

RICERCA IN OMEOPATIA: DATI, PROBLEMI E PROSPETTIVE

P. BELLAVITE

Istituto di Chimica e Microscopia Clinica, Università degli Studi, Verona

Riassunto. - Negli ultimi anni si sta assistendo a una ripresa dell'interesse per l'utilizzo in terapia di sostanze naturali endogene e esogene, anche somministrate in piccolissime dosi. In questo contesto, gioca un ruolo di primo piano la medicina omeopatica che comincia a interessare non solo il comune cittadino, ma anche medici e ricercatori. In questo lavoro si tenta un approccio critico al problema, considerando ciò che nella teoria sviluppata dalla medicina omeopatica può diventare oggetto di elaborazione e di discussione scientifica. Si dimostra che almeno una parte del patrimonio tradizionale dell'omeopatia può essere rivisitato in chiave moderna e trovare alcune corrispondenze in quanto è dimostrato dagli studi di fisiopatologia e biologia cellulare. Tuttavia restano ancora dei notevoli aspetti non chiariti sia sul piano biochimico-biologico che sul piano clinico-terapeutico, soprattutto perché la ricerca clinica in omeopatia è ancora agli inizi. In prospettiva, un progresso delle conoscenze in questo settore necessita di un approccio multidisciplinare cui concorranno ricerche su appropriati modelli sperimentali in vitro e in vivo, studi di fisica teorica e applicata sulle soluzioni altamente diluite, trials clinici controllati.

Summary (Research in homoeopathy: data, problems and perspectives). - In the recent years the interest for the therapeutic use of exogenous and endogenous natural compounds, that are also employed at very low dosage, is growing up. In this context, an important role is played by homoeopathic medicine, which is involving increasing number of physicians and researchers, besides the common people. Here a critical approach to the problem of homoeopathy theory and research is attempted. The traditional concepts of the homoeopathy are challenged with the modern knowledge arising from basic and applied research. It is shown that at least a part of these concepts may find a good correspondence into the modern physiopathology. However, a number of problems, both of biological-biomedical and of practical nature remain unresolved. In fact, only in very recent years the problem of clinical trials in homoeopathy has been seriously conside-

red. Moreover, any explanation of the effect of extremely diluted drugs is still hypothetical. In the second part of the work, laboratory investigations regarding the test of the homoeopathic drugs and of ultra-low doses of various substances in several experimental models are reviewed. Even if the evidence is far from to be conclusive, a number of studies showed that compounds, that are prepared and diluted according to the methods of the homoeopathic medicine, may exhibit specific stimulatory or inhibitory activities in selected experimental systems.

Introduzione

La pratica della omeopatia va aumentando nel panorama sanitario italiano, come una recente inchiesta ha dimostrato [1]. Questo processo di diffusione segue quanto già avvenuto in paesi come la Francia e la Germania, e va di pari passo con una ripresa della omeopatia in molti paesi del mondo [2, 3]. La medicina omeopatica ha subito alterne vicende storiche: dopo la sua iniziale espansione in Europa e in America nell' '800, all'inizio di questo secolo ha subito un declino dovuto soprattutto al grande sviluppo delle scienze microbiologiche, chimiche e farmaceutiche. Un sistema terapeutico privo di basi scientifiche, in quanto basato su un empirismo che, per quanto meticoloso e accurato, era pur sempre difficilmente razionalizzabile, non ha retto il confronto con la medicina ufficiale e accademica. Le obiezioni proposte dalla moderna chimica, che dimostrava l'assenza di molecole della sostanza di partenza nelle diluizioni più spinte dei farmaci omeopatici [2-7], erano accompagnate dalla dimostrazione pratica della migliore efficacia della medicina moderna nel curare le principali malattie del momento. Questi motivi hanno portato alla quasi scomparsa della omeopatia dalla pratica medica, dagli insegnamenti universitari, dalla letteratura scientifica. Recentemente però si assiste ad una inversione di tendenza: non solo i pazienti si rivolgono sempre più alla omeopatia per cercare (a ragione o a torto) alternative terapeutiche a situazioni di malattia che non sono state

altrimenti risolte, ma anche molti giovani medici si "specializzano" in questo settore che sembra loro promettente sia sul piano professionale che occupazionale [2, 8, 9]. Scuole di omeopatia sorgono in molte città, rilasciano diplomi e chiedono un riconoscimento ufficiale [10]. Già queste considerazioni giustificherebbero un maggior impegno da parte delle istituzioni scientifiche ufficiali nel controllo e nella verifica clinica dell'efficacia dei presidi terapeutici messi in atto.

E' noto che l'introduzione della omeopatia nella pratica medica solleva una serie di problemi sia di natura scientifica (poca conoscenza delle sue basi biologiche, uso di un linguaggio e di concetti spesso arcaici e superati, scarsità di letteratura affidabile e di studi clinici controllati, ecc.), sia di natura organizzativo-sindacale (riconoscimento della qualifica, controllo della professionalità, abusivismo, ecc.), sia di natura economica (costo per il SSN, modifica del mercato dei farmaci, ecc.). Non è questa la sede per prendere in considerazione tutti questi problemi. In questo lavoro ci si limita a una presentazione della omeopatia, considerando prima brevemente i principi fondamentali della sua impostazione teorica, poi i più recenti lavori riguardanti gli effetti su animali e su sistemi cellulari. Infine si prenderanno in esame le linee di ricerca che in futuro potrebbero contribuire a chiarire gli aspetti ancora controversi della problematica scientifica sollevata dalla omeopatia.

Linee essenziali della medicina omeopatica

L'omeopatia è un sistema di cura delle malattie che utilizza farmaci (chiamati solitamente "rimedi") prescritti essenzialmente in base alla legge di similitudine e preparati secondo particolari metodiche di diluizione [2-7]. Vi sono molti altri aspetti della pratica e della teoria omeopatiche che si sono aggiunti, ad opera delle varie scuole, al nucleo fondamentale, talvolta ingenerando disorientamento e confusione negli stessi esperti. I due cardini del sistema, che restano di grande attualità e di stimolo per il pensiero medico-scientifico, sono comunque la cosiddetta "legge di similitudine" e l'effetto delle alte diluizioni (o dosi minime) [4-7, 11-15].

La legge di similitudine costituisce la principale acquisizione della omeopatia e la base per la sua comprensione. Secondo questo principio, già presente in alcuni sistemi medici antichi [2, 14, 15-17] ma riscoperto dal medico tedesco C.F.S. Hahnemann negli anni tra la fine del '700 e gli inizi dell' '800, una malattia può essere curata somministrando al paziente una sostanza (detta "rimedio") che nell'uomo sano provoca sintomi simili a quelli propri della malattia (da cui il detto "*similia similibus curentur*") [14]. La farmacopea omeopatica si è venuta quindi costituendo sin dall'inizio a seguito di prove fatte somministrando a volontari sani piccole dosi delle più svariate sostanze e registrando meticolosamente i sintomi osservati. I risultati di questi esperimenti, detti "*provings*", sono stati raccolti nelle cosiddette "Materie mediche", che contengono i dati

sulla sintomatologia provocata da centinaia di diverse sostanze minerali, vegetali o animali, e che servono quindi di guida per la prescrizione del farmaco [18, 19].

Un altro aspetto che va sottolineato in quanto ricorrente nella letteratura citata è il fatto che nella analisi dei sintomi (detta "repertorizzazione") viene data grande importanza a quelli più singolari, che possono evidenziare una particolare reattività individuale, nonché a quelli della sfera psicologica non meno che a quelli della sfera somatica. Una corretta repertorizzazione richiede infatti un approccio analitico e allo stesso tempo globale alla persona del malato. Solo così, secondo la metodologia omeopatica, sarà possibile una scelta corretta del farmaco indicato per ciascun paziente [3, 4, 7, 11].

I concetti suesposti, per quanto suggestivi e utili per interpretare il senso che ha la corretta e minuziosa ricerca dei sintomi e la prescrizione del farmaco "*simillimum*", non spiegano tutti gli aspetti della omeopatia. Infatti resta da capire la ragione per cui il farmaco attiva nel malato una reazione di guarigione, e non ad esempio un ulteriore peggioramento (come sarebbe da aspettarsi in base alla sua azione tossica). A questo riguardo viene data grande importanza alla seconda fondamentale osservazione tradizionale della omeopatia, quella dell'efficacia delle minime dosi. Già Hahnemann si pose il problema di cercare di ridurre la tossicità di certe sostanze attive (basti pensare a rimedi molto usati come estratto di Belladonna, di Aconito, o come l'arsenico, o l'acido fosforico, ecc.) e la prima cosa che fece fu quella di diluirle. Si accorse che diluendo progressivamente la sostanza, ad un certo punto non si aveva più nessun effetto nella maggior parte degli individui sani, ma l'effetto terapeutico nel malato - sempre che esistesse la perfetta corrispondenza sintomatologica - rimaneva e addirittura aumentava. L'azione del rimedio era più marcata se i passaggi di diluizione erano accompagnati da vigorosa agitazione delle soluzioni, tecnica che fu perciò definita "potentizzazione" [4, 6, 14, 20].

Nella letteratura riguardante i farmaci omeopatici la ricerca clinica come è intesa dalla medicina ufficiale è stata presa in considerazione solo di recente [17, 21-25].

Un primo tipo di sperimentazioni riguarda l'effetto su soggetti sani, detto anche "*proving*", che da non molto ha iniziato ad essere condotto in doppio cieco e controllato con placebo. I lavori, per quanto ancora limitati nel numero e pubblicati su riviste specialistiche, dimostrerebbero che farmaci omeopatici presi ripetutamente da soggetti sani provocano sintomi particolari e anche variazioni di parametri fisiologici evidenziate laboratoristicamente [26-32]. Sarebbe che l'effetto sul sano sia particolarmente pronunciato in alcuni soggetti ipersensibili [33]. E' stato anche riportato un effetto stimolante sulla aggregazione piastrinica e sulla emostasi *in vivo* da parte di acido acetil-salicilico in dosi ultra-basse (meno di 1 mg/die) [34, 35].

Per quanto riguarda la sperimentazione su malati, vi sono alcuni studi clinici convincenti e ben condotti, che dimostrano una efficacia del trattamento omeopatico,

soprattutto in malattie a forte componente infiammatoria e allergica [36-41] e nel diminuire il dolore di varia natura [42, 43]. Altri studi, però, condotti sia in ospedali omeopatici che non, hanno riportato risultati negativi [44, 45]. Il problema più grosso della ricerca clinica in omeopatia è di ordine metodologico, in quanto la prescrizione del farmaco si basa fondamentalmente sulla semeiologia individuale, ed è possibile che pazienti con la stessa malattia ma diversa storia clinica, diversa localizzazione dei sintomi, diverso tipo costituzionale richiedano in omeopatia farmaci diversi [2-7, 17, 33, 46]. Questo fatto rende problematico un confronto tra gruppi omogenei di pazienti, cosa necessaria per avere solide evidenze statistiche.

Azione biologica

Se la dimostrazione dell'efficacia clinica del farmaco omeopatico è ancora incerta, l'efficacia biologica appare in alcuni casi più consistente [33, 46-49]. La ricerca sul meccanismo d'azione dei farmaci usati in omeopatia è oggi molto sviluppata e vengono condotti studi fisico-chimici sulle alte diluizioni. Questo meccanismo è ancora sconosciuto, anche se gli studi sperimentali e di fisica teorica hanno permesso di formulare alcune ipotesi.

Sperimentazione animale in vivo

In tossicologia, il tentativo è stato quello di indagare se alte diluizioni di una sostanza tossica sono capaci di modificare o la sua eliminazione o le sue conseguenze. Alcuni studi hanno dimostrato che la diluizione 7^a centesimale, o 7CH, (circa 10^{-14} M) di arsenico [50-52] e bismuto [50, 51] erano capaci di aumentare l'eliminazione urinaria degli stessi metalli da parte di ratti intossicati con gli stessi metalli. L'arsenico non aveva effetto sull'intossicazione da bismuto e viceversa [50, 51], indicando una specificità d'azione. Questa proprietà non è stata vista con il piombo, in quanto alte diluizioni di questo metallo non hanno modificato le cinetiche di escrezione del piombo nei ratti [53].

Basandosi sulla analogia esistente sia sul piano biologico che su quello anatomopatologico tra l'intossicazione da tetracloruro di carbonio e l'intossicazione con fosforo, il gruppo di Bildet ha dimostrato l'effetto protettivo delle alte diluizioni (7CH e 15CH) di fosforo [54, 55] e della diluizione 7CH del CCl_4 [56] sulla epatite tossica da CCl_4 del ratto. L'effetto delle alte diluizioni di CCl_4 confermava dati presenti nella letteratura non omeopatica [57, 58].

L'osservazione che alte diluizioni (7CH) di veleno di ape (correntemente utilizzato in omeopatia per le manifestazioni cutanee con edema, eritema e prurito) avevano un effetto protettivo e curativo di circa il 50% sull'eritema da raggi X [59, 60] sembra confermare il principio di similarità reazionale che è alla base della omeopatia. Il veleno d'ape, che a dosi elevate (puntura dell'insetto) provoca edema e eritema [61], può, a determinate diluizioni, guarire un edema e un eritema provocati da un altro agente.

Un'altra serie di studi concerne l'azione di alte diluizioni di silice sulla produzione di platelet activating factor (PAF) da parte di macrofagi peritoneali di topo [33, 62]. Il composto è stato aggiunto all'acqua da bere alla diluizione di 9CH (che corrispondeva alla concentrazione teorica di $1,66 \times 10^{-19}$ M) per 25 giorni. I macrofagi peritoneali estratti dai topi così trattati mostravano una capacità di produzione di PAF in risposta ad uno stimolo con Zimosan che era da 30 a 60% superiore a quella di macrofagi dei controlli (topi non trattati, topi trattati con NaCl diluito alla 9CH o con un altro farmaco omeopatico, Gelsemium 9CH). Diluizioni inferiori (5CH) avevano paradossalmente minore effetto.

Il gruppo di Bastide [63-67] ha dimostrato nei topi l'effetto stimolante delle alte diluizioni di interferone α , β ($8-16 \times 10^{-10}$ UI i.p.) e di ormoni timici (8×10^{-8} pg i.p.) sui parametri dell'immunità umorale (n. di cellule formanti placche) e cellulare (risposta cellulare T citotossica allo-specifica). Gli autori quindi hanno suggerito che per ottenere una buona efficacia terapeutica nei soggetti immunodepressi questi mediatori dell'immunità potrebbero essere usati in dosi estremamente basse [63].

Infine, è stato recentemente riportato che preparazioni omeopatiche di zinco in diluizioni decimali (da D4 a D12, corrispondenti a quantità di zinco da 0.025 mg a 0.25 pg), somministrate a ratti per sette giorni consecutivi, aumentavano significativamente la liberazione di istamina da parte delle mastcellule peritoneali [68].

In conclusione, questi studi sembrano dimostrare: 1) l'attività biologica di alte diluizioni preparate secondo le metodiche dell'omeopatia; 2) l'efficacia di diluizioni alte, ma non così alte da superare i limiti teorici (legge di Avogadro), per cui non esistano più molecole oltre la diluizione 10^{-23} M; 3) una certa coerenza tra le ipotesi di partenza, basate sull'esperienza e il ragionamento omeopatico (principio di similitudine, azione contraria di una alta diluizione rispetto all'effetto tossico della sostanza stessa), e i risultati ottenuti negli animali. Chiaramente, i modelli sperimentali usati negli animali non sono sufficienti a provare l'efficacia clinica dei rimedi omeopatici.

Studi su organi isolati in vitro

Il gruppo di Aubin [69-72] ha condotto studi sull'attività cardiotoxicità dell'aconitina e della veratrina, sostanze che sono usate in omeopatia. A basse diluizioni (alte concentrazioni) (10^{-5} M) l'aconitina provocava, sul cuore isolato e perfuso, fibrillazione, a medie diluizioni (10^{-7} M) provocava bradicardia, a alte diluizioni (10^{-18} M) non aveva alcun effetto sul cuore sano, ma sul cuore pretrattato con basse diluizioni di aconitina aveva un netto effetto protettivo e normalizzatore del ritmo e di altri segni di cardiotoxicità. Risultati analoghi sono stati ottenuti con la veratrina [71, 72]. Questi esperimenti confermerebbero l'efficacia delle alte diluizioni su cellule e tessuti in qualche modo sensibilizzati o predisposti da situazioni patologiche.

Studi su colture cellulari

Gli studi più significativi sono stati condotti sui basofili umani, usando il test di degranolazione *in vitro* [73, 74]. Questo test indaga le proprietà di metacromasia di queste cellule, usando un metodo di conta dei basofili al microscopio ottico. Secondo Poitevin [33], questo fenomeno è dovuto a modificazioni del trasporto di ioni sulla membrana dei granuli. I primi lavori [75, 76] riportarono che la degranolazione *in vitro* indotta da vari allergeni (polveri domestiche, acari) era inibita da alte diluizioni di veleno d'ape (*Apis mellifica* 9CH e 15CH). Uno studio successivo [77] ha preso in esame i basofili stimolati con siero anti-IgE, studiando l'effetto di due prodotti usati nel trattamento omeopatico delle sindromi allergiche, *Apis mellifica* e Lung histamine. Questi farmaci davano significative inibizioni a concentrazioni teoriche di 10^{-9} e 10^{-17} M. Esaminando il rapporto dose-effetto, si osservava una alternanza di inibizione, inattività e stimolazione, che determinava un andamento "pseudosinusoidale". L'inibizione è stata poi ottenuta anche con alte diluizioni di istamina pura con picchi di inibizione attorno a 6-7CH e 17-18CH [33]. Poiché gli effetti osservati sembravano dipendere dall'istamina e dalla melittina (componenti principali del veleno d'ape [78]), gli autori hanno suggerito i possibili meccanismi: a) blocco non specifico delle IgE; b) regolazione della attività fosfolipasi: è noto che la melittina attiva la fosfolipasi A_2 [79]; c) feed-back negativo dell'istamina sulla sua stessa liberazione.

Lo stesso gruppo, in uno studio multicentrico condotto in collaborazione con altri quattro laboratori, ha poi riportato che i basofili umani sono sensibili a dosi infinitesimali di sostanze che già si conosce avere un effetto stimolatore a dosi ponderali, quali anticorpi anti-IgE, ionofori per il calcio, fosfolipasi A_2 . La specificità d'azione era comprovata dal mancato effetto di anticorpi anti-IgG, di fosfolipasi C e di ionofori in assenza dell'appropriato ione nel mezzo di incubazione [80]. Le curve dose-risposta mostravano, al decrescere della dose, prima una scomparsa della attività, poi una ricomparsa e poi vari picchi di attività e inattività alternantisi fino a diluizioni altissime, corrispondenti a concentrazioni di anticorpo praticamente nulle. In questo lavoro era inoltre riportato che per avere la massima attività nelle diluizioni infinitesimali era necessario che il processo di diluizione fosse accompagnato da forte agitazione (10 s con vortex) e che la attività stimolante delle soluzioni diluite di anticorpo permaneva anche dopo ultrafiltrazione attraverso membrane Amicon con cut-off di 10 kDa che avrebbero dovuto trattenere l'anticorpo.

Questo lavoro ha avuto molta risonanza, ma è stato criticato [81, 82] sia per considerazioni teoriche che per la difficile ripetibilità dei risultati. Recentemente però gli stessi autori sarebbero riusciti a confermare i risultati ripetendo le prove in modo metodologicamente corretto (J. Benveniste, comunicazione personale).

Sulla linea delle prove di tossicità eseguite su animali (v. sopra) il gruppo di Boiron [83] ha riportato che il mercurio ($HgCl_2$) in dosi infinitesimali (5CH) protegge le colture di fibroblasti dalla intossicazione da dosi elevate di mercurio. Il parametro studiato era l'indice mitotico.

Mansvelt and Van Amons [84] hanno osservato un effetto citotossico del $HgCl_2$ su linfociti di topo in coltura a dosi 10^{-5} - 10^{-6} M, mentre un effetto inibitore della crescita, senza citotossicità, a dosi 10^{-16} - 10^{-17} M. Questo effetto però non è stato ritrovato da un altro gruppo che ha studiato l'azione di diluizioni da 10^{-10} a 10^{-18} M sullo stesso modello [85].

Particolarmente interessanti appaiono due lavori che riportano l'effetto di Phytolacca sulla blastizzazione linfocitaria [86, 87]. Phytolacca americana contiene una glicoproteina, il pokeweed mitogeno, conosciuto per indurre la trasformazione linfoblastica *in vitro* dei linfociti B [88]. Phytolacca è anche utilizzata da molto tempo (prima che ne fosse conosciuta l'azione immunologica *in vitro*) empiricamente in omeopatia in numerose affezioni comportanti adenopatie, come ad esempio la mononucleosi infettiva e la patologia virale in otorinolaringoiatria [89]. Su linfociti a riposo, diluizioni 5CH, 7CH e 15CH di Phytolacca non hanno nessun effetto mitogeno, ma su linfociti stimolati con dosi ponderali di fitoemagglutina esercitano un effetto inibitorio sulla mitosi dal 28 al 73% (massimo effetto la 15CH in un lavoro [86], la 7CH in un altro lavoro [87]). In queste sperimentazioni ancora una volta risaltano i concetti di tropismo biologico (per cui una soluzione ultra diluita ha una attività che si indirizza sullo stesso sistema bersaglio della sostanza non diluita) e di inversione degli effetti (per cui la soluzione diluita inibisce l'effetto della sostanza originale o di una simile).

Vi sono anche alcuni lavori eseguiti sulle cellule fagocitarie (leucociti polimorfonucleati e macrofagi). In questo caso sono state testate sostanze che vengono usate in omeopatia nelle situazioni in cui vi è infiammazione acuta con forte componente di polimorfonucleati. Poitevin *et al.* [90] hanno osservato un effetto inibitore di Belladonna e *Ferrum phosphoricum* a diluizioni 5CH e 9CH sulla produzione di radicali liberi dell'ossigeno (chemiluminescenza) indotta da Zimosan opsonizzato. L'inibizione era altamente significativa e raggiungeva circa il 30-40% all'incirca la stessa inibizione ottenuta con 10 μ M desametasone e 0,1 mM indometacina. Hanno anche testato *Apis mellifica*, non trovando però variazioni significative. Gli autori hanno notato che esiste una notevole differenza di sensibilità individuale a questi farmaci. Questo problema della diversa sensibilità di cellule isolate da diversi soggetti è stato messo in luce anche da Moss *et al.* [91], che hanno indagato l'effetto di Belladonna, *Hepar sulfur*, *Pyrogenium*, *Silicea* e *Staphylococinum* sulla chemiotassi, ottenendo risultati contrastanti. Quest'ultimo lavoro è stato criticato [89] in quanto le soluzioni usate nelle prove non erano sterili e quindi si potrebbe così spiegare la variabilità dei risultati.

Il gruppo di Wagner [92] ha affrontato sperimentalmente il problema dei non usuali cambiamenti di effetto osservati nelle curve dose-risposta. Naftochinoni (plumbagina, alkannina, ecc.) e agenti citostatici (vincristina, methotrexate, fluorouracile, ecc.) ad alte concentrazioni

(100 µg-10 ng/ml) inibivano mentre a concentrazioni molto basse (10 pg-10 fg/ml) stimolavano la blastizzazione linfocitaria e la fagocitosi granulocitaria. Dosi intermedie erano inefficaci [92]. Gli autori hanno suggerito che alcuni effetti antitumorali di estratti vegetali potrebbero spiegarsi anche con questo meccanismo.

Ipotesi sul meccanismo d'azione

La sperimentazione di laboratorio che si è venuta accumulando negli ultimi anni comincia a fornire utili informazioni che, aggiungendosi a quelle più tradizionali ma più difficilmente controllabili della pratica clinica, consentono di formulare alcune ipotesi sul meccanismo di azione dei farmaci omeopatici e delle sostanze in alte diluizioni. Molte di queste ipotesi sono, tuttavia, largamente speculative.

Innanzitutto dalle ricerche risulta parzialmente confermato il principio di similitudine, nel senso che una certa sostanza farmacologicamente attiva quando testata in soluzioni altamente diluite sembra reagire specificamente con lo stesso sistema biologico con cui reagisce la sostanza non diluita [31, 33, 34, 38, 50-56, 63-70, 77, 80]. La reazione alla alta diluizione è spesso opposta a quella osservata a basse diluizioni: un composto può avere effetto protettivo sugli effetti tossici dello stesso o di altri composti; un agente pro-infiammatorio può presentare ad alte diluizioni effetto antiinfiammatorio [34, 35, 48, 49, 52, 54, 56, 60, 70, 83-87, 89, 92]. Bisogna comunque precisare che tale inversione di effetto non è una costante [63-67, 68, 84].

Si può quindi ipotizzare, anche se in maniera speculativa, che il segnale veicolato dalla soluzione altamente diluita sia riconosciuto specificamente dal sistema bersaglio ed elaborato in modo particolare. L'effetto del farmaco di tipo omeopatico potrebbe perciò spiegarsi (intendendo questa spiegazione solo come una ipotesi di lavoro) in due modi: a) il farmaco stimola alcuni meccanismi biologici che sono inibiti o bloccati dai fattori patogenetici esogeni o endogeni; o b) il farmaco inibisce un meccanismo di risposta che è attivato in modo sproporzionato o distorto dall'agente causale della malattia.

L'attività biologica ed eventualmente terapeutica di farmaci in dosi basse o bassissime potrebbe essere dovuta al fatto che la alterazione dei sistemi fisiologici durante la malattia li predispone ad una variazione della sensibilità a livello di specifici recettori, fatto ben noto anche alla farmacologia classica [93]. Tuttavia, molti lavori su soluzioni altamente diluite suggeriscono che il tipo di informazione e di segnale veicolato da queste soluzioni differisce, almeno per alcuni aspetti, da quelle conosciute dalla biologia e farmacologia classiche. Il fatto che molti esperimenti mostrino che l'effetto aumenta, o rimane stabile, o oscilla tra aumento e diminuzione, durante successive diluizioni farebbe ipotizzare che una informazione speci-

fica di un composto a dosi omeopatiche possa essere attivata o amplificata dal processo di diluizione e agitazione. Si tratterebbe quindi di attività biologica in presenza di tracce di molecole o in loro assenza, tanto che è stato coniato il termine "biologia metamolecolare" [80].

La natura precisa di questo fenomeno resta ancora ignota e diversi argomenti [6, 94-101] suggeriscono che la spiegazione vada cercata in un particolare comportamento fisico-chimico del solvente (acqua, o acqua con varie percentuali di etanolo) durante il processo di diluizione e agitazione.

Conclusioni e prospettive

Da quanto qui riportato appare evidente che il problema della verifica di effetti biologici dei farmaci omeopatici o comunque di sostanze naturali e artificiali usate a bassissimi dosaggi resta aperto e rappresenta un interessante campo di indagine per la ricerca biomedica. Questo problema investe vari campi, dalla fisica quantistica alla farmacologia clinica, e necessita di un approccio multidisciplinare.

Le difficoltà che ostacolano un approccio scientifico alla medicina omeopatica sono molteplici e la prima è senza dubbio un notevole grado di incomunicabilità con la medicina ufficiale. Mentre la medicina scientifica moderna si fonda sulle conoscenze derivate dalla ricerca di base (storicamente prima anatomia e fisiologia, poi biochimica, microbiologia, biologia molecolare, ecc.) dalle quali trae indicazioni per un razionale approccio diagnostico e terapeutico alla malattia, la medicina omeopatica inizia dalla sperimentazione di farmaci (rimedi) sull'uomo sano e sul malato e poi formula alcuni principi di riferimento (legge di similitudine, delle minime dosi, ecc.) con cui il medico si orienta nella scelta del farmaco nel singolo caso clinico. Non si può non constatare che il metodo omeopatico è stato ed è spesso applicato con eccessive semplificazioni o con deviazioni dal piano scientifico a quello empirico o intuitivo. La situazione è complicata anche dal fatto che la mancanza di solide basi scientifiche ha causato la frammentazione della omeopatia in varie scuole che seguono metodi spesso molto diversi.

Negli ultimi anni la situazione sta cambiando, in quanto la ricerca in questo settore ha fatto alcuni interessanti progressi. Ciononostante, molti dati sperimentali attendono ulteriori conferme e le ipotesi interpretative dei fenomeni sono tuttora in fase di elaborazione. Le future linee di indagine in questo campo, che potrebbero determinare un ulteriore avvicinamento tra medicina scientifica e omeopatia, saranno essenzialmente le seguenti:

a) messa a punto di modelli sperimentali rigorosi e ripetibili su sistemi cellulari e animali con cui verificare se esiste, ed eventualmente caratterizzare, un effetto "metamolecolare" nelle soluzioni ultra-diluite.

b) studi di fisica (teorica e applicata) potrebbero essere di aiuto nell'individuare l'eventuale presenza, nelle soluzioni ultra-diluite, di particolari strutture o energie che possano spiegare un effetto biologico;

c) purificazione e caratterizzazione, partendo da farmaci omeopatici di uso corrente in dosi non ultra-diluite, dei loro principi attivi, in modo da poterne individuare i possibili bersagli molecolari, cellulari e tissutali nell'organismo sano e malato. L'individuazione di precise molecole attive e dei loro recettori consentirebbe di rendere ragione dell'effetto di sostanze naturali individuate empiricamente;

d) sperimentazione clinica controllata. Questo è un aspetto decisivo per l'ovvio motivo che solo dopo aver raggiunto la certezza dell'efficacia (e della relativa innocuità) di un farmaco ne è giustificabile l'uso. La sperimentazione

in doppio cieco e controllata con placebo è stata finora troppo trascurata in questo settore. Nonostante i problemi metodologici sopra accennati, il fatto che si usano basse dosi dovrebbe costituire una facilitazione per questo tipo di sperimentazioni.

Ringraziamenti

L'Autore ringrazia per l'aiuto e gli utili suggerimenti il Dott. I. Bianchi (Presidente Associazione Italiana di Omotossicologia), la Dott.ssa A. Carluccio (Guna Farmaceutici, Milano), il Dott. E. Del Giudice (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Milano), il Prof. G. Preparata (Università di Milano), il Dott. A. Signorini (Medico specializzando in Biologia Clinica, Verona) e il Prof. H. Wagner (Università di Monaco di Baviera).

Ricevuto l'8 novembre 1989.

Accettato il 28 febbraio 1990.

BIBLIOGRAFIA

1. DOXA. 1988. *Informazione degli italiani nei riguardi di cure e rimedi naturali o alternativi*. S. 88509.
2. ULLMAN, D. 1988. *Homoeopathy. Medicine for the 21st century*. Thorson publ., Wellingborough, England.
3. GIBSON, S. & GIBSON, R. 1987. *Homoeopathy for everyone*. Penguin Books Ltd, Harmondsworth, England.
4. VITHOULKAS, G. 1980. *The science of homeopathy*. Grove Press Inc., New York.
5. RECKEWEG, H.H. 1981. *Homotoxikologie. Genzheitsschau einer synthese der medizin*. Aurelia Verlag, Baden-Baden.
6. DEL GIUDICE, N. & DEL GIUDICE, E. 1984. *Omeopatia e bioenergetica*. Cortina International, Verona.
7. COULTER, H.L. 1976. *Guida alla medicina omeopatica*. EDIUM Editrice, Milano.
8. RICCIUTI, A. 1989. Le medicine diverse e la loro realtà. *NATOM* 58(Suppl.): 4-6.
9. LODISPOTO, A. 1984. *Storia della omeopatia in Italia: storia antica di una terapia moderna*. Ed. Mediterranee, Roma.
10. EDITORIALE. 1989. Schede dei corsi di omeopatia frequentabili in Italia nell'anno accademico 1989/90. *NATOM* 61: 3-15.
11. DUJANY, R. 1978. *Omeopatia*. New Press, Como.
12. JULIAN, O.A. & HAFFEN, M. 1982. *Omeopatia*. Masson, Milano.
13. BIANCHI, I. 1987. *Argomenti di omotossicologia*. Vol. I. Edizioni Guna, Milano.
14. HAHNEMANN, C.F.S. 1981. *Organon. Dell'arte di guarire*. VI Ed. Edizioni Red, Como.
15. BRIGO, B. & MASCIELLO, E. 1988. *Omeopatia, medicina non violenta*. Ed. Boiron, Milano.
16. STROPPIANA, L. 1982. *Storia della medicina*. Roma Medica Ed., Roma.
17. TURNER, P. 1989. Is there a bridge between homoeopathy and conventional medicine? *Br. Homeopath. J.* 78: 230-236.
18. CHARETTE, G. 1982. *La materia medica omeopatica spiegata*. IPSA Editore, Palermo.
19. TETAU, M. 1989. *Le materia medica omeopatica clinica e associazioni bioterapiche*. IPSA Editore, Palermo.
20. WINSTON, J. 1989. A brief history of potentizing machines. *Br. Homeopath. J.* 78: 59-68.
21. AUBIN, M. 1984. Essais cliniques contrôlés en homéopathie. *Homéopathie Française* 72: 399-405.
22. HARIVEAU, E. 1986. L'expérimentation clinique en homéopathie. *Homéopathie* 3: 37-49.
23. POITEVIN, B. 1986. Existe-t-il une pharmacologie adaptée à l'homéopathie? *Homéopathie Française* 74: 289-304.
24. FISHER, P. 1987. Aims and priorities for research in complementary medicine: a proposal for an adverse effect reporting scheme. *Complem. Med. Res.* 2: 35-44.

- 7
25. POITTEVIN, B. 1988. Relation générale entre homéopathie et immunoallergologie. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Homéopathie* 38255, A 10. Edition Techniques, (Paris, France).
 26. JULIAN, O.A. 1979. *Materia Medica of new homoeopathic remedies*. Beaconsfield Publ., Beaconsfield, U.K.
 27. SMITH, T. 1979. A protocol for provings. *Br. Homeopath. J.* 68: 172-177.
 28. CAMPBELL, A.C.H. 1980. Thuja: a drug picture based on provings. *Br. Homeopath. J.* 69: 182-187.
 29. BAYR, G. 1986. A model for homeopathic drug tests including statistical analysis. *Br. Homeopath. J.* 75: 80-88.
 30. KOENIG, P. & SWOBODA, F. 1987. Acidum succinicum 30x, a drug proving. *Br. Homeopath. J.* 76: 19-29.
 31. VAKIL, A.E., VAKIL, V.E. & NANABHAI, A.S. 1988. A study of serum electrolyte and thyroid hormone changes in iodum provers. *Br. Homeopath. J.* 77: 152-154.
 32. NAGPAUL, V.M. 1987. Provings, planning and protocol. *Br. Homeopath. J.* 76: 76-80.
 33. POITTEVIN, B. 1988. Scientific bases of homeopathy. *Conference at the Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques*. Bordeaux, France, 6 February 1988.
 34. DOUTREMEPUICH, C., PAILLEY, D., ANNE, M.C., DE SEZE, O., PACCALIN, J. & QUILICHINI, R. 1987. Template bleeding time after ingestion of ultra low dosages of acetylsalicylic acid in healthy subjects. Preliminary study. *Thromb. Res.* 48: 501-504.
 35. DOUTREMEPUICH, C., PAILLEY, D., ANNE, M.C., HARIVEAU, E. & QUILICHINI, R. 1987. Platelet aggregation on whole blood after administration of ultra low dosage acetylsalicylic acid in healthy volunteers. *Thromb. Res.* 47: 373-377.
 36. FISHER, P. 1986. An experimental double-blind clinical trial method in homeopathy. *Br. Homeopath. J.* 75: 142-147.
 37. GIBSON, R.G., GIBSON, S.L.M., MAC NEIL, A.D. & WATSONBUCHANAN, W. 1980. Homeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by double-blind clinical therapeutic trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 9: 453-459.
 38. TAYLOR RELLY, D., TAYLOR, M.A., McSHARRY, C. & AITCHINSON, T. 1986. Is homoeopathy a placebo response? Controlled trial of homoeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet* 2: 881-886.
 39. AMODEO, C., DORFMAN, P., RICCIOTTI, F., TETAU, M. & VEROUX, P.F. 1988. Evaluation de l'activité d'Arnica 5CH sur le troubles veineux après perfusion prolongée. *Cah. Biother.* 98: 77-82.
 40. FISHER, P., GREENWOOD, A., HUSKISSON, E.C., TURNER, P. & BELON, P. 1989. Effect of homoeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *Br. Med. J.* 299: 365-366.
 41. FERLEY, J.P., ZMIROU, D., D'ADHEMAR, D. & BALDUCCI, F. 1989. A controlled evaluation of a homoeopathic preparation in influenza-like syndromes. *Br. J. Clin. Pharm.* 27: 329-335.
 42. ALBERTINI, H., GOLDBERG, W., SANGUY, B. & TOULZA, C. 1985. Homeopathic treatment of dental neuralgia using Arnica and Hypericum: A summary of 60 observations. *J. Am. Inst. Homeopathy* 78: 126-128.
 43. DORFMAN, P., LASSERRE, M.N. & TETAU, M. 1987. Préparation à l'accouchement par homeopathie: Experimentation en double-insu versus placebo. *Cah. Biother.* 94: 77-81.
 44. SHIPLEY, M., BERRY, H., BROSTER, G., JENKINS, M., CLOVER, A. & WILLIAMS, J. 1983. Controlled trial of homoeopathic treatment of osteoarthritis. *Lancet* 1: 97-98.
 45. MAYAUX, M. J., GUIHARD-MOSCATO, M.L., SCHWART D., BENVENISTE, J., COQUIN, Y., CRAPANNE, J.B., POITTEVIN, B., RODARY, M., CHEVREL, J.P. & MOLLET, M. 1988. Controlled clinical trial of homeopathy in postoperative ileus. *Lancet* 1: 528-529.
 46. FISHER, P. 1989. *Research in Homoeopathy*. Ed. Faculty of Homoeopathy, London.
 47. RUBIK, B. 1989. Report on the status of research on homoeopathy with recommendations for future research. *Br. Homeopath. J.* 86-96.
 48. GUILLEMAIN, J., DOUYLLIEZ, C., BASTIDE, M., CAMBAR, J. & NARCISSE, G. 1987. Pharmacologie de l'infinésimal. Application aux dilutions homéopathiques. *Homeopathie* 4: 35-46.
 49. BASTIDE, M. 1989. Report on research on very low dose effects. In: *Proceedings of the 3rd Symposium of International Group on Very Low Dose Effects*. GIRI/Atelier Alpha Bleue, Paris. pp 7-30.
 50. WURMSER, L. & NEY, J. 1955. Mobilisation de l'arsenic fixé chez le cobaye, sous l'action de doses infinitésimales d'arsenate de sodium. *Thérapie* 10: 625-638.
 51. LAPP, C., WURMSER, L. & NEY, J. 1958. Mobilisation de l'arsenic fixé chez le cobaye sous l'influence des doses infinitésimales d'arsenate. *Thérapie* 13: 46-55.
 52. CAZIN, J.C., CAZIN, M., GABORIT, J.L., CHAOU, A., BOIRON, J., BELON, P., CHERRUAULT, Y. & PAPANAUOTOU, C. 1987. A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of arsenic on the retention and mobilisation of arsenic in the rat. *Hum. Toxicol.* 6: 315-320.



53. FISHER, P., HOUSE, I., BELON, P. & TURNER, P. 1987. The influence of the homeopathic remedy plumbum metallicum on the excretion kinetics of lead in rats. *Hum. Toxicol.* 6: 321-324.
54. BILDET, J., GUERE, J.M., SAUREL, J., AUBIN, M., DEMARQUE, D. & QUILICHINI, R. 1975. Etude de l'action de différentes dilutions de Phosphorus sur l'hépatite toxique du rat. *Ann. Homéop. Fr.* 4: 425-432.
55. BILDET, J., BONINI, F., GENDRE, P., AUBIN, M., DEMARQUE, D. & QUILICHINI, R. 1984. Etude au microscope électronique de l'action de dilutions de phosphorus 15 CH sur l'hépatite toxique du rat. *Homéopathie Française* 72: 211-217.
56. BILDET, J., AUBIN, M., BARONNET, S., BERJON, J.J., GOMEZ, H. & MANLHIOT, J.L. 1984. Résistance de la cellule hépatique du rat après une intoxication infinitésimale au tétrachlorure de carbone. *Homéopathie Française* 72: 175-181.
57. UGAZIO, G., KOCH, R.R. & RECHNAGEL, R.O. 1972. Mechanism of protection against carbon tetrachloride by prior carbon tetrachloride administration. *Exp. Mol. Pathol.* 16: 281-285.
58. POUND, A.W., HORN, L. & LAWSON, T.A. 1973. Decreased toxicity of DMN in rats after treatment with carbon tetrachloride. *Pathology* 5: 233-242.
59. BASTIDE, P., AUBIN, B. & BARONNET, S. 1975. Etude pharmacologique d'une préparation d'*Apis mellifica* (7CH) vis-à-vis de l'érythème aux rayons U.V. chez le cobaye albinos. *Ann. Homéop. Fr.* 3: 289-294.
60. BILDET, J., GUYOT, M., BONINI, F., GRIGNON, M.C., POITEVIN, B. & QUILICHINI, R. 1989. Mise en évidence des effets de dilutions d'*Apis mellifica* et d'*Apium virus* vis à vis de l'érythème provoqué par un rayonnement U.V. chez le cobaye. *Ann. Pharmacol. Fr.* (in press).
61. ROOK, A., WILKINSON, D.S. & EBLING, F.J.G. 1972. *Textbook of dermatology*. Blackwell, Oxford.
62. DAVENAS, E., POITEVIN, B. & BENVENISTE, J. 1987. Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur. J. Pharmacol.* 135: 313-319.
63. BASTIDE, M., DOUCET-JABOEUF, M. & DAURAT, V. 1985. Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers. *Immunol. Today* 6: 234-235.
64. BASTIDE, M., DAURAT, V., DOUCET-JABOEUF, M., POLEGRIN, A. & DORFMAN, P. 1987. Immunomodulator activity of very low dosed of thymulin in mice. *Int. J. Immunother.* 3: 191-200.
65. DAURAT, V., DORFMAN, P. & BASTIDE, M. 1988. Immunomodulatory activity of low doses of interferon α , β in mice. *Biomed. Pharmacother.* 42: 197-206.
66. DOUCET-JABOEUF, M., GUILLEMAIN, G., PIECHACZYK, M., KAROUBY, Y. & BASTIDE, M. 1982. Evaluation de la dose limite d'activité du facteur thymique sérique. *C.R. Acad. Sci. Paris* 295: 283-286.
67. DOUCET-JABOEUF, M., PELEGRIN, A., COT, M.C. GUILLEMAIN, J. & BASTIDE, M. 1984. Seasonal variations in the humoral immune response in mice following administration of thymic hormones. In: *Annual review of chronopharmacology*. Vol. 1. A. Reinberg, M. Smolensky & G. Labrecqué (Eds). Pergamon Press, Oxford. pp. 231-234.
68. HARISCH, G. & KRETSCHMER, M. 1988. Smallest zinc quantities affect the histamine release from peritoneal mast cells of the rat. *Experientia* 44: 761-762.
69. PENNEC, J.P. & AUBIN, M. 1984. Effect of aconitum and veratrum on the isolated perfused heart of the common heel (*Anguilla-anguilla*). *Comp. Biochem. Physiol.* 776: 367-369.
70. AUBIN, M. 1984. Elements de pharmacologie homéopathique. *Homéopathie Française* 72: 231-235.
71. PENNEC, J.P., AUBIN, M., MANLHIOT, J.L., PAYRAU, B. & SCALIGER, D. 1984. Action de différentes dilutions de veratrine sur le coeur isolé et perfusé d'anguille. *Homeopathie Française* 72: 245-249.
72. PENNEC, J.P., AUBIN, M., MANLHIOT, J.L., PAYRAU, B. & SCALIGER, D. 1984. Action de différentes dilutions de veratrine sur le coeur isolé perfusé de rat. *Homéopathie Française* 72: 251-256.
73. BENVENISTE, J. 1981. The human basophil degranulation test as an *in vitro* method for the diagnosis of allergies. *Clin. Allergy* 11: 1-11.
74. SAINTE-LAUDY, J. 1987. Standardization of basophil degranulation test for pharmacological studies. *J. Immunol. Methods* 98: 279-282.
75. POITEVIN, B., AUBIN, M. & BENVENISTE, J. 1985. Effect d'*Apis mellifica* sur la dégranulation des basophiles humains *in vitro*. *Homéopathie Française* 73: 193-198.
76. POITEVIN, B., AUBIN, M. & BENVENISTE, J. 1986. Approche d'une analyse quantitative de l'effet d'*Apis mellifica* sur la dégranulation des basophiles humains *in vitro*. *Innov. Tech. Biol. Med.* 7: 64-68.
77. POITEVIN, B., DAVENAS, E. & BENVENISTE, J. 1988. *In vitro* immunological degranulation of human basophils is modulated by Lung histamine and *Apis mellifica*. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 25: 439-444.
78. PINON, C. & MOLKHOUE, P. 1980. Allergie aux insectes. In: *Allergologie*. J. Charpin (Ed.). Flammarion, Paris. pp. 690-699.

79. MORITA, Y., AIDA, N. & MIYAMATO, T. 1983. Role of phospholipase A₂ activation in histamine release from human basophils. *Allergy* 38: 413-418.
80. DAVENAS, E., BEAUVAIS, F., AMARA, J., ROBINSON, M., MIADONNA, A., TEDESCHI, A., POMERANZ, B., FORTNER, P., BELON, P., SAINTE-LAUDY, J., POITEVIN, B. & BENVENISTE, J. 1988. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 333: 816-818.
81. MADDOX, J., RANDI, J. & STEWART, W.W. 1988. "High-dilution" experiments a delusion. *Nature* 334: 287-290.
82. POOL, R. 1988. Unbelievable results spark a controversy. *Science* 239: 407.
83. BOIRON, J., ABECASSIS, J., COTTE, J. & BERNARD, A.M. 1981. L'étude de l'action de dilutions hahnemanniennes de chlorure mercurique sur l'index mitotique de cultures de cellules animales. *Ann. Homéop. Fr.* 23: 43-49.
84. MANSVELT, J.D. & VAN AMONS, E. 1975. Inquiry into the limits of biological effects of chemical compounds in tissue culture. I. Low dose effects of mercure chloride. *Z. Naturforsch.* 30: 643-649.
85. KOLLERSTROM, J. 1982. Basic scientific research into the "low dose effect". *Br. Homeopath. J.* 71: 41-47.
86. COLAS, H., AUBIN, M., PICARD, P. & LEBECQ, J.C. 1975. Inhibition du test de transformation lymphoblastique (TTL) à la phytohemagglutinine (PHA) par *Phytolacca americana* en dilution homéopathiques. *Ann. Homéop. Fr.* 6: 1-11.
87. BILDET, J., DUPONT, H., AUBIN, M., BARONNET, B., BERJON, J.J., GOMEZ, H. & MANLHIOT, J.L. 1981. Action *in vitro* de dilutions infinitesimales de *Phytolacca americana* sur la transformation lymphoblastique à la phytohemagglutinine. *Ann. Homéop. Fr.* 23: 102-111.
88. VOERLANDER, K.O. 1984. *Diagnostica immunologica*. Piccin, Padova.
89. POITEVIN, B. 1988. Recherche expérimentale. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Homéopathie* 38060 A 30. Edition Techniques, (Paris, France).
90. POITEVIN, B., AUBIN, M. & ROYER, J.F. 1983. Effet de belladonna et ferrum phosphoricum sur la chemiluminescence des polynucléaires neutrophiles humains. *Ann. Homéop. Fr.* 3: 5-12.
91. MOSS, V.A., ROBERTS, J.A. & SIMPSON, H.K.L. 1982. The action of "low potency" homeopathic remedies on the movement of guinea pig macrophages and human leukocytes. *Br. Homeopath. J.* 71: 48-61.
92. WAGNER, H., KREHER, B. & JURCIC, K. 1988. *In vitro* stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico- and femtogram quantities of cytostatic agents. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38: 273-275.
93. BRODDE, O.E. & MICHEL, M. 1989. Disease states can modify both receptor number and signal transduction pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 10: 383-384.
94. YOUNG, T.M. 1975. NMR studies of succussed solutions: a preliminary report. *J. Am. Inst. Homeopathy* 68: 8-16.
95. LUU, C. 1976. *Etude des dilutions homéopathiques par spectroscopie Raman-Laser*. Ed. Boiron, Paris.
96. FRANKS, F. (Ed.). 1982. *Water. A comprehensive treatise*. Plenum, New York.
97. DEL GIUDICE, E., PREPARATA, G. & VITIELLO, G. 1988. Water as a free electric dipole laser. *Phys. Rev. Lett.* 61: 1085-1088.
98. DEL GIUDICE, E. & PREPARATA, G. 1989. A collective approach to the dynamics of water. In: *Proceedings of the NATO ASI on hydrogen bonded liquids*. Cargese (France), 3-15 April 1989. (in press).
99. ADEY, W.R. 1988. Physiological signalling across cell membranes and cooperative influences of extremely low frequency electromagnetic fields. In: *Biological coherence and response to external stimuli*. H. Frohlich (Ed.). Springer Verlag, Berlin. pp. 148-170.
100. TSONG, T.Y. 1989. Deciphering the language of cells. *Trends Biochem. Sci.* 14: 89-92.
101. SMITH, C.W. 1988. Electromagnetic effects in humans. In: *Biological coherence and response to external stimuli*. H. Frohlich (Ed.). Springer Verlag, Berlin. pp. 205-232.