

Prof. P. Bellavite
 Associato di Patologia generale, Università di Verona

Moderne interpretazioni patogenetiche della infiammazione acuta

Riassunto

L'infiammazione rappresenta la risposta del tessuto vivente a un danno, che può essere di natura fisica, chimica o biologica. Il concetto di infiammazione acuta viene da tempi remoti ma contiene in sé elementi di praticità e di chiarezza che lo rendono valido e attuale. A partire dalle più svariate cause endogene e esogene di stimolo lesivo si mette in moto un processo cui partecipano in modo coordinato varie componenti molecolari (proteine del plasma, lipidi, prostaglandine, ormoni, peptidi, ioni, ecc.) e cellulari (leucociti, piastrine, macrofagi, endoteli, neuroni, ecc.). Per quanto solitamente la infiammazione sia una alterazione locale del tessuto, appare sempre più evidente che alla sua regolazione partecipano direttamente o indirettamente vari organi e sistemi. Tale processo è finalizzato alla riparazione (guarigione) ma non di rado può divenire a sua volta meccanismo patogenetico di amplificazione della lesione iniziale. Le linee di studio e di ricerca in questo campo si dirigono sia sull'analisi delle singole componenti del processo infiammatorio (ad esempio strutture vascolari, cellule della serie bianca, tessuto connettivo), sia sulla interpretazione del significato biologico di tali componenti. Poiché gli stessi meccanismi possono agire in funzione difensiva o offensiva, la "interpretazione" del linguaggio della infiammazione è di fondamentale importanza per il suo possibile controllo e modulazione. Così il moderno linguaggio della infiammazione tende a divenire coerente con un modello ciberneticamente

teiene parole quali "segnali", "mediatori", "target", "attivazione", "regolazione", "messaggio" (inter- e intracellulare), "priming", "de-sensibilizzazione", "memoria", ecc.

Ovviamente, le funzioni dei recettori — per molti versi ancora ignote — e dei sistemi di trasduzione cellulare giocano un ruolo di primaria importanza, sia nelle risposte a breve termine (biochimico-metaboliche) che nelle risposte a medio-lungo termine (espressione genica, proliferazione cellulare). In questo contesto appare suggestiva la possibilità che le osservazioni, spesso empiriche, della medicina omeopatica e della omotossicologia inizino a trovare una possibile base esplicativa in termini scientifici. Il campo dell'infiammazione-immunità offre un terreno ideale per questo tipo di studi.

Definizione e schema dell'infiammazione

Nella figura 1 è riportato uno schema generale dei fenomeni legati all'infiammazione acuta. Possiamo definire l'infiammazione (detta anche flogosi) come una risposta integrata del tessuto e anche dell'intero organismo (quando il processo è sufficientemente ampio) al danno causato da agenti esterni e interni. I danni possono essere i più vari, a seconda della eziologia, mentre le risposte sono abbastanza stereotipate, indipendenti dalla causa, determinate dal comportamento dei vari fattori cellulari e umorali coinvolti.

Questa serie di risposte sono qui schematicamente riassunte, e consistono in modificazioni dei vasi san-

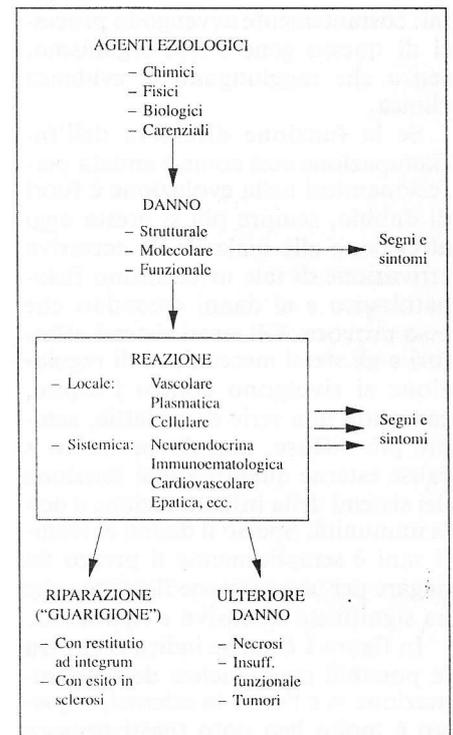


Fig. 1: Schema generale dell'infiammazione.

guigni, del plasma circolante e anche delle cellule, soprattutto della serie bianca. A livello generale, avvengono molti altri fenomeni causati dalle ripercussioni a distanza del processo che si è originato in sede locale. Di questi si dirà qualcosa in maggiore dettaglio successivamente.

Come è indicato nella figura 1, infiammazioni di una certa entità causano segni e sintomi, che sono sostanzialmente quelli evidenziati già da Cornelio Celso (30 a.C. - 38 d.C.): "rubor et tumor cum calore et dolore", cui si aggiungano la possibile perdita di funzionalità del tessuto e dell'organo e una serie di variazioni evidenziabili laboratoristicamente. Attraverso queste evidenze il medico può, almeno parzialmente, avvicinarsi a comprendere quello che sta verificandosi nel meccanismo interno che regola il sistema.

Non vi è alcun dubbio che questa risposta sia finalizzata al mantenimento della integrità dell'organismo e alla riparazione di eventuali traumi o perdite di continuità del tessuto. Noi chiamiamo questo recupero della integrità "guarigione", che solitamente può avvenire senza che ne resti alcuna traccia, con "restitutio ad integrum". C'è da notare che non sempre l'infiammazione provoca sinto-

mi: costantemente avvengono processi di questo genere nell'organismo, senza che raggiungano la evidenza clinica.

Se la funzione difensiva dell'infiammazione così come è andata perfezionandosi nella evoluzione è fuori di dubbio, sempre più si presta oggi attenzione alle malattie da eccessiva attivazione di tale meccanismo fisiopatologico e ai danni secondari che esso provoca. Gli stessi sistemi effettori e gli stessi meccanismi di regolazione si rivolgono contro l'ospite, causando una serie di malattie, sempre più diffuse, non dovute tanto a cause esterne quanto a mal funzione dei sistemi della infiammazione e della immunità. Spesso il danno ai tessuti sani è semplicemente il prezzo da pagare per una reazione flogistica che ha significato difensivo e riparativo.

In figura 1 è anche indicato che tra le possibili conseguenze dell'infiammazione vi è l'esito in sclerosi, e questo è molto ben noto (basti pensare alla guarigione di ferite per seconda intenzione, ai cheloidi, alla cirrosi epatica, alla fibrosi polmonare, alla stessa aterosclerosi, di cui molti elementi patogenetici rappresentano una "risposta al danno").

Forse meno evidente è la connessione tra infiammazione e cancro. Tale connessione potrebbe basarsi sui seguenti meccanismi: a) I radicali liberi prodotti dai fagociti nell'infiammazione (v. sez. 2) possono avere effetto mutageno, b) nel focolaio flogistico si trovano molti "fattori di crescita" che potrebbero agire come promotori, anche in sinergismo con le chinine, c) i leucociti potrebbero metabolizzare (e quindi attivare) sostanze cancerogene, d) la fibrina favorisce la diffusione (possibilmente proteggendo le cellule cancerose dall'attacco delle cellule citotossiche) e l'impianto delle metastasi, e) alcuni meccanismi di reazione immunitaria espressi in modo inadeguato (eccesso di reazione anticorpale anziché cellulare, alterato rapporto linfociti helper/suppressore) potrebbero bloccare le difese contro il tumore. Ovviamente, ciò non significa che l'infiammazione sia la causa di tumori, che hanno eziopatogenesi complessa e diversa da tipo a tipo.

L'inquadramento della reazione infiammatoria come una fase di un processo continuo che va dal danno alla guarigione o a un ulteriore danno

è in sintonia con quello di "vicariazione progressiva", tradizionalmente proposto dalla omotossicologia per suggerire che esiste un legame profondo e consequenziale tra le varie fasi che fanno la "storia" di una malattia in un paziente (1, 2).

Il campo dell'infiammazione rappresenta un argomento ideale di studio per la omotossicologia e la medicina naturale in generale. Infatti è proprio obiettivo di tale tipo di approccio terapeutico quello di cercare di utilizzare sistemi di cura che cooperino col processo di guarigione naturale sfruttandone le grandi potenzialità intrinseche.

È opportuno che si incrementi il dialogo tra un tipo di medicina che finora ha utilizzato prevalentemente l'approccio empirico (pur con innegabili risultati senza i quali non se ne spiegherebbe la attuale diffusione) e la ricerca rigorosa sui meccanismi fisiopatologici delle malattie e i meccanismi d'azione dei farmaci. In questa ottica qui saranno esaminati l'infiammazione dal punto di vista del patologo generale e i filoni di ricerca che sono oggi più seguiti in questo campo, cercando di inserire, dove possibile, alcune considerazioni sul possibile apporto della omotossicologia e della omeopatia. È opportuno precisare che, allo stato attuale delle conoscenze, alcune di tali considerazioni sono di natura speculativa e rappresentano delle ipotesi di lavoro.

I principali fenomeni dell'infiammazione acuta

La figura 2 mostra i tipi di cellule e le strutture del tessuto che sono coinvolte nell'infiammazione a livello locale e consente di riassumere brevemente gli eventi che si verificano in questo territorio, in questo teatro che ha fundamentalmente localizzazione nel tessuto connettivo.

La rete dei capillari in un tessuto è formata da cellule endoteliali poggianti su di una sottile membrana basale. Il flusso di sangue nei capillari è determinato soprattutto dallo stato di apertura delle arteriole e delle loro ultime diramazioni che sono dotate di muscolatura liscia con funzioni di sfintere. A questo livello si attua un controllo nervoso, ormonale e anche dipendente dalla pressione parziale di ossigeno e dal pH.

Quando in questo territorio si verifica un evento traumatico, o l'arrivo di batteri, o la presenza di tossine o sostanze chimiche irritanti, avvengono molti fenomeni biologici di cui i principali sono:

a) Le cellule muscolari lisce delle ultime diramazioni arteriose, dopo una iniziale contrazione, si rilasciano, consentendo l'ingresso di molto più sangue, che circola nella rete capillare, prima velocemente, poi sempre

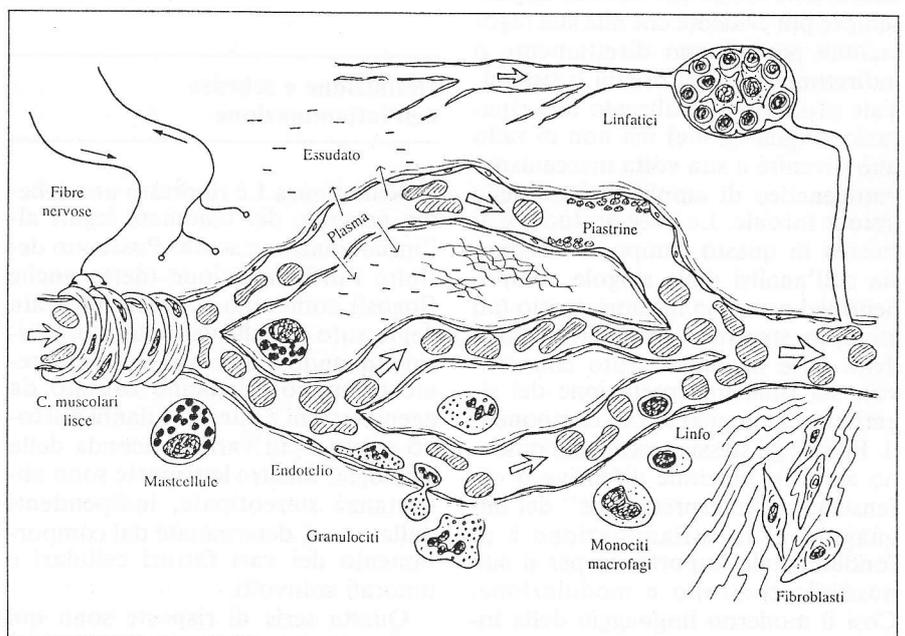


Fig. 2: I principali agenti dell'infiammazione.

più lentamente infarcendo tutto il tessuto ("rubor, calor").

b) Le mast-cellule presenti nel connettivo liberano i loro granuli contenenti istamina e altre sostanze, causando di conseguenza l'apertura di spazi tra le cellule dell'endotelio con fuoriuscita della parte liquida del sangue (plasma) e formazione di essudato ("tumor", nel senso di edema, gonfiore).

c) L'essudato può diluire e portare via microbi e sostanze tossiche, per lo più attraverso la rete linfatica, concorrendo così alla attivazione della risposta immunitaria. L'essudato può formare una rete di fibrina, che costituisce anche una barriera alla diffusione dei germi infettanti. Nell'essudato sono anche presenti molte sostanze attive come mediatori dell'ulteriore sviluppo dell'infiammazione e dell'amplificazione della reazione. Più avanti sarà riportato un elenco di questi mediatori. Vale la pena sottolineare che tra queste sostanze vi sono fattori del complemento che stimolano le mast-cellule a rilasciare l'istamina (anafilossine) e altri che hanno un ruolo diretto nella uccisione dei batteri. Alcuni dei mediatori stimolano anche le terminazioni nervose sensitive, causando dolore e causando — fatto scoperto piuttosto recentemente — il rilascio da queste terminazioni di neuropeptidi che a loro volta incrementano la risposta flogistica.

d) Vi è poi l'intervento nel teatro della battaglia dei globuli bianchi, in primis dei granulociti che, avvertendo le modificazioni dell'endotelio e dei liquidi del tessuto escono dai vasi, richiamati da prodotti degli stessi batteri, dai detriti cellulari, dalle endotossine, da frammenti di fibrina, dallo stesso complemento attivato. Nelle fasi più tardive della reazione cominceremo a trovare anche linfociti, monociti e macrofagi. I fibroblasti entrano in gioco, come è noto, nelle fasi riparative e nella cicatrizzazione delle ferite.

Questo quadro era già noto nel suo insieme 20-30 anni fa e resta sostanzialmente valido. Quali sono stati quindi i più recenti avanzamenti degli studi in questo campo? I maggiori passi avanti si sono fatti non tanto nella definizione delle strutture o delle cellule coinvolte nel fenomeno dell'infiammazione, bensì nel capire co-

Tabella 1: Sistemi battericidi ossigeno-indipendenti

Nome	Peso molecolare	Bersaglio microbico
Bactericidal: Permeabil.-increasing protein (BPI)	50-60,000	Gram —
Defensive	< 4,000	Gram + Funghi, Virus
Lisozima	14,500	Gram +
Lattoferrina	80,000	Gram +, Gram —
Catepsina G	25-29,000	Gram +, Candida
Major Basic Protein (eosinofili)	9-11,000	Parassiti
Altri: Lipasi (triacilglic.), Fosfolipasi, Nucleotidasi, Collagenasi	vari	Vari (effetti additivi ad altri meccanismi)

me funzionano e come sono regolati tutti questi agenti.

Gli studi sul funzionamento dei vari elementi considerati hanno riguardato ad esempio il modo con cui i granulociti uccidono i batteri ingeriti, il contenuto di enzimi negli organuli e nelle membrane delle varie cellule, gli antigeni e i recettori di membrana dei diversi tipi di leucociti, ecc. Lo spazio a disposizione non consente ovviamente una analisi completa di ogni elemento. Per esemplificare quello che è lo stato delle conoscenze attuali su uno degli aspetti più importanti della flogosi acuta, qui si prenderanno in esame più in dettaglio i recenti studi sulla funzione dei granulociti.

Oggi sappiamo che i granulociti stanno poche ore nel sangue circolante, poi aderiscono all'endotelio e passano nei tessuti per partecipare alla difesa da eventuali agenti estranei. Sono noti molti dei meccanismi molecolari con cui le cellule si attaccano tra di loro, è noto ad esempio che nelle vicinanze del focolaio infiammatorio i granulociti esprimono sulla loro membrana esterna delle proteine di ancoraggio (che sono dette integrine) che si attaccano a recettori complementari prodotti ed espressi dall'endotelio, detti molecole di adesione. Queste proteine di membrana sono state scoperte, come spesso succede, partendo da studi su malati che sono geneticamente difettosi nella funzione adesiva dei granulociti, malati che hanno perciò molti più globuli bianchi nel sangue, ma meno nel tessuto dove servirebbero, e quindi vanno soggetti a infezioni batteriche molto frequenti e gravi.

Oggi sappiamo molto anche sui sistemi di orientamento e di motilità delle cellule, che sono la base del fenomeno della chemiotassi e della fa-

gocitosi. Sono stati descritti recettori per decine di diverse sostanze cui i granulociti sono sensibili e che li stimolano a muoversi e a migrare in modo orientato. È anche noto che l'apparato meccanico necessario alla cellula per compiere queste funzioni si basa essenzialmente su fenomeni di continua polimerizzazione e depolimerizzazione di proteine del citoscheletro che formano filamenti organizzati nel citoplasma. Queste proteine sono le tradizionali actina e miosina, la tubulina e varie altre che sono ad esse associate. Infine sappiamo molto di come avviene il processo del killing dei batteri e dei meccanismi di citotossicità. Qui si prenderà in esame alcuni di questi meccanismi battericidi dei granulociti.

Tradizionalmente, si usa distinguere i sistemi battericidi in ossigeno-dipendenti e ossigeno-indipendenti. Questi ultimi infatti non hanno bisogno di ossigeno e funzionano anche in anaerobiosi. Nella tabella 1 sono elencati i principali sistemi ossigeno-indipendenti, che sono ben caratterizzati sia come struttura biochimica che come tipo di bersaglio elettivo (3).

I sistemi ossigeno-dipendenti sono invece quelli che entrano in azione a seguito della formazione di derivati tossici dell'ossigeno (figura 3). Questo peculiare metabolismo dell'ossigeno si attiva durante la fagocitosi o per effetto di altri stimoli solubili e si basa sul fatto che l'ossigeno non viene usato per produrre energia come in tutte le altre cellule, ma per produrre dei derivati elettronicamente attivati come i radicali liberi O_2^- (superossido), $OH\cdot$ (radicale idrossile), acqua ossigenata e altre molecole altamente reattive come l'ossigeno singoletto e l'acido ipocloroso (4). Nella produzione di questi ultimi derivati è impli-

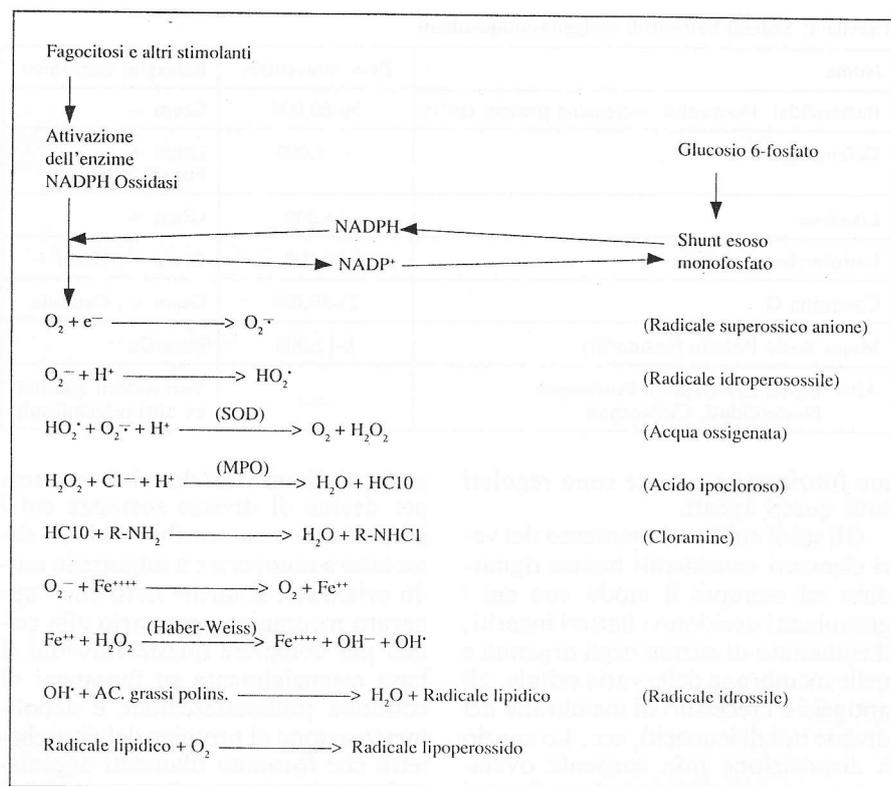


Fig. 3: Formazione di superossido e di altri derivati tossici dell'ossigeno da parte dei granulociti neutrofili.

cato l'enzima mieloperossidasi (MPO).

Il metabolismo dell'ossigeno così come è qui descritto implica il consumo di NADPH come donatore di elettroni e consumo di glucosio 6-fosfato come combustibile necessario per produrre nuovo NADPH (5). Oggi sappiamo molto della struttura e delle caratteristiche di ciascuna delle reazioni qui descritte e degli enzimi in esse coinvolti, ma i dettagli di tali reazioni andrebbero oltre lo scopo di questa rassegna.

Si deve sottolineare che questi radicali dell'ossigeno possono avere effetti benefici (uccisione di batteri, virus, parassiti e cellule tumorali) ma anche tossici e dannosi (citotossicità verso cellule sane, danni al connettivo, mutazioni). Non ultimo, lo stesso invecchiamento è dovuto in parte anche alla azione dei radicali liberi dell'ossigeno (6, 7).

Tali effetti si esplicano attraverso l'azione sui lipidi delle membrane biologiche (perossidazione degli acidi grassi poliinsaturi) e anche sulle lipoproteine e le proteine (ossidazione di metionine e di gruppi SH), sui carboidrati (depolimerizzazione) e anche gli acidi nucleici (idrossilazione delle ba-

si, "nicking", scissione di catene).

Il concetto che i radicali dell'ossigeno hanno una "doppia faccia", cioè il loro effetto dipende da una delicata bilancia di effetti utili e dannosi si applica anche al problema degli enzimi proteolitici prodotti e liberati dai granulociti e, più in generale a tutto il problema della infiammazione, del suo significato e della sua regolazione.

L'esplosione di consumo di ossigeno e di produzione di radicali liberi scatta in molte condizioni, non solo dipendenti da fagocitosi di particelle, ma anche per la presenza di peptidi, proteine, sia endogene che esogene, derivati dei lipidi e anche cristalli di particolari sostanze. È quindi una risposta cellulare che non facciamo difficoltà a chiamare in causa in tante situazioni dell'infiammazione, come ad esempio quella neurogena (v. sostanza P), quella collegata all'infarto e all'ischemia (lipidi derivati da membrane cellulari necrotiche, peptidi derivati da proteasi), quella delle malattie autoimmuni (immunocomplessi, complemento). Si potrebbe a questo proposito ricordare la valida intuizione di Reckeweg che parlava di "peptidi selvaggi" per indicare dei prodotti

di scissione parziale delle proteine endogene o esogene che un processo infiammatorio inefficiente (eventualmente anche per inappropriato uso di farmaci) non ha eliminato e che restano a produrre danni tossici nei tessuti (1). È possibile che tali "peptidi selvaggi" esplicino le loro azioni anche attraverso questo meccanismo.

Un grosso filone della ricerca farmacologica si è indirizzato recentemente sull'impiego di sostanze a effetto "scavenger" (cioè di ripulitura) dei radicali dell'ossigeno e di antiossidanti nella speranza di usarle come antiinfiammatori. Tutte queste ricerche hanno sostanzialmente confermato e sottolineato la grande importanza dei tocoferoli, dei caroteni, dell'ascorbato, della ceruloplasmina, della cisteina, del selenio e della superossidodismutasi come sistemi protettivi nei confronti dei radicali liberi. È però anche vero che mentre non vi sono dubbi sulla loro funzione biochimica e fisiologica, non vi è generale accordo sulla reale efficacia clinica di somministrazione di alte dosi di questi agenti nel prevenire o curare le malattie nell'uomo (7, 8).

Il linguaggio dell'infiammazione

Come sopra delineato, il processo dell'infiammazione si accompagna a profonde modificazioni biochimiche del liquido che infila i tessuti. Tra queste c'è la comparsa di molecole attive, di varia origine e di vario effetto, dette mediatori. Un elenco parziale di tali sostanze è riportato in tabella 2. Senza voler entrare nei dettagli, si vede come siano contemplate le molecole più svariate, dalla tradizionale e ben nota istamina alle prostaglandine, alle citochine come l'interleuchina-1, ai neuropeptidi.

Naturalmente la presenza di questi mediatori nell'essudato infiammatorio non si realizza come fenomeno improvviso e di tipo tutto o nulla, bensì in modo graduale e spesso in successione coordinata. Molte di queste sostanze fanno parte di sistemi che sono attivati "a cascata", come quelli della coagulazione e fibrinolisi, del complemento, delle chinine. In genere, l'attivazione di un sistema è seguita da attivazione di altri, o da attivazione di sistemi che inibiscono il pri-

Tabella 2: Alcuni mediatori dell'inflammatione acuta.

Mediatore	Origine	Effetti
Istamina	Mast-cellule Basofili Mucosa gastrica	Vasodilatazione (H1) Aumento permeabilità dell'endotelio (H1) Inibizione leucociti (H2)
Serotonina	Piastrine Mucosa intestinale S.N.C.	Vasodilatazione Aumento permeabilità dei vasi
Derivati dell'ac. arachidonico	Leucociti Piastrine Endoteli Altre cellule	Proinfiammatori e/o antiinfiammatori (a sec. di tipo e dosi) Broncocostrizione
Platelet Activating Factor (PAF)	Leucociti Piastrine Endoteli	Contraz. musc. liscia Dolore, prurito Chemiotassi leucociti Agregazione piastrine
Sostanza P	Terminali nervosi	Attivazione mast-cellula e leucociti
Proteasi	Leucociti	Attivazione dei sistemi polimolecolari del plasma
Interleuchina-1	Macrofagi e altri leucociti	Febbre Leucocitosi Attivazione di linfociti
Kinine	Kininogeni del plasma	Vasodilatazione Formazione essudato Dolore
C3a, C5a	Complemento del plasma attivato	Attivazione mast-cellule e leucociti
Fibrinopeptidi	Coagulazione/fibrinolisi	Vasodilatazione Chemiotassi leucociti
Fibronectina (e simili)	Plasma Vasi sanguigni	Adesione di leucociti e piastrine Opsonizzazione batteri

mo attivato, ecc. Si crea quindi una "rete intrecciata" di interrelazioni reciproche tra fattori di origine plasmatica e cellulare. In alcune "famiglie" di mediatori, come quelle dei derivati dell'acido arachidonico e della coagulazione, si possono formare sostanze ad effetto opposto a partire da precursori comuni. Altre sostanze, come ad esempio l'istamina, possono avere effetti diversi a seconda del tipo di recettore con cui interagiscono e della loro concentrazione.

Questi messaggeri, questi mediatori rappresentano per così dire il linguaggio dell'inflammatione. I messaggi vengono ricevuti, elaborati e rimandati ad altre cellule, così amplificando e gradualmente modificando l'evoluzione del processo. Il sistema stesso si auto-regola mediante un'ampia serie di inibitori (ad es. del complemento, della coagulazione, delle proteasi, della fibrinolisi, ecc.). Pare che nelle forme di inflammatione più intense, come ad esempio nelle gravi ustioni, si formino anche sostanze inibitrici delle funzioni dei leucociti (9). A seconda della prevalenza di un

tipo o di un altro di mediatori, l'inflammatione evolve in modo più o meno acuto e con conseguenze più o meno patologiche. Nelle fasi avanzate del processo della inflammatione acuta, i mediatori che prevalgono tendono ad essere quelli che richiamano nel focolaio cellule mononucleari, fibroblasti e endoteli e che stimolano tali cellule a proliferare e a produrre nuovo tessuto connettivo (fattori di crescita, citochine).

Tra le più importanti reti di segnali intercellulari che si instaurano nel corso dell'inflammatione recentemente si è prestata molta attenzione a quella che regola i rapporti tra fagociti e linfociti, ad opera soprattutto di messaggi di natura proteica detti citochine che si scambiano tale cellule (figura 4). Ciò avviene in concomitanza con segnali di contatto membrana-membrana che qui per semplicità non sono considerati.

Le citochine sono prodotte sicuramente già nel corso della inflammatione acuta, ma hanno anche grande importanza nell'inflammatione cronica e nel regolare i rapporti tra in-

fiammazione e risposta immunitaria specifica.

Il fagocita attivato dall'antigene produce la citochina interleuchina-1 (IL-1), la quale, oltre che attivare varie risposte dell'inflammatione, stimola i linfociti T a secernere interferoni e altre interleuchine. Gli interferoni servono nelle difese sia come agenti diretti contro i virus sia indirettamente potenziando notevolmente la funzione degli stessi fagociti.

Le altre interleuchine servono per stimolare il midollo a produrre più globuli bianchi, per stimolare i linfociti B a produrre anticorpi e i linfociti T a specializzarsi in varie funzioni. La lista delle interleuchine descritte e caratterizzate continua ad allungarsi.

Un'altra citochina interessante è il Tumor Necrosis Factor (TNF), che è sì un mezzo che usa il fagocita per uccidere alcuni tipi di cellule tumorali, ma anche una citochina in quanto attiva molte altre cellule (come per esempio gli endoteli e i granulociti) e provoca molte altre modificazioni.

È evidente che cercare di decifrare il linguaggio di questi segnali, cioè il contenuto di informazione che le molecole veicolano, può far sperare di poterlo imitare o in qualche modo modificare farmacologicamente.

Il problema più grosso sta nel fatto che quanto più questa serie di connessioni è conosciuta e decifrata, tanto più ne appare evidente la grande complessità e la interrelazione con altre reti e altri sistemi. Mentre da una parte si accumulano le conoscenze a livello molecolare e si tende ad applicare allo studio e alla descrizione di questi sistemi un modello cibernetico del tipo azione-reazione, dall'altra ci si accorge che non si riesce, e probabilmente non si riuscirà mai, a costruire un modello esatto, o matematico, che tenga conto di tutte le variabili e di tutti i fattori in gioco. Il fatto che il sistema tende ad auto-regolarsi e che le funzioni difensiva e offensiva dell'inflammatione siano difficilmente separabili rende molto arduo il tentativo di interferire farmacologicamente. Infatti il farmaco ideale dovrebbe, in linea teorica, contemporaneamente attivare le funzioni difensive-riparative e inibire quelle distruttive e dolorose. Tale selettività non è ovviamente posseduta da nessuna molecola, anche perché le varie funzioni sono spesso attuate dagli stessi meccanismi biochimici. In questa ot-

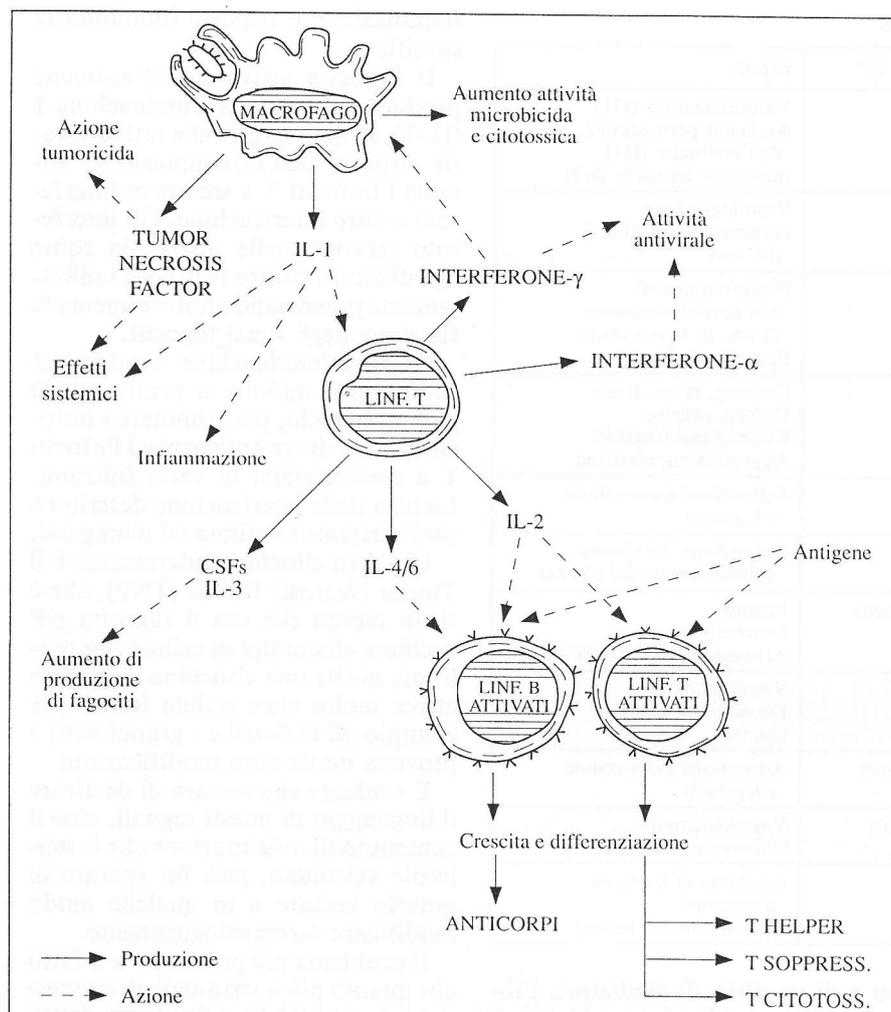


Fig. 4: Produzione e funzioni di alcune citochine.

tica, appare ragionevole il dubbio che lo stesso uso degli antiinfiammatori (steroidici e non), pur ritenuto necessario in molte situazioni per sopprimere i segni e i sintomi clinici, sia sempre scientificamente giustificato.

Recentemente l'ingegneria genetica ha messo a disposizione del medico grandi quantità di citochine. Si spera naturalmente di poterle utilizzare per stimolare le difese biologiche sia nelle sindromi di immunodeficienza (in primis l'AIDS), sia nella terapia immunologica del cancro, cercando quindi di attivare i fagociti, le cellule NK e i linfociti citotossici con interferoni o con interleuchine (v. ad esempio la terapia con cellule LAK di Rosenberg).

Così anche si è tentato di usare il TNF come agente citotossico contro le cellule cancerose, o si cerca di impiegare i Colony Stimulating Factors (CSFs) in quei casi in cui la produzio-

ne di globuli bianchi dal midollo risulta deficitaria per le più svariate ragioni.

Senza negare l'indubbio valore e la necessità di queste ricerche, tuttavia bisogna dire che i successi finora sono stati molto parziali e limitati a pochi tipi di tumori, soprattutto perché queste molecole non hanno effetto specifico sul bersaglio che si vuole raggiungere, ma interferiscono con tutta la rete che si è descritto. Insorgono così inevitabilmente effetti collaterali, tanto più gravi quanto più elevate sono le dosi, quali febbre, ipotensione, oliguria, aumento di peso, alterazioni epatiche, nausea, vomito, shock, ecc.

Chiaramente, il problema degli effetti collaterali dei farmaci non si limita a questo settore, ma in questo caso il rapporto effetto/rischio appare molto critico.

Chi si occupa di queste cose a livel-

lo clinico sta molto recentemente giungendo alla convinzione che per un più efficace impiego delle citochine si dovrà giocare sulle dosi e gli schemi di trattamento, sfruttando con grande finezza l'effetto sinergico: cioè ad esempio somministrare due o più diverse citochine a basse dosi che di per sé non provocano effetti collaterali, ma che insieme su un bersaglio comune provocano l'effetto desiderato.

In sistemi complessi come l'infiammazione e l'immunità è quindi molto difficile trasferire sul piano terapeutico le numerose conoscenze di biologia cellulare e molecolare riguardanti i singoli meccanismi coinvolti.

Ciò è particolarmente evidente nella terapia delle malattie autoimmuni e in generale in ogni intervento di tipo immunomodulatore (10, 11). A fronte di questa situazione non si vede perché non si potrebbe rivalutare, come strada aperta a ulteriori indagini, l'approccio empirico che parte dall'uso tradizionale di preparati fitoterapici, organoterapici e anche dalla stessa esperienza omeopatica e omotossicologica (estratti batterici, nosodi, ecc.).

D'altra parte, sono recentemente entrati nella farmacopea "ufficiale" prodotti a base di estratti di *Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, ecc., per cui esiste una vasta letteratura dimostrativa (11-14) e che agirebbero come immunostimolanti aspecifici, utili nella profilassi e nella terapia delle infezioni batteriche, soprattutto del tratto respiratorio. Sono stati riportati studi sull'effetto immunostimolante di estratti di piante che sono usati in omeopatia (15, 16). I preparati naturali complessi potrebbero dimostrarsi efficaci proprio in quanto contenenti diversi composti biologicamente attivi che agiscono in modo coordinato.

Lo studio clinico e laboratoristico di tali preparazioni come possibile mezzo di modulazione dei fenomeni flogistici è problematico soprattutto per la difficoltà di standardizzare e caratterizzare i preparati che si usano. Ciononostante, la disponibilità di metodi analitici molto sensibili e la possibilità di testare vari effetti biologici in colture cellulari sta rendendo sempre più scientificamente rigoroso e promettente questo tipo di studi (17-19).

Controlli a livello cellulare

Uno dei campi attualmente più studiati riguarda il modo con cui le molecole "segnale" riescono a regolare il comportamento delle cellule, in altre parole il modo con cui i segnali vengono ricevuti ed elaborati a livello cellulare.

Come mostrato nella figura 5, le cellule rispondono a segnali esterni che interagiscono con recettori mediante una serie di modificazioni biochimiche delle membrane e degli enzimi. Queste modificazioni, dette anche "sistemi di trasduzione" o di "accoppiamento stimolo-risposta", generano segnali intracellulari che dal recettore portano l'informazione ai sistemi effettori, che producono la risposta specifica per quella cellula e per quello stimolo. Alcune di queste modificazioni biochimiche sono rapide e transitorie (ad es. le variazioni ioniche e dei nucleotidi ciclici), altre sono più durature e rappresentano una sorta di "memoria" cellulare del contatto avuto con il segnale extracellulare (ad es. la traslocazione e la attivazione delle protein-chinasi, la attivazione di specifici geni).

Tra le varie risposte vi è naturalmente la produzione di sostanze che vengono liberate dalla cellula stessa nell'ambiente e che, dopo un percorso più o meno lungo, raggiungono altre cellule mettendo in moto altre risposte.

Da notare che il "segnale", o l'"informazione", può avere un significato stimolante o inibitore, a seconda dei casi. Il fatto che una molecola si comporti da stimolante o da inibitore non dipende tanto dalla struttura della molecola stessa o del recettore, quanto dai sistemi di trasduzione che questo segnale è in grado di evocare.

Questo tipo di approccio, basato sulla biologia cellulare, è molto fecondo anche per la possibilità che dà di concepire nuove forme di modulazione delle funzioni e quindi di terapia. Si potrebbero citare quindi i farmaci basati sulla competizione a livello recettoriale (es. beta-bloccanti, cimetidina, ecc.), sull'inibizione dei flussi ionici (es. inibitori dei canali del calcio), sull'inibizione degli enzimi di membrana (es. corticosteroidi) o citoplasmatici (es. aspirina), sul blocco

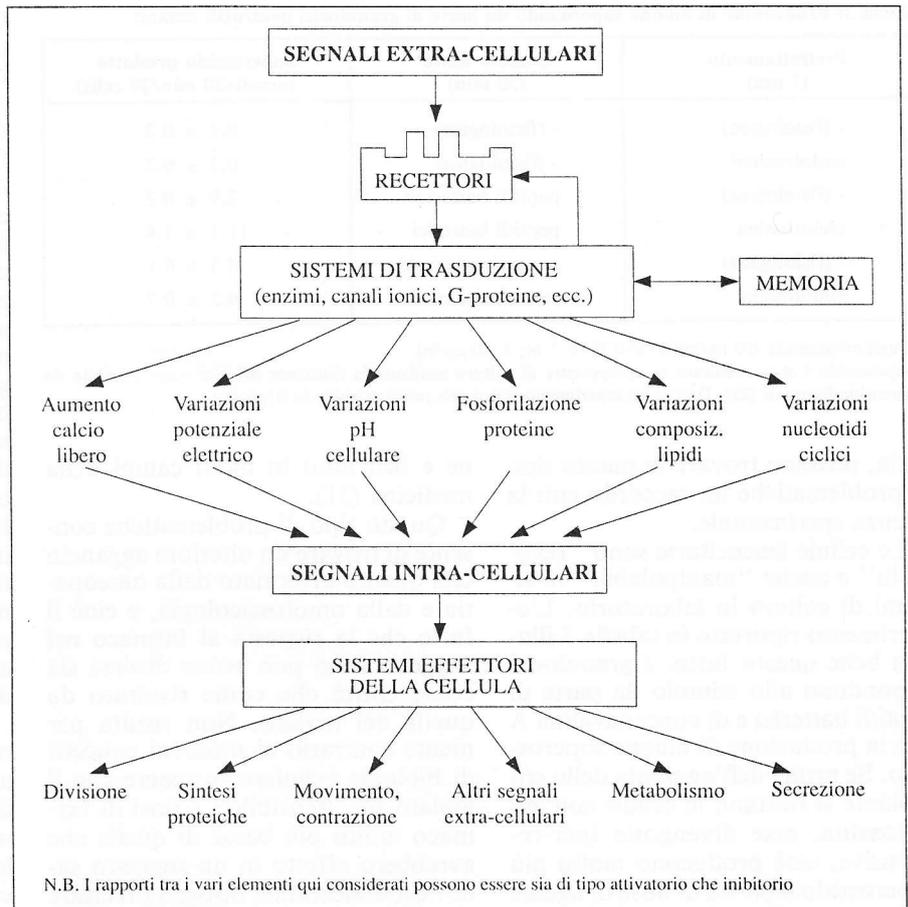


Fig. 5: Schema di alcuni sistemi di attivazione e di controllo cellulari.

dei sistemi effettori (es. colchicina, citostatici, ecc.). Inoltre si è capito il bersaglio di azione di molte tossine batteriche, che sono in grado di bloccare i sistemi di comunicazione tra recettori e sistemi effettori.

Si sta cominciando a capire la grande importanza della dieta non solo per la prevenzione e la cura delle dislipidemie, ma anche perché modificando il tipo e la quantità di acidi grassi che si ingeriscono si modifica il contenuto lipidico delle membrane e quindi si può modulare la eccitabilità di cellule quali piastrine e globuli bianchi. Si può capire che un possibile effetto terapeutico di oligoelementi, sali minerali, metalli, si potrebbe spiegare per il loro effetto sulla funzione di enzimi o pompe ioniche che controllano questi sistemi.

Infine, poiché è chiaro che molti di questi meccanismi di funzionamento cellulare richiedono energia sotto forma di ATP o altri composti fosforilati, risulta facile comprendere la validità delle forme di terapia che si prefiggono di incrementare il livello

energetico della cellula. L'approccio della omotossicologia, che punta molto su questo aspetto (vedi l'uso di catalizzatori del ciclo di Krebs e di chinoni) risulta coerente con questa impostazione teorica.

Un altro aspetto, che in questo schema non è contemplato, ma che recentemente ha cominciato ad apparire sempre più interessante, è il fatto che ci sono evidenze che le cellule rispondono non solo a segnali di natura chimica (molecole), ma anche di natura elettromagnetica, e in particolare alle cosiddette ELF, cioè extreme low frequency fields, campi a bassissima frequenza. Le vibrazioni elettromagnetiche di una certa frequenza possono trasmettersi a strutture quali i recettori, le membrane, il citoscheletro e anche gli enzimi, modificandone le attività (20-23). Questo tipo di studi sono appena all'inizio, ma sono molto promettenti anche per le loro possibili applicazioni diagnostiche e terapeutiche (24). È possibile che in futuro varie forme di terapia quali l'agopuntura e forse la stessa omeo-

Tabella 3: Produzione di anione superossido da parte di granulociti neutrofili umani:

Pretrattamento (1 ora)	Stimolo usato (30 min)	Superossido prodotto (nmoli/30 min/10 cells)
- (fisiologica)	- (fisiologica)	0.4 ± 0.2
endotossina ¹	- (fisiologica)	0.3 ± 0.2
- (fisiologica)	peptidi batterici ²	2.9 ± 0.2
endotossina	peptidi batterici	11.1 ± 3.4
- (fisiologica)	concanavalina A ³	4.3 ± 0.1
endotossina	concanavalina A	9.3 ± 0.7

1: Lipopolisaccaride 100 ng/ml; 2: fMLP 10⁻⁷ M; 3: 50 µg/ml.

Il superossido è stato misurato in micropiastre di coltura mediante la riduzione del citocromo c inibita da superossidodismutasi (25). Dati di un esperimento tipico con prove eseguite in triplicato.

patia, possano trovare in questo tipo di problematiche un raccordo con la scienza sperimentale.

Le cellule leucocitarie sono "regolabili" e anche "manipolabili" in sistemi di coltura in laboratorio. L'esperimento riportato in tabella 3 illustra bene questo fatto. I granulociti rispondono allo stimolo da parte di peptidi batterici e di concanavalina A con la produzione di anione superossido. Se prima dell'aggiunta dello stimolante si trattano le cellule con endotossina, esse divengono iper-responsive, cioè producono molto più superossido a parità di dose di agente attivatore e rispondono a dosi molto più basse di esso. Si tratta di una chiara dimostrazione — e se ne potrebbero dare moltissime — dell'esistenza del fenomeno di sinergismo, e più precisamente di "priming" (26, 27). Su un fenomeno analogo si basa l'effetto delle citochine che si è visto in precedenza, anche se i meccanismi cellulari possono essere diversi da quelli della endotossina. Un fenomeno opposto al "priming" è la desensibilizzazione, che pure si può ottenere in colture di leucociti con opportune condizioni sperimentali (28, 29).

Questo tipo di prove consentono di riprodurre in laboratorio una situazione che si verifica in vivo, cioè che le cellule in un malato che ha avuto contatto con l'endotossina sono "diverse" dalle cellule di un sano. Infatti è anche noto che se noi prendiamo i leucociti da un paziente durante un'infezione batterica di una certa entità, essi sono non solo cresciuti di numero, ma anche funzionalmente più efficienti (30).

Il fatto che le condizioni di malattia causino in varie cellule del corpo delle modificazioni della sensibilità dei recettori e dei sistemi di trasduzio-

ne è ben noto in molti campi della medicina (31).

Questo tipo di problematiche consente di trovare un ulteriore aggancio con quanto affermato dalla omeopatia e dalla omotossicologia, e cioè il fatto che la risposta al farmaco nel soggetto sano può essere diversa sia come entità che come risultato da quella del malato. Non risulta per niente contrario ai moderni concetti di biologia cellulare sostenere che il malato sia "sensibile" a dosi di farmaco molto più basse di quelle che avrebbero effetto in un soggetto sano. Ciononostante, bisogna precisare che per quanto riguarda l'azione delle dosi ultra-basse — dette anche alte diluizioni — spesso, ma non di regola, usate dai medici omeopati, non esistono per il momento spiegazioni che rientrino nel quadro delle attuali conoscenze sul funzionamento dei recettori e dei sistemi di trasduzione. Si tratta di un argomento che per le sue difficoltà intrinseche e per obiezioni pregiudiziali di ordine teorico ha difficoltà ad essere introdotto nella ricerca di base.

Rapporti dell'infiammazione locale con il resto dell'organismo

Finora si è considerato il processo infiammatorio come un sistema complesso che per lo più si autoregola. In realtà le cose non stanno così, in quanto il focolaio dell'infiammazione ha profondi rapporti con tutto il resto dell'organismo. Tali rapporti sono bi-direzionali, cioè da una parte l'infiammazione a livello locale influenza tutto il corpo e, viceversa, l'organismo influenza l'infiammazio-

ne. Evidentemente anche questi rapporti si realizzano mediante messaggi biochimici trasportati dal sangue o dal sistema nervoso. Da quanto detto sopra a proposito del controllo del funzionamento cellulare, non pare infondata l'ipotesi che anche altre energie bioelettriche non ancora ben caratterizzate (v. agopuntura e medicina bioenergetica) possano influenzare l'infiammazione a livello di organi e tessuti e che il focolaio infiammatorio influenzi questo tipo di energie. Il rapporto tra fenomeni biochimici e bio-elettrici potrebbe basarsi, ad esempio, sul fatto che i radicali dell'ossigeno sono para-magnetici, oppure sul fatto che gran parte dei fenomeni di attivazione delle cellule infiammatorie comportano cambiamenti della polarità elettrica delle membrane e che la depolarizzazione è pressochè costante nelle membrane di cellule in fase pre-degenerativa o di deficit energetico.

Limitando il discorso agli aspetti meglio conosciuti, cioè a quanto si sa attualmente sui mediatori biochimici degli effetti "a distanza" dell'infiammazione, si vede dalla tabella 4 e dalla figura 4 che questi effetti sono dovuti prevalentemente alla produzione e al rilascio di proteine del tipo delle citochine. A queste citochine si devono aggiungere le recenti dimostrazioni che i leucociti stimolati da virus e tossine producono, a seguito della attivazione di uno specifico gene, endorfine e ACTH (32). Tali molecole hanno, come è noto, molteplici effetti sul sistema endocrino e nervoso.

L'altra direzione in cui si realizza il rapporto tra infiammazione e sistema globale riguarda l'influenza del sistema neuroendocrino sull'infiammazione. Si tratta di un argomento vastissimo e anche di difficile affronto, perché si va dalla biochimica alla immunologia, alla neurologia, alla psicologia, campi evidentemente tra loro molto distanti e difficilmente posseduti con competenza da una stessa persona e neppure da uno stesso gruppo o istituto di ricerca. Comunque quella che viene detta neuroimmunoendocrinologia comincia a configurarsi come una disciplina con una certa fisionomia, molto più basata su un approccio biologico rispetto alla tradizionale psicosomatica.

Era noto già da tempo che le reazioni immunitarie possono essere condizionate come altre reazioni fi-

Tabella 4: Alcune molecole che mediano gli effetti sistemici dell'inflammazione.

Molecola	Origine	Bersaglio	Azione
Interleuchina-1	Macrofagi	SNC Fegato Midollo osseo Sist. Linfatico	Febbre, sonno Sintesi proteine Mielopoiesi Attivazione linfociti T Produzione ACTH
Tumor Necrosis Factor	Macrofagi	Cells tumorali Tess. adiposo e muscolare Vasi	Citotossicità Cachessia Ipotensione, Shock
Interleuchina-2	Linfociti T	Linfociti B, T Ipofisi	Attivazione Produzione ACTH
Interferone- α, β	Linfociti e fibroblasti	Vari tessuti Sist. nervoso Surrenali	Antivirale Antiproliferat. Analgesica Pirogenica Prod. cortisone
Interferone- γ	Linfociti T	Macrofagi e altre cells	Aumento funzioni
Colony-Stimul. Factors (CSF)	Linfociti T	Midollo osseo	Ematopoiesi
Endorfine	Linfociti B, T Macrofagi	Sist. nervoso	Analgesia
ACTH	Linfociti B, T Macrofagi	Surrenali	Prod. cortisone
TSH	Linfociti T, B	Tiroide	Prod. T3, T4

Tabella 5: Alcune molecole che mediano la regolazione neurogena ed endocrina della infiammazione e della immunità.

Molecola	Origine	Bersaglio	Azione
Corticotropina-RF	Ipotalamo	Linfociti B, T Macrofagi	Prod. ACTH
Tireotropina-RF	Ipotalamo	Linfociti T	Prod. TSH
Vasopressina	Ipofisi post.	Linfociti T	Prod. IFN- γ
Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)	Neuroni colin. e peptiderg.	Linfociti B, T	Inibizione funzioni
α -endorfina	Sist. nervoso	Linfociti B anticorpi	Inib. prod.
β -endorfina	Sist. nervoso	Linfociti T Cells NK	Inibizione prolifer. Aumento cito tossicità
Orm. d. crescita	Ipofisi ant.	Linfociti T Macrofagi	Aumento prolifer. Attivazione
Prolattina	Ipofisi ant.	Macrofagi	Aumento metabol.
Sostanza P	Fibre nervose amiel. C	Mast-cellule Linfociti Fagociti	Stimolazione funzioni
Angiotensina II	Plasma	Linfociti Monociti	Inibizione proliferaz.
Noradrenalina	Surrene Sist. nervoso	Linfociti B, T	Aumento (?) funzioni
Glucocorticoidi	Surrene	Linfociti B, T Fagociti	Inibizione funzioni e proliferaz.

siologiche in modo pavloviano classico, ed era anche noto che durante lo stress si ha una involuzione del timo e una depressione dell'immunità. Si sa che le risposte immunitarie possono essere aumentate o sopresse da numerose situazioni di stress psichico come perdita del coniuge, depressio-

ne, pressione psicologica per esami e concorsi, persino nel bambino affidato all'asilo nido. Lesioni cerebrali in specifiche aree del SNC possono provocare alterate risposte immunitarie.

Per un lungo periodo però l'unica connessione individuata tra sistema nervoso e immunità fu l'asse ipofisi-

corticosterone e la produzione di glucocorticoidi. Questa veduta è stata superata sia perché si è chiaramente dimostrato che gli animali stressati e adrenalectomizzati sono funzionalmente immunosoppressi, sia perché si sono individuati sempre più recettori per neurotrasmettitori sulle cellule periferiche e sempre maggior numero di molecole prodotte dal sistema neuroendocrino che interagiscono col sistema immunitario e le cellule dell'inflammazione (33, 34).

Un elenco delle molecole di origine neuroendocrina con effetto sui leucociti è riportato in tabella 5.

Queste ultime dimostrazioni dei rapporti tra infiammazione e sistema neuroendocrino offrono lo stimolo a qualche considerazione conclusiva sul possibile ruolo della omeopatia nell'affronto di tali problematiche. Le dimostrazioni sempre più accurate e dettagliate di queste connessioni non fanno che rafforzare la convinzione che quando si cura una malattia si deve prima di tutto inquadrare la realtà di tutto il paziente. Questo enunciato è senza dubbio accettato teoricamente da ogni tipo di approccio terapeutico, convenzionale e non, ma poi nella pratica è difficile da applicare nel caso concreto. Nonostante le buone intenzioni, il medico è costretto quindi nell'atto diagnostico e terapeutico a scindere il processo patologico attuale dall'organismo ospite e a concentrare tutta l'attenzione e la terapia sull'organo, sulla cellula o sulla molecola. Anche se questo in molti casi si rivela immediatamente efficace in altri casi non è risolutivo e soprattutto non attua una terapia completa, perché non riesce a influire su *tutti* i livelli del dis-equilibrio che ha portato alla malattia e ne modula l'evoluzione. Per raggiungere questo scopo ideale, quasi utopistico, attualmente mancano sia i mezzi "diagnostici" che quelli terapeutici.

A questo proposito è suggestiva la strada tracciata dal metodo omeopatico, per la sua tendenza a considerare non solo i dettagli, ma anche il "nucleo centrale" della alterazione del paziente, così come può essere percepita dal medico in base allo studio particolareggiato della "storia" del paziente, alla analisi della tipologia costituzionale, alla attenzione ai sintomi neurologici e anche psicologici, alla considerazione delle particolarità fisiologiche (gusti e aversioni

alimentari, funzioni neurovegetative, ecc.) e della reattività agli stimoli ambientali (caldo, freddo, variazioni meteorologiche e stagionali ecc.). Pur con tutti i limiti legati alla difficile oggettivazione di tale approccio, è evidente che con esso si cerca di "esplorare" anamnesticamente la situazione del paziente a livello di sistema neuroendocrino e quindi di calibrare anche su questo livello un intervento terapeutico.

L'omeopatia e la omotossicologia considerano l'infiammazione "sintomo" (cioè segnale, messaggio) e non "malattia", e considerano questo sintomo come l'espressione di una alterazione del rapporto tra soggetto e ambiente e/o tra i sistemi dello stesso soggetto. Alla luce di quanto detto, questi concetti paiono di grande attualità, anche al di là delle stesse difficoltà di razionalizzare e forse anche di dimostrare tutto ciò che la omeopatia afferma.

Infine quanto detto apre la strada, almeno sul piano teorico, agli studi dell'effetto dei farmaci omeopatici su sistemi cellulari in laboratorio. Resta aperto infatti il grande problema se il farmaco omeopatico agisca sul sistema nervoso e quindi di riflesso attivi i meccanismi di guarigione oppure se esso possa agire anche in periferia, a livello locale. La dimostrazione che dà la biologia cellulare del fatto che i sistemi di funzionamento delle cellule e dei recettori siano sostanzialmente gli stessi in tutto il corpo e la stessa presenza di recettori per ormoni e neurotrasmettitori sulle cellule periferiche suggerirebbero che un effetto di questo tipo di farmaci possa essere cercato, indagato e caratterizzato anche su sistemi cellulari. A sostegno di tale possibilità sono recenti studi di laboratorio che dimostrerebbero l'effetto di sostanze e soluzioni preparate secondo le metodiche della omeopatia nel provocare (o nell'inibire) tipici fenomeni legati al meccanismo della infiammazione, quali degranulazione delle mast-cellule, attivazione dei granulociti, proliferazione dei linfociti (35-38). Se questi dati saranno confermati ed altri analoghi si aggiungeranno, l'avvicinamento tra omeopatia e medicina scientifica sarà molto facilitato e accelerato.

Per sottolineare la necessità di lavoro sperimentale in questo campo si può concludere con una frase tratta da una conferenza tenuta dal prof.

Turner, che non è un medico omeopatico, ma un eminente farmacologo clinico di Londra ed editore della rivista "Human Toxicology": "Homeopathy and conventional medicine are, therefore, to be seen as expressions of that reality which is the basis, the foundation of both. It is by experimentally tunnelling down together into that reality, moving towards each other through that reality, that we will eventually understand the true nature of disorders that we all seek to treat, and the mechanisms of action of our various forms of therapy" (39). □

Bibliografia

- (1) Reckeweg, H.H. *Homotoxikologie. Ganzheitsschau einer synthese der medizin.* Aurelia Verlag, Baden-Baden 1981.
- (2) Bianchi, I. *Argomenti di omotossicologia.* Vol. I. Guna Ed., Milano 1987.
- (3) Elsbach, P. and Weiss, J. In: *Inflammation Basic Principles and Clinical Correlates* (Gallin, J. I., Goldstein, I. M. and Snyderman, R. eds.) Raven Press, New York. 445-470, 1988.
- (4) Babior, B. M. *J. Clin. Invest.* 73: 599-601, 1984.
- (5) Bellavite, P. *Free Radical Biol. Med.* 4: 225-261, 1988.
- (6) Marx, J. L. *Science* 235: 529-531, 1987.
- (7) Southorn, P. A. *Mayo Clin. Proc.* 63: 390-408, 1988.
- (8) Dormandy, T.L. *Lancet* 2: 1010-1014, 1983.
- (9) Nuri Ozkan, A., Pinney, E., Hoytm D. B., Ninnemann, J. and Hansbrough, J. J. *Trauma* 28: 207-210, 1988.
- (10) Bach, J. F. *Rec. Prog. Med.* 79: 343-350, 1988.
- (11) Wybran, J. *Curr. Opinion Immunol.* 1: 275-281, 1988.
- (12) Capsoni, F., Minonzio, F., Venegoni, E., Ongari, A. M., Meroni, P. L., Guidi, G. and Zanussi, C. *Int. J. Immunopharmac.* 10: 121-133, 1988.
- (13) Balsano, F., Bonomo, L., Di Perri, T., Grassi, C., Guidi, G., Muiesan, G. and Zanussi, C. *Rec. Prog. Med.* 79: 73-78, 1988.
- (14) Nespoli, L., De Amici, M., Rondena, D., Collotti, F., Lanfranchi, A., Maccario, R., Ascione, A. and Burgio, G. R. *Riv. Inf. Ped.* 3: 181-189, 1987.
- (15) Wagner, H., Jurcic, K., Doenicke, A., Rosenhuber, E. and Behrens, N. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 36: 1421-1425, 1986.
- (16) Bauer, V. R., Jurcic, K., Puhlmann, J. and Wagner, H. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38: 276-281, 1988.
- (17) Bellavite, P. *Ann. Ist. Sup. Sanità.* In stampa, 1990.
- (18) Bastide, M. In: *Proceedings 3rd Symposium of International Group on Very Low Dose Effects.* GIRI/Atelier Alpha Bleue, Paris. 7-30, 1989.
- (19) Poitevin, B. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Homeopathie. Editions Techniques,* Paris. 38060 A 30, 1988.
- (20) Adey, W. R. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich ed.) Springer-Verlaag, Berlin. 148-170, 1988.
- (21) Tsong, T. Y. *Trends Biochem. Sci.* 14: 89-92, 1989.
- (22) Cossarizza, A., Monti, D., Bersani, F., Cantini, M., Cadossi, R., Sacchi A. and Franceschi C., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160: 692-698, 1989.
- (23) Weaver, J. C. and Astumian, R. D. *Science* 247: 459-462, 1990.
- (24) Smith, C. W. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich ed.) Springer-Verlag, Berlin. 205-232, 1988.
- (25) Vosbeck, K., Tobias, P., Mueller, H., Allen, R. A., Arfors, K. E., Sklar, L. A. and Ulevitch, R. J., *J. Leukoc. Biol.* 47: 97-104, 1990.
- (26) Van Epps, D. E. and Garcia, M. L., *J. Clin. Invest.* 66: 167-175, 1980.
- (27) Kaku, M., Yagawa, K., Nagao, S. and Tanaka, A. *Infect. Immun.* 39: 559-564-1983.
- (28) Simkowitz, L., Atkinson, J. P. and Spielberg, I. *J. Clin. Invest.* 66: 736-747, 1980.
- (29) De Togni, P., Bellavite, P., Della Bianca, V., Grzeskowiak, M. and Rossi, F. *Biochim. Biophys. Acta* 838: 12-22, 1985.
- (30) Bass, D. A., Olbrantz, P., Szejda, P., Seeds, M. C. and McCall, C. E. *J. Immunol.* 136: 860-866, 1986.
- (31) Brodde, O. E. and Michel, M. C. *Trends Pharmacol. Sci.* 10: 383-384, 1989.
- (32) Blalock, J. E. *Prog. Allergy* 43: 1-13, 1988.
- (33) Roszman, T. L. and Brooks, W. H. *Prog. Allergy* 43: 140-159, 1988.
- (34) Khansari, D. N., Murgo, A. J. and Faith, R. E. *Immunol. Today* 11: 170-175, 1990.
- (35) Bildet, J., Dupont, H., Aubin, M., Baronnet, S., Berjon, J. J., Gomez, H. and Manlihot, J. L. *Ann. Homeopath. Fr.* 23: 102-111, 1981.
- (36) Moss, V. A., Roberts, J. A. and Simpson, H. K. L. *Br. Homeopath. J.* 71: 48-61, 1982.
- (37) Poitevin, B., Aubin, M. and Royer, J. F. *Ann. Homeop. Fr.* 3: 5-12, 1983.
- (38) Poitevin, B., Davenas, E. and Benveniste, J. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 25: 439-444, 1988.
- (39) Turner, P. *Br. Hom. J.* 78: 230-236, 1989.