l'insieme più che i dettagli.

Energia psichica notevole: la fatica appare d'improvviso. Preferenza per i lavori più difficili e fedeltà al compito.

Energia psichica limitata: la fatica appare lentamente. Preferenza per i lavori più facili e infedeltà al compito.

Psicosensorialità in genere di grado elevato e rivolta di preferenza alla sensibilità interna. La percezione è orientata più alle forme che ai colori. Preferenza per i colori scuri, a tinta uniforme.

Psicosensorialità in genere di grado elevato e rivolta di preferenza alla sensibilità esterna. La percezione è orientata più ai colori che alle forme. Preferenza per i colori luminosi a tinta vivace.

Psicomotricità in genere inadeguata: manca l'immediata corrispondenza tra l'eccitazione psichica e la reazione motoria.

Psicomotricità in genere adeguata: ora rapida ora lenta, ma sempre naturale e spontanea.

Capacità di apprendimento notevole, soprattutto per il mondo interiore: predomina l'analisi sulla sintesi.

Capacità di apprendimento notevole, soprattutto per il mondo esteriore: predomina la sintesi sull'analisi.

<p>Attività mentale: orientata alla riflessione, all'immaginazione, ai sogni, alle idee, alla soggettività, all'astratto. Spiccata tendenza alle forme pure, all'arte e alle scienze (filosofia, metafisica, matematica, fisica teorica...).</p>	<p>Attività mentale: orientata alla vita pratica, alla realtà, alla natura, all'obiettività, al concreto. Spiccata tendenza alle forme empiriche, agli oggetti palpabili, al positivo, alle scienze pratiche (biologia, medicina, meccanica, ingegneria, ecc.).</p>
<p>Capacità volitiva: tenace, perseverante, ostinata. Fedeltà estrema ai propositi. Continuità nell'azione.</p>	<p>Capacità volitiva: scarsa, ma animatore vigoroso. Infedeltà recidiva ai propositi. Discontinuità nell'azione.</p>
<p>Affettività concentrata su un numero ristretto di persone: unilaterale e tirannica. Tendenza alle grandi passioni. In genere pessimista.</p>	<p>Affettività diffusa più o meno a tutte le persone: multilaterale ma in superficie. Scarsa tendenza alle grandi e durature passioni. In genere ottimista.</p>
<p>Socialità: adattamento limitato. Desiderio di star solo o con poche determinate persone. Nemico naturale della moltitudine, intransigente, difficilmente conforme, è ironico, sarcastico, mordace, fanatico per le proprie idee.</p>	<p>Socialità: adattamento completo. Notevole spirito di collaborazione, ricerca spontanea della compagnia. Condiscendente, tollerante, conciliante, comprensivo, espansivo, servizievole, rispettoso delle idee altrui.</p>
<p>Comportamento in genere timido, prudente, riflessivo, riservato, freddo, moderato, pieno controllo di sé, autodominio. Tendenza ad ascoltare piuttosto che a parlare.</p>	<p>Comportamento in genere spavaldo, entusiasta, attivo, agitato, audace, temerario, impulsivo, franco, aperto, cordiale, limitato controllo di sé, scarso autodominio. Tendenza a parlare piuttosto che ad ascoltare.</p>

Patologia costituzionale ed ereditarietà

- L'idea di costituzione implicava il richiamo all'ereditarietà
- A cavallo tra '800 e '900 l'idea di malattia ereditaria era tuttavia confusa: non si distinguevano le malattie genetiche dai disturbi congeniti acquisiti durante la gravidanza, come la sifilide
- Si continuava a credere nell'ereditarietà dei caratteri acquisiti e quindi si ipotizzava che le malattie potessero trasmettersi ereditariamente

Patologia costituzionale ed ereditarietà

- Critica all'ereditarietà dei caratteri acquisiti di Weissman
- Dimostrazione che certe malattie ricorrono ereditariamente secondo le leggi di Mendel



August Weissman
(1834-1914)



Gregor Mendel

Patologia costituzionale ed ereditarietà



Wilhelm Johannsen
(1857-1927)

Le ereditarie divennero quelle per cui era possibile riconoscere, grazie all'analisi degli alberi genealogici, l'esistenza di un fattore ereditario, una sorta di *germe*, un'entità allora soltanto ipotetica presente nelle cellule germinali di almeno uno dei genitori, che Wilhelm Johannsen propose nel 1909 di chiamare **gene**

Patologia costituzionale ed ereditarietà

- La patologia costituzionale incorporò questa nuova nozione di ereditarietà concettualizzando la costituzione, la diatesi, come disposizione o vulnerabilità trasmissibile, trasformabile in malattia da un fattore o più fattori esterni.
- Il costituzionalismo ebbe il merito di aver contribuito alla revisione del concetto di causa della malattia con quello di condizione ovvero di costellazione di condizioni

Il concetto chimico di malattia

- L'enfasi posta dal costituzionalismo sull'individualità e sugli aspetti quantitativi che caratterizzò i tipi costituzionali orientò taluni clinici alla ricerca di particolarità individuali misurabili che non fossero soltanto antropometriche o morfologiche.
- La diffusione e il miglioramento delle rilevazioni chimiche e sierologiche mise in luce tutta una serie di nuove malattie caratterizzate dalla deviazione di una particolarità chimica dell'organismo.
- Da qui si diffonde l'idea che tutte le malattie possano ridursi a una qualche deviazione chimica, cioè a *lesioni biochimiche*. (Rudolph Peters, 1931)

Il concetto chimico di malattia

- Il termine malattia chimica era stato introdotto nel 1830 da John Elliotson per riferirsi allo scorbuto
- Successivamente gli studi tossicologici di Bernard evidenziavano come sintomi molto diversi tra loro possano essere ricondotti a lesioni chimiche locali



Garrod (1857-1936)

Archibald Garrod: errori congeniti del metabolismo e individualità chimica

Si potrebbe affermare che la cosiddetta diatesi non sia nulla di diverso dall'individualità chimica. Ma i nostri pregi così come le nostre insufficienze dipendono dalle nostre individualità chimiche; ed è più giusto dire che i fattori che danno le predisposizioni e le immunità ai diversi infortuni che chiamiamo malattie sono inerenti alla nostra struttura chimica; e così anche i raggruppamenti molecolari da cui origina la nostra individualità e che contribuiscono alla formazione dei cromosomi da cui tutti discendiamo.

Archibald Garrod, *Inborn Factors in disease*

Archibald Garrod: errori congeniti del metabolismo e individualità chimica

- Agli inizi del Novecento, studiando alberi genealogici, ipotizzò che l'alcaptonuria, una sindrome artritica dovuta alla carenza di un enzima e caratterizzata dall'emissione di urine scure che esposte alla luce diventano nere

Archibald Garrod: errori congeniti del metabolismo e individualità chimica

- Alcaptonuria come espressione di un percorso alternativo del metabolismo (1902)
- Nel 1908 Garrod ipotizza che gli alcaptonurici mancassero di alcune reazioni metaboliche per un difetto genetico, estende questo tipo di spiegazione ad altri difetti innati del metabolismo come la cistinuria, l'albinismo, la pentosuria.
- In tal modo Garrod anticipava il principio d'azione del gene, suggerendo che i fattori ereditari controllino alcune reazioni biochimiche, principio che sarà dimostrato soltanto negli anni quaranta.
- Il termine errore indica che Garrod ha fatto un decisivo passo in avanti verso la nozione di malattia come difetto di un programma biologico

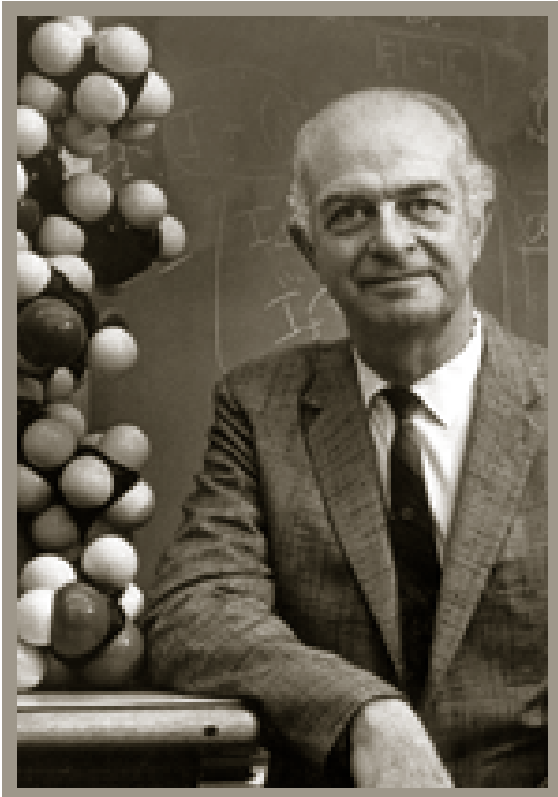
Archibald Garrod: errori congeniti del metabolismo e individualità chimica

- Diatesi come “susceptibilità basata sulla individualità chimica”
- “in ogni singolo caso di qualunque malattia ci sono due insiemi di fattori che lavorano alla formazione del quadro patologico, e precisamente, i fattori interni o costituzionali tipici del paziente e di solito ereditati dai suoi antenati, e quelli esterni che accendono la miccia”
- Comprese che la diversa vulnerabilità delle persone fosse il risultato di una variazione chimica ereditaria, trainata dalla selezione naturale e dall'evoluzione
- Riconobbe l'importanza delle cause remote della malattia

Dall'individualità chimica al concetto di malattia molecolare

- Nel 1935 Heinrich Schade (1876-1935) pubblicava Molekularpathologie

Nel 1949 Linus Pauling (1901-1994) introduceva il termine malattia molecolare per riferirsi all'anemia falciforme



Dall'individualità chimica al concetto di malattia molecolare

- Con analisi elettroforetiche Pauling dimostrò la diversità dell'emoglobina dei soggetti affetti da quella delle persone sane e propose di considerare l'anemia falciforme come malattia dovuta alla trasmissione ereditaria di un difetto molecolare dell'emoglobina

Nel 1956 Vernon Ingram dimostrava che tale difetto era dovuto a una mutazione puntiforme nei geni globinici in grado di alterare un residuo aminoacidico e quindi la struttura tridimensionale dell'emoglobina e conseguentemente la sua funzionalità



Dall'individualità chimica al concetto di malattia molecolare

- Il concetto di malattia molecolare era stato definito entro una prospettiva biochimica e a livello del comportamento delle proteine
- Successivamente alla scoperta del DNA, con la decifrazione del codice genetico e la definizione dei meccanismi di sintesi delle proteina, la caratterizzazione molecolare della malattia si è spostata dalle proteine agli acidi nucleici, al DNA come codice che incorpora le informazioni necessarie alla costruzione delle proteine dagli acidi nucleici

L'evoluzione del concetto di malattia molecolare

- Gli incredibili sviluppi della biologia e della genetica molecolare che hanno portato alla caratterizzazione delle basi genetiche di diverse centinaia di malattie hanno alimentato il sogno di ricondurre le condizioni morbose a un'entità fisicamente determinata, il gene o addirittura il singolo nucleotide.
- La prospettiva ontologica si saldava a quella riduzionistica e monocausale e cioè di poter spiegare allo stesso tempo la malattia come effetto di un solo “corpo” anomalo, del “corpo” che costituisce la base ultima dei fenomeni organici

L'evoluzione del concetto di malattia molecolare

- Il sequenziamento del genoma umano e gli sviluppi della genomica hanno paradossalmente dimostrato la fallacia del programma riduzionistico e ontologico.
- Le malattie non dipendono solo da “lesioni molecolari”
- Il genoma è aperto verso l'esterno, influenzato dalle funzioni fisiologiche, dall'ambiente e dalle esperienze
- I geni non funzionano in isolamento ma fanno parte di reti complesse a loro volta interagenti con le tappe metaboliche

Mutamenti metodologici indotti dagli sviluppi della genomica

Genetica e Genomica strutturale	→	Genomica funzionale
Individuazione di geni basata su mappe	→	Individuazione di geni basata su sequenze
Disturbi monogenici	→	Disturbi multifattoriali
Diagnosi specifica sul DNA	→	Rilevazione di suscettibilità
Analisi di un gene	→	Analisi di più geni in famiglie, sequenze e sistemi di geni
Azioni dei geni	→	Regolazione dei geni
Eziologia (mutazione specifica)	→	Patogenesi (meccanismo)
Essenzialismo nosologico	→	Nominalismo nosologico
Analisi esclusiva delle cause prossime	→	Esame delle cause evolutive

- Friedrich Kraus (1858-1936)

Garrod into context as the English representative of a school of thought that was attracting some interest especially in Germany and Austria, in whose discourse the old term diathesis had been replaced by the equally antique ***Konstitution***. His references to the works of Julius Bauer, ***Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten***, whose third edition appeared in **1924**, and to Bauer's lectures on constitution and inheritance, second edition in **1923**, set the stage. Garrod's argument is constructed within the guidelines set by the German clinicians who formed a group round Friedrich Martius, professor in Rostock, Wilhelm His, Friedrich Kraus, and Otto Lubarsch in Berlin, and Julius Bauer in Vienna. It was a group that in the decades around **1920** included many of German medicine's most impressive names, and Garrod cites all of them several times each.

It was the position of this group that the claims of bacteriology to provide not only a necessary but also a sufficient cause of disease were overdone, and that the experienced clinician knew that there was more to diseases than exposure to an infecting organism. "We may hold with Lubarsch," Garrod writes, "that it is misleading to assert that the tubercle bacillus is the cause of tuberculosis, and may prefer to say that the entry into and multiplication of the tubercle bacilli in a predisposed body is the cause of that disease" (38). In his chapter on "Inborn factors in infective disease," Garrod cites the work of the Polish serologists Hanna and Ludwik Hirszfeld, who had used the Schick test for susceptibility to diphtheria to suggest that some individuals remained susceptible even after having had the disease, and that this was a constitutional effect that was inherited Mendelian-wise, perhaps in relation to the ABO blood groups.

It is then from within this context of intense contemporary interest in inheritance, and, in Germany at least, of backlash against the pretensions of the bacteriologists, that we may try to assess Garrod's suggestion of the inheritance of constitution and of predisposition to disease as manifestations of a chemical individuality. Archibald Garrod, say the editors in their epilogue (185), was advancing a view of medicine that was much at variance with the one prevailing in his time, but which has come to prevail in ours. I cannot accept this interpretation of Garrod; but I am very glad that our contemporaries feel that his views have come to prevail in our time, since it is to that that we owe the reprint of this fascinating book.

PAULINE M. H. MAZUMDAR *University of Toronto*